

## Araştırma

# Primer İmmün Yetmezlikli 1054 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

A. YORULMAZ\*, H. ARTAÇ\*, R. KARA\*, S. KELEŞ\*, İ. REİSLİ\*

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, KONYA

Bu çalışmanın amacı, primer immün yetmezlik tanısıyla izlenen hastalarımızın klinik ve demografik özelliklerini değerlendirerek, bölgesel özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır. Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalında Kasım 2001-Kasım 2006 tarihleri arasında primer immün yetmezlik tanısıyla takip edilen 1054 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalarımızın 647 (%61.4)'si erkek, 407 (%38.6)'si kız idi. Hastaların tam yaşı ortalama 55.5 ay olup, 2 ay ile 552 ay arasında değişiyordu. Hastalarımızdan iki olgu hariç, diğerleri çocuk yaş grubundaydı. Hastalarımızın %92.8 (n= 980)'ini antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler oluşturmaktaydı. Ağır kombine immün yetmezlik %2.4 (n= 25), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları %1.7 (n= 18), immün sistemin regülasyon bozuklukları %0.9 (n= 9), fagositik sistem bozuklukları %0.2 (n= 2), kompleman eksiklikleri %0.1 (n= 1) ve diğer immün yetmezlikler %1.8 (n= 19) oranındaydı. Hastaların başvuru anında saptanan klinik bulgular;

tekrarlayan üst solunum yolu infeksiyonları %54, alt solunum yolu infeksiyonları %47, sinüzit %38, otitis media %25, gastroenterit %9, moniliazis %5, idrar yolu infeksiyonları %4, sepsis %2, menenjit %1 ve tekrarlayan cilt infeksiyonu %0.9 oranında saptandı. Hastalarımızın ebeveynleri arasında %37.5 oranında akraba evliliği olduğu saptandı. Akraba evliliği oranı, ağır kombine immün yetmezlikte %84, fagositer işlev bozukluğunda %75, yaygın değişken immün yetmezlikte %73 oranında tespit edildi. Tekrarlayan infeksiyonlar nedeniyle 379 (%36) hastaya trimetoprim-trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisi başlandı. Altmış üç (%6) hastada kronik akciğer hastalığı tespit edildi. Hastalarımızdan 401 (%38.0)'ine astım tanısı konuldu. Konya ve çevresinde primer immün yetmezlik hastalıkları sık görülmektedir. Komplikasyonların azaltılabilmesi için erken tanı ve tedavi açısından hekimlerin dikkatli olması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Primer immün yetmezlikler, Allerji, Çocukluk çağı.

**Yazışma Adresi:** Dr. A. YORULMAZ

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, KONYA

## Retrospective Evaluation of 1054 Patients with Primary Immunodeficiency

The aim of study is to determine the clinical and demographic features of our patients who are followed with primary immunodeficiency. The medical records of 1054 patients with primary immunodeficiency who are followed by Department of Pediatric Immunology and Allergy between October 2001 and October 2006 were evaluated retrospectively. 647 (61.4%) of the patients were boys and 407 (38.6%) were girls. The average age at diagnosis was 55.5 months and differed between 2 and 552 months. All of them were in the pediatric age group except 2 patients. 92.8% of patients (n= 980) had immunodeficiency due to antibody deficiency. The ratios of the other immunodeficiencies were severe combined immunodeficiency 2.4% (n= 25), other well-defined immunodeficiency syndromes 1.7% (n= 18), regulation defects of immun system 0.9% (n= 9), defects of phagocytic system 0.2% (n= 2), complement deficiency 0.1% (n= 1) and other immunodeficiencies 1.8% (n= 19). The spectrum of symptoms at diagnosis were determined as follows; recurrent upper

respiratory system infection in 54%, lower respiratory tract infection in 47%, sinusitis in 38%, acute otitis media in 25%, gastroenteritis in 9%, moniliasis in 5%, urinary tract infection in 4%, sepsis in 2%, meningitis in 1% and recurrent skin infection in 0.9%. Parental consanguinity ratio of our patients was 37.5%. The parental consanguinity ratio of patients with severe combined immunodeficiency, phagocytic system defects and CVID were 84%, 75% and 73% respectively. Because of the recurrent infections prophylactic treatment of trimethoprim-sulphamethoxazole was given to 379 (36%) of the patients. 63 (6%) patients had the diagnosis of chronic lung disease. 401 patients (38%) had the diagnosis of asthma. The incidence of primary immunodeficiency is high in Konya. We thought that early diagnosis and treatment is necessary for reducing the complications.

