



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK FENOTİPİ İLE
GELEN HASTALARIN KLİNİK, İMMÜNOLOJİK, GENETİK
ÖZELLİKLERİ VE İZLEM SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hatice Büşra KÜTÜKÇÜ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Esin Figen DOĞU

ANKARA
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK FENOTİPİ İLE
GELEN HASTALARIN KLİNİK, İMMÜNOLOJİK, GENETİK
ÖZELLİKLERİ VE İZLEM SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hatice Büşra KÜTÜKÇÜ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Esin Figen DOĞU

ANKARA
2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum ‘Yaygın Değışken İmmün Yetmezlik Fenotipi ile Gelen Hastaların Klinik, İmmünolojik, Genetik Özellikleri ve İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi’ başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 30.05.2022 tarihinde, İ05-315-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hatice Büşra KÜTÜKÇÜ

Tarih: .../.../2023

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Hatice Büşra Kütükçü
Ödev başlığı: TEZ
Gönderi Başlığı: YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK FENOTİPİ İLE GELEN H...
Dosya adı: TEZ_08.01.2023_2.docx
Dosya boyutu: 6.13M
Sayfa sayısı: 84
Kelime sayısı: 15,521
Karakter sayısı: 102,406
Gönderim Tarihi: 08-Oca-2023 02:32ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1989711047



ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%5

İNTERNET KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Hatice Büşra KÜTÜKÇÜ	Sınav tarihi: 16 /01 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esin Figen DOĞU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Fenotipi ile Gelen Hastaların Klinik, İmmünolojik, Genetik Özellikleri ve İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Tezin Niteliği: X Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: X 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak X Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
X Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Esin Figen DOĞU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Elif İNCE

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Sonay İNCESoy ÖZDEMİR

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, eğitim ve tez sürecim boyunca desteği, bilgisi ve emeği ile yanımda olan, birlikte çalıştığım süre içerisinde bana bir çok şey katan saygıdeğer Prof. Dr. Esin Figen DOĞU'ya,

Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tayfun UÇAR'a, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı'ndan hocalarım Prof. Dr. Kamile Aydan İKİNCİOĞULLARI ve Doç. Dr. Zehra Şule HASKOLOĞLU'na, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlilerine, kliniğimizde beraber çalıştığım hocalarım, uzmanlarım ve araştırma görevlilerine,

Sırtımı dayadığım canım annem Ayşe Merve KÜTÜKÇÜ, babam Mehmet Akif KÜTÜKÇÜ, ablam Meliha Kübra KÜTÜKÇÜ GÖRGÜLÜ ve kardeşim Ayşe Ceylin KÜTÜKÇÜ'ye,

Asistanlık sürecimin en zor dönemlerinde yanımda olan, asistanlık sürecimin bitmesini görmesini istediğim ancak kaybettiğim anneannem Hatice KARAOKUR'a,

Üniversite hayatına birlikte başladığım ve iyikim dediğim, kardeşim bildiğim, her üzüldüğümde aradığım ve her zor zamanımda yanımda olan Alanur TATAR'a,

Asistanlığın başından son gününe kadar elimden tutan, destek olan ve zor zamanlarımda yanımda olan eşkıdemlerim Saniye MERTEK, Buse ÖNEN, Ece VURAN, Gülreyhan SONUÇ, Gülçin ÇIPLAK, İlkay Nur ERTEN, Aslı SAMSA, Ayşen DURAK, Erkut GÜRLEK ve Berkay ALİMOĞLU'na,

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

Dr. Hatice Büşra KÜTÜKÇÜ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz ve Teşekkür	iv
İçindekiler	v
Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Adaptif İmmünite	8
4.1.1. B Lenfositler	8
4.1.2. T Lenfositler	12
4.2. Primer İmmün Yetmezlikler	12
4.3. Primer Antikor Eksiklikleri	14
4.3.1. Agammaglobulinemiler	16
4.3.2. Hiper IgM Sendromu	17
4.3.3. B Hücre Sayısının Genellikle Normal Olduğu İzotip, Hafif Zincir Eksiklikleri veya Fonksiyonel Eksiklikler	17
4.3.3.1. Selektif IgA Eksikliği	17
4.3.3.2. Süt Çocukluğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi:	18
4.3.3.3. Kappa (κ) Zincir Eksikliği	18
4.3.3.4. IgG Alt Grup Eksikliği	18
4.3.3.5. Spesifik Antikor Eksikliği	18
4.3.3.6. Selektif IgM Eksikliği	18
4.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	19
4.4.1. Tanım	19
4.4.2. Tarihçe	19
4.4.2. Etiyoloji	19
4.4.3. Epidemiyoloji	20
4.4.4. Patofizyoloji	20
4.4.5. Klinik Bulgular	21
	v