**Key Words:** Primary immunodeficiency, Allergy, Childhood.

Primer immün yetmezlikler, kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde bozukluklar ile ortaya çıkan, infeksiyonlara hassasiyetin arttığı, otoimmün hastalık ve malignite oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır<sup>[1]</sup>. Gelişmiş ülkelerde toplumda görülme oranı 1/10.000-1/100.000 arasında değişmektedir<sup>[2-5]</sup>. Tüm primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/2000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir<sup>[2-5]</sup>. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde tam insidansı bilinmemekle birlikte, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir.

İmmün yanıtın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak, bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır. Moleküler ve hücrel tekniklerin gelişimine bağlı olarak çeşitli immün yetmezliklerde defektif genin lokalizasyonunun ve mutasyonlarının saptanmasıyla prenatal tanı imkanı ortaya çıkmıştır<sup>[6]</sup>. Bu bozuklukların klinisyenler tarafından tanınması, tekrarlayan infeksiyonlara bağlı uzun süreli komplikasyonların azaltılması ve uygun tedavi ile mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir. Böylesine özellikler gösteren hastalıklar grubu-

nun, klinik ve laboratuvar bulgularının geniş bir seride, ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi, bu hastalığın erken tanı ve tedavisi açısından bizleri aydınlatacaktır. Bu çalışmanın amacı, primer immün yetmezliklerin özelliklerinin araştırılması ve tekrarlayan infeksiyonların altında yatabilecek immün yetmezliklerin taranmasının önemini vurgulanmasıdır.

### HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Kasım 2001-Kasım 2006 tarihleri arasında takipli 4100 hastadan primer immün yetmezlik tanısı konulan 1054 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Primer immün yetmezlik tanısı için ESID ve IUIS kriterleri kullanıldı<sup>[1,7]</sup>.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi, başvuru anındaki klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, mutlak lenfosit sayıları, serum immünglobulin (lg) seviyeleri, periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfoblastik transformasyon ce-

vabı, takipleri esnasında gelişen komplikasyonlar, tedaviler, eğer varsa ölüm nedenleri kaydedildi.

Kontrolde tam kan sayımı ve Ig değerleri tekrar değerlendirilerek tanıları doğrulandı. Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastalara akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) ve gerektiğinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. Patolojik olan radyolojik görünümüne takibe alındı. Hastalarda atopi, spesifik IgE pozitifliği ve/veya deri prik testi (DPT)'nde duyarlılığın saptanması ile belirlendi.

Hastalarda tam kan sayımı (Beckman Coulter Gen-S, laser system) ve periferik yayma ile mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı hesaplandı. Mutlak lenfosit sayısı bir yaşın altında  $3000/\text{mm}^3$ 'ten ve bir yaşın üzerinde  $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise lenfopeni, nötrofil sayısı  $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise nötropeni olarak değerlendirildi.

Serum Ig düzeyleri ve IgG alt grupları, nefelometrik yöntemle (Date Behring Marburg GmbH, Almanya) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı<sup>[8]</sup>.

Periferik lenfosit alt gruplarının analizi dört renkli akış sitometri (BD FACS Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, ABD) yöntemiyle yapıldı. CD45FITC, CD14PE, CD3FITC, CD4PE, CD8APC, CD19FITC, CD16-56 PE, HLADR-PE ve HLA Class 1-PE monoklonal antikorları kullanıldı. İn vitro lenfosit çoğalma yanıtı, fitohemaglutinin (Irvine Scientific, Santa Ana, Kaliforniya) kullanılarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi "SPSS for Windows, Version 10.0, SPSS Inc, U.S.A" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırılmada "Fisher ki-kare" ve independent sample t-testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında genel polikliniklere başvuran yıllık hasta sayısı ortalama 20 bindir. Beş yıllık dönem süresince primer immün yetmezlik tanısı konulan 1054 hasta mevcuttu. Buna göre Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında genel polikliniklere başvuran hastaların yaklaşık %1'ini ve çocuk immünoloji ve allerji polikliniğinde takipli 4100 hastanın %25.7'sini primer immün yetmezlikler oluşturmaktaydı.

Hastalarımızın 647 (%61.4)'si erkek, 407 (%38.6)'si kızdı. Erkek/kız oranı 1.59 idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların tam yaşı ortalama 55.5 ay olup, 2 ay ile 552 ay arasında değişiyordu. Hastalarımızdan iki olgu hariç diğerleri çocuk yaş grubundaydı. Erişkin hastaların yaşları 27 ve 46 idi.

Hastalarımızda antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler %92.8 ile diğerlerine göre en sık görülen immün yetmezlikti ( $p < 0.05$ ). Diğerleri, ağır kombine immün yetmezlik %2.4 ( $n = 25$ ), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları %1.7 ( $n = 18$ ), immün sistemin regülasyon bozuklukları %0.9 ( $n = 9$ ), fagositik sistem bozuklukları %0.2 ( $n = 2$ ), kompleman eksiklikleri %0.1 ( $n = 1$ ) ve diğer immün yetmezlikler %1.8 ( $n = 19$ ) oranındaydı. Hastaların primer immün yetmezlik tiplerine göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

Hastalarda %37.5 oranında anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Akkraba evliliği oranı, ağır kombine immün yetmezlikte %84, fagositer işlev bozukluğunda %75, yaygın değişken immün yetmezlikte %73, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde %55, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda %55, antikor eksikliklerin-

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.**

	Kız n= 407	Erkek n= 647	Total n= 1054	min-maks
Tanı yaşı (ay)	59.8 ± 48.8 (53)	52.8 ± 43.3 (42)	55.5 ± 45.6 (47)	2-552
Şimdiki yaş (ay)	86.7 ± 53.0 (80)	78.4 ± 47.6 (71)	81.6 ± 49.9 (73)	3-558
Şikayetler ile tanı yaşı arasındaki geçen süre (ay)	25.4 ± 23.6 (18)	23.7 ± 23.1 (14)	24.3 ± 23.3 (15)	1-168
Takip süresi (ay)	12.6 ± 15.3 (6)	12.1 ± 14.0 (6)	12.3 ± 14.6 (6)	1-60

de %34, diğer immün yetmezliklerde %25 oranında tespit edildi. Kombine immün yetmezlikler, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler ve immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda birinci derece akraba evlilik oranı, diğer primer immün yetmezliklere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Olgularımızın 79 (%7.5)'unda kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Yüz altmış iki (%15.3) olguda ise anne-baba kardeşlerinde ölüm öyküsü olduğu öğrenildi. Kırk (%3.8) hastanın ailesinde immün yetmezlik olduğu tespit edildi.

Hastaların polikliniğe başvurma nedenleri genellikle tekrarlayan infeksiyonlardı. Hastaların primer immün yetmezliklere göre başvuru semptomlarının dağılımı Tablo 3'te görülmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tekrarlayan üst solunum yolu infeksiyo-

nu %54.4, tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonu %47, sinüzit %38, tekrarlayan otitis media %25, gastroenterit %9, moniliazis %5, idrar yolu infeksiyonu %4, sepsis %2, menenjit %1, tekrarlayan cilt infeksiyonu %0.9 oranında saptandı. Üst solunum yolu infeksiyonu, alt solunum yolu infeksiyonu ve sinüzit diğer eşlik eden semptomlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Süregen moniliazis ve gastroenterit ağır kombine immün yetmezlikte istatistiksel olarak daha sık gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

Hastalarımızın 330 (%31.3)'unda anemi, 41 (%3.9)'inde nötropeni, 50 (%4.7)'sinde lenfopeni, 2 (%0.2)'sinde trombositopeni tespit edildi. Tüberkülin deri testi yapılan hastalardan 143 (%13.5)'ünde anerji tespit edildi. Tüberkülin deri testine göre 52 (%4.9) hastaya izoniazid profilaksi başlandı. Hastaların ilk başvurusunda yapılan izohemaglutininin titresi 205 (%19.4)

**Tablo 2. Primer immün yetmezlik hastalıklarının dağılımı.**

	n	%	Kadın	Erkek
<b>Antikor eksiklikleri</b>	<b>980</b>	<b>92.8</b>	<b>393</b>	<b>587</b>
Transient hipogamaglobulinemi	540	51.2	203	337
IgA eksikliği	233	22.1	118	115
IgM eksikliği	153	14.5	51	102
IgG alt grup eksiklikleri	34	3.2	10	24
X'e bağlı agamaglobulinemi	5	0.4	-	5
Yaygın değişken immün yetmezlik	15	1.42	11	4
<b>Kombine immün yetmezlik</b>	<b>25</b>	<b>2.37</b>	<b>15</b>	<b>10</b>
<b>Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler</b>	<b>18</b>	<b>1.7</b>	<b>5</b>	<b>13</b>
Ataksi-telenjiektazi	9	0.85	3	6
Nijmegen breakage sendromu	2	0.18	-	2
Bloom sendromu	1	0.09	1	-
ICF sendromu	1	0.09	1	-
22q11 delesyon sendromu	5	0.47	5	-
<b>İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar</b>	<b>9</b>	<b>0.9</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Chediak Higashi sendromu	2	0.18	1	1
Gricelli sendromu	3	0.28	2	1
PAID sendromu	4	0.4	1	3
<b>Fagositer işlev bozuklukları</b>	<b>4</b>	<b>0.4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
Kronik granümatöz hastalık	2	0.18	-	2
<b>Kompleman eksiklikleri</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>Diğer immün yetmezlikler</b>	<b>19</b>	<b>1.8</b>	<b>7</b>	<b>12</b>
Down sendromu	10	0.94	1	9
Charge sendromu	1	0.09	1	-
Netherton sendromu	1	0.09	1	-
Metabolik hastalık	3	0.28	1	2
Hiper IgE sendromu	4	0.4	3	1

**Tablo 3. Primer immün yetmezliklerin semptomlara göre dağılımı.**

	Antikor eksikliği (n= 980)	Kombine İY (n= 25)	Diğer iyi tanımlanmış İY (n= 18)	İmmün sistem regülasyon bozukluğu (n= 9)	Fagositer bozukluk (n= 4)	Kompleman eksikliği (n= 1)	Diğer İY (n= 19)
ASYİ	438 %44.7	20 %80	16 %88.9	7 %77.8	-	1 %100	14 %73.6
ÜSYİ	535 %54.6	1 %4	12 %66.7	7 %77.8	3 %75	-	12 %63.1
Sinüzit	382 %39	2 %8	11 %61.1	3 %33.3	3 %75	1 %100	9 %47
Otit	242 %24.7	6 %24	8 %44.4	3 %33.3	2 %50	1 %100	5 %26.3
İshal	62 %6.3	21 %84	6 %33.3	5 %55.6	1 %25	-	2 %10.5
İYİ	37 %3.8	2 %8	1 %5.6	1 %11.1	-	-	1 %5.2
Menenjit	11 %1.1	1 %4	-	-	-	-	-
Sepsis	10 %1.0	6 %24	-	1 %11.1	-	-	1 %5.2
Moniliazis	27 %2.8	20 %80	5 %27.8	3 %33.3	-	-	4 %21
Cilt enfeksiyonu	14 %1.4	4 %16	1 %5.6	-	2 %50	-	1 %5.2

İY: İmmün yetmezlik, ASYİ: Alt solunum yolu enfeksiyonu, ÜSYİ: Üst solunum yolu enfeksiyonu, İYİ: İdrar yolu enfeksiyonu.

hastada 1/10'un altındaydı. Periferik kan lenfosit alt grupları 393 hastada bakılmış olup, 290 hastada normal bulundu.

Kontrollerde hastaların %46.5 (n=490)'inin üst solunum yolu enfeksiyonu, %27.5 (n= 290)'inin piyojenik enfeksiyonlar geçirdiği tespit edildi. Üç yüz yetmiş dokuz (%36) hastaya trimetoprim-trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisi başlandı. Altmış üç (%6) hastada BT ve/veya YRBT ile kronik akciğer bulguları (11 hastada atelektazi, 15 hastada bronşektazi, 37 hastada ise fibrotik değişiklikler, peribronşiyal kalınlaşma ve buzlu cam görünümü) tespit edildi. Primer immün yetmezlikli hastalarımızın 63 (%6)'ünde kronik akciğer bulguları tespit ettik. Yüz on (%10.4) hastada büyüme geriliği mevcuttu. Yüz yedi (%10.2) hastanın tonsilleri hipoplazikti.

Hastalarda tanımlara göre atopi ve allerjik hastalıkların dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastalarımızdan 401 (%38)'ine astım tanısı konuldu. Yüz kırk dokuz (%14.1) hastada allerjik rinokonjunktivit ve dermatit bulguları nedeni ile antihistaminik ve/veya lokal tedavi başlan-

dı. Hastalarımızın 423 (%40.1)'ünde spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya DPT ile allerji tespit edildi. Antikor eksiklikleri arasında kronik akciğer hastalığı, astım oranı ve allerji açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05).

Konya ilinde yıllık ortalama 40 bin canlı doğum olmaktadır. Hastanemize beş yıllık sürede Konya'dan başvuran hastalardan yılda ortalama dört hastaya ağır kombine immün yetmezlik tanısı konulmaktadır. Buna göre bölgemizde ağır kombine immün yetmezlik sıklığı 10.000 canlı doğumda 1 olarak ifade edilebilir. Ağır kombine immün yetmezlikli 25 hastanın 10 (%40)'u erkek, 15 (%60)'i kız idi. Ortalama tanı yaşı 9.9 ± 11.4 ay (2-60 ay) idi. Hastaların 24'ü 20 ayın altında tanı almıştı. Maternal engrafment nedeni ile bir hasta beş yaşında tanı aldı. Hastaların başvuru anında saptanan klinik bulgularına göre alt solunum yolu enfeksiyonu %80 (20), gastroenterit %84 (21), moniliazis %80 (20), otitis media %24 (6), cilt enfeksiyonları %24 (6), sepsis %24 (6) oranında idi. Hastaların dağılımı Tablo 5'te görülmektedir. Bu hastaların 8 (%32)'i T-B+, 10 (%20)'u T-B-

**Tablo 4. Primer immün yetmezlikli hastalarda allerjik hastalık sıklığı.**

PİY	Hasta sayısı		Allerji saptananlar		Astım		ARK		Atopik dermatit		Ürtiker	
	n		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IgA eksikliği	233		102	43	106	43.5	40	17.2	10	4.3	9	3.8
IgM eksikliği	153		73	47	58	37.9	24	15.6	6	3.9	6	3.9
IgG subgrup eksikliği	34		11	33	9	27.2	2	6	-	-	-	-
THI	540		231	42	219	40	54	10	25	4.6	5	0.9
YDİY	15		1	6.6	7		-	-	-	-	-	-
Hiper IgE sendromu	4		2	50	1		1	25	1	25	-	-

PİY: Primer immün yetmezlik, YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik.

2 (%8)'si Omenn sendromu ve diğerlerinde birer hastayla CD3 eksikliği, ZAP70 eksikliği, Tip 3 BLS, hiper IgM sendromu ve izole CD4 eksikliği olduğu saptandı. Yedi (%28) hastada maternal engraftment tespit edildi. Hastaların altısına başka bir merkezde hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapıldı. Hastaların üçü T-B+, biri T-B-, biri Zap 70 eksikliği, biri Tip 3 BLS idi. Üç (%50) hasta hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası kaybedildi. Ölen hastalardan biri T-B+, biri T-B-, biri Tip 3 BLS idi. Diğer üç hasta kliniğimizde takip edilmektedir. Erken dönemde kaybedilen hastalardan üçünün aileleri hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılmasını reddetti. Bir hastaya ise donör bulunamadı.

### TARTIŞMA

Ülkemizde bu hastalık grubunun insidansı bilinmemekle beraber akraba evliliği oranının yüksek olması bu hastalıklar yönünden önemli ölçüde risk oluşturmaktadır. Çocuk İmmünoloji ve Allerji Polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %25'inde ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarında yaklaşık %1'inde primer immün yetmezlik olduğunu saptadık. Bu oranlar primer immün yetmezliklerin sanıldığından daha sık görüldüğünü düşündürmektedir.

Benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da antikor eksikliği en sık görülen immün yetmezlik grubu idi. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik %92.8 oranı ile diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur<sup>[9-16]</sup>. ESID kayıtlarında toplam 35 merkezin verilerine göre 2386 hastadan (1539 erkek, 847 kadın) antikor eksiklikleri %67 oranında saptanmıştır<sup>[17]</sup>. İnan verilerine göre bu oran %38, Latin Amerika'dan sekiz ülkenin verilerine göre %58 olarak bulunmuştur<sup>[14,15]</sup>. Kütükçüler ve

arkadaşları, antikor eksikliğini %84.5 oranında bulmuşlardır<sup>[16]</sup>. Bu durum, çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması ve bölgemizde akraba evliliğinin sık görülmesi nedeni ile otozomal resesif geçiş gösteren hastalıkların daha sık görülmesiyle açıklanabilir. Ayrıca, ESID kayıt sistemine ağır seyirli ve genetik tanısı doğrulanmış immün yetmezliklerin daha fazla bildirildiği de bir gerçektir. ESID kayıtlarına göre ağır kombine immün yetmezlik %11, yaygın değişken immün yetmezlik %31, transient hipogamaglobulinemi %6.7, IgA eksikliği %9, fagositer sistem bozukluğu %7, kompleman eksiklikleri %1 oranındadır<sup>[17]</sup>. Kütükçüler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağır kombine immün yetmezlik %2.9, yaygın değişken immün yetmezlik %2.7 oranında olup, bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer oranlar saptanmıştır (ağır kombine immünyetmezlik %2.3, yaygın değişken immün yetmezlik %1.4). Yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların merkezimize sevk edilemeden infeksiyonlardan ölmesiyle ülkemizdeki yaygın değişken immün yetmezlik sıklığının daha düşük oranlarda olduğunu düşünüyoruz. Bir diğer dikkat çekici özellik de ESID kayıt sisteminde tanı alan erişkin hastaların da kayıtlarının bulunması, bizim merkezimizin ise bir çocuk immünoloji merkezi olmasıdır. Bilindiği gibi yaygın değişken immün yetmezlik daha çok erişkin yaşlarda tanı alan bir immün yetmezliktir.

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöriyel geçişli hastalıkların riskini artırır<sup>[18,19]</sup>. Ülkemiz için bu durum halen sorun teşkil etmektedir. Bizim hastalarımızın ailelerinde akraba evliliği oranı oldukça yüksek bulunmuştur (%37.5). Yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim serimizde de ağır kombine immün yetmezlik, fagositer işlev bozukluk-

**Tablo 5. Ağır kombine immün yetmezlikli hastaların özellikleri.**

Tanı	Cinsiyet (K/E)	n	Tanı yaşı (ay)	Tanıda gecikme (ay)	Akrabalık (%84)	KİT/sonuç (%24)
T-B+NK- (4) T-B+NK+ (4)	5/3	8	5.5	3.7	6	3 KİT/2+
T-B-NK- (2) T-B-NK+ (8)	6/4	10	6.2	3.8	9	1 KİT/(-)
Omenn sendromu	1/1	2	9.5	27	1	Eksitus
Primer CD4 eksikliği	1 E	1	18	12	+	Eksitus
CD3 zeta eksikliği	1 K	1	22	19	+	Yaşıyor
Zap70 eksikliği	1 K	1	10	8	+	KİT/(+)
Tip 3 BLS	1 K	1	6	3	+	KİT/(-)
CD40L eksikliği	1 E	1	15	6	+	Yaşıyor
Toplam	15/10	25	9.9	10.3	21	6 KİT/ 3

KİT: Kemik iliği transplantasyonu.

ları ve yaygın değişken immün yetmezlikte akraba evliliği oranı yüksekti<sup>[20]</sup>.

Yaygın değişken immün yetmezlik, farklı klinik özellikleri ve immünolojik bozuklukların çeşitliliği ile kompleks bir hastalıktır<sup>[1]</sup>. Hastanemiz genel polikliniklerine başvuran beş yıllık hasta sayısına göre yaygın değişken immün yetmezlik yaklaşık olarak 1/6600 oranında saptanmıştır. Bu oran toplumdaki sıklığı yansıtmasa da, tekrarlayan infeksiyonları olan çocuklardaki hastalık sıklığı hakkında bilgi vermektedir. Primer immün yetmezliklerde tanının konulmasındaki gecikme komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Özellikle tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları, yaygın değişken immün yetmezlikli hastalarda kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişimi için en önemli risk faktörüdür<sup>[21]</sup>. Düzenli İVİg replasmanının yanı sıra antibiyotik tedavisi, bronkodilatörler, lokal antiinflamatuvar ajanlar ve fizyoterapinin akciğer hasarının ilerlemesini önlemede rol oynadığı bildirilmiştir. Ne kadar erken tanı konulursa, bu komplikasyonları o kadar azaltmak mümkündür. Pediatri hekimleri tekrarlayan alt ve üst solunum yolu infeksiyonları geçiren hastalarda immün yetmezlik tarama panellerinin yanında, görüntüleme yöntemlerini de unutmamalıdır.

Ağır kombine immün yetmezlikli bebeklerde bakteriyel, viral, protozoal ve fungal ajanlarla ağır infeksiyonlar sık görülmekte ve hastalar, immün rekonstitüsyon yapılmadığı takdirde genellikle hayatın ilk yılı içinde

kaybedilmektedir. En sık etkilenen sistemler solunum sistemi ve gastrointestinal sistem olup, çalışmalarda en sık saptanan klinik bulguların persistan ishal (%61), akciğer infeksiyonu (%58) ve oral kandidiyazis (%34) olduğu rapor edilmiştir<sup>[22,23]</sup>. Bizim hastalarımızda en sık saptanan klinik bulgular persistan ishal (%84), alt solunum yolu infeksiyonu (%80) ve tedaviye dirençli oral kandidiyazistir (%80). Bunlardan özellikle oral kandidiyazis ailelerin dikkatini çekmesi ve hekimler tarafından kolay saptanması nedeni ile uyarıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde tedaviye dirençli ve tekrarlayan oral kandidiyazisi olan çocuklar T-hücre yetmezlikleri açısından değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak bu retrospektif çalışma, Konya ve çevresinde primer immün yetmezlik hastalıklarının sık görüldüğünü düşündürmüştür. Primer immün yetmezliklerin erken tanı ve tedavisi ölüm ve komplikasyon riskinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu açıdan çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının hastaların immünoloji merkezlerine yönlendirilmesinde rolü olduğu düşünülürse, bu hekim grubunun eğitiminin önemi anlaşılacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl 1):1-28.

2. Shyur SD, Hill HR. recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996;129:8-24.
3. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: General consideration. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:201-52.
4. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-41.
5. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: An experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863-9.
6. Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases. A Molecular and Genetic Approach*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2007:3-15.
7. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
8. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-56.
9. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden. Cases among children, 1974-79. *J Clin Immunol* 1982;2:86-92.
10. Hayakawa H, Iwata T, Yata J, Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1981;1:3139.
11. Luzi G, Pesce AM, Rinaldi S. Primary immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian Register of Immunodeficiencies-IRID (1977-1988). *Immunol Clin* 1989;8:45-54.
12. Affentranger P, Morell A, Spath P, Seger P. Registry of primary immunodeficiencies in Switzerland. *Immunodeficiency* 1993;4:193-5.
13. Nunez RM. Primary immunodeficiency in Colombian children. *Allergol Immunopathol* 1988;16:273-5.
14. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M ve ark. Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian primary immunodeficiency registry. *J Clin Immunol* 2006;26:519-32.
15. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo de Luigi M ve ark. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: First report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol* 1998;18:161-6.
16. Kutukçuler N, Aksu G. Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in turkey (480 cases). XII<sup>th</sup> Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 4-7 October 2006, Budapest, Hungary. p: 229.
17. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007;147:306-12.
18. Francisco A ve ark. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:435-41.
19. Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A ve ark. Primary immunodeficiency in Iran: First report of national registry of PID in children and adults. *J Clin Immunol* 2002;22:375-80.
20. Pourpak Z, Aghamohammadi A ve ark. Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian primary immunodeficiency registry. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:145-51.
21. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A ve ark. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.
22. Stephan JL, Viekova V, Le deist F ve ark. Severe combined immunodeficiency: A retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123:564-72.
23. Elder ME. T-cell immunodeficiencies. *The Pediatric Clinics of North America-Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management* 2000;47:1253-74.