4.4.5.1. Enfeksiyonlar	22
4.4.5.2. Gastrointestinal Hastalıklar	22
4.4.5.3. Pulmoner Hastalıklar	22
4.4.5.4. Astım ve Alerjik Hastalıklar	23
4.4.5.5. Otoimmünite	23
4.4.5.6. Lenfoproliferasyon ve Granülomatöz Hastalık	23
4.4.5.7. Malignite	24
4.4.6. Tanı	24
4.4.7. Genetik	27
4.4.8. İmmünolojik Anormallikler	28
4.4.9. Tedavi	30
4.4.10. Prognoz	31
5. GEREÇ VE YÖNTEM	32
5.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	32
5.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri	33
5.3. Çalışmanın Yöntemi	33
5.4. İstatiksel Analiz	34
6. BULGULAR	35
6.1. Demografik Özellikler	35
6.2. Klinik Özellikler	41
6.3. Fizik Muayene Bulguları	46
6.4. Laboratuvar Bulguları	46
6.5. Görüntüleme Bulguları	55
6.6. Genetik	56
6.7. Tedavi ve Takip	57
6.8. Değerlendirmeler	58
7. TARTIŞMA	62
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
9. KAYNAKLAR	70
10. EKLER	77
Ek-1: Hasta Takip Formu	77

KISALTMALAR

AICDA	: Activation-induced cytidine deaminase
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BCR	: B Hücre Reseptörü
ESID	: Avrupa İmmün Yetmezlikler Topluluğu
ESID/PAGID	: Avrupa İmmün Yetmezlikler Topluluğu/Amerikan İmmün Yetmezlik Grubu
GLILD	: Granülatöz Lenfositik İnterstisyel Akciğer Hastalığı
HIGM	: Hiper IgM Sendromu
HRCT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
ICON	: Uluslararası Mutabakat Belgesi
Ig	: İmmünoglobulin
IgA	: İmmünoglobulin A
IgD	: İmmünoglobulin D
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
ITP	: İmmün trombositopeni
IUIS	: Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği
IVIG	: İntravenöz İmmünoglobulin
KBB	: Kulak Burun Boğaz
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemi
OR	: Otozomal resesif
PIY	: Primer İmmün Yetmezlik
RTE	: Recent Thymic Emigrants
SCIG	: Subkutan İmmünoglobulin
SYVBP	: Solunum Yolu Viral ve Bakteriyel Panel
TCR	: T Hücre Reseptörü

TD	: T Bağımlı
TGP	: Hedeflenmiş Gen Panelleri
TI	: T Bağımsız
TMP-SMX	: Trimetoprim Sülfametoksazol
TREG	: Regülatuar T Hücresi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WES	: Tüm Ekzom Dizileme
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YDİY	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	B hücre gelişimi ve B hücre subtipleri.....	9
Şekil 4.2.	Antikor yapısı.....	10
Şekil 4.3.	Antikorların izotipleri ve immün sistemdeki rolleri	11
Şekil 4.4.	ESID 2014 verilerine göre primer immün yetmezlik.....	14
Şekil 4.5.	B hücre gelişimi ve YDIY gelişimi.....	21
Şekil 4.6.	Freiburg, Paris ve EUROclass sınıflamaları	30
Şekil 6.1.	Hastaların tanıdaki klinik özellikleri.....	42
Şekil 6.2.	IgG, IgA ve IgM'nin yaşa göre dağılımı.....	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Antikor eksiklikleri	15
Tablo 4.2.	Ameratunga tanı kriterleri	25
Tablo 4.3.	ICON tanı kriterleri	26
Tablo 4.4.	ESID 2014 tanı kriterleri	27
Tablo 6.1.	Hastaların genel özellikleri	36
Tablo 6.2.	Hastaların demografik özellikleri	41
Tablo 6.3.	Hastaların tanı sırasında klinik özellikleri	42
Tablo 6.4.	Hastaların tanı öncesinde geçirdikleri enfeksiyon özellikleri	43
Tablo 6.5.	YDIY olgularında SYVBP’inde saptanan enfeksiyon etkenleri	44
Tablo 6.6.	Hastaların tanı sırasında enfeksiyon dışı bulguları	45
Tablo 6.7.	Hastaların geçirdikleri operasyonlar	46
Tablo 6.8.	Hastaların başvurusunda tam kan sonuçları	47
Tablo 6.9.	Hastaların laboratuvar özellikleri	48
Tablo 6.10.	Hastaların başvurusunda serum immünglobulin düzeyleri	52
Tablo 6.11.	Hastaların başvurusunda lenfosit alt gruplarının yaşa göre dağılımı	54
Tablo 6.12.	Hastaların RTE değeri	55
Tablo 6.13.	Hastaların başvurusunda B lenfosit alt grupları	55
Tablo 6.14.	Görüntüleme ve endoskopi sonucu	56
Tablo 6.15.	Genetik tanı ve yöntemi	57
Tablo 6.16.	Hastaların genetik sonucu	57
Tablo 6.17.	Hastaların IVIG ve antibiyotik profilaksisi	58
Tablo 6.18.	Hastane yatış ve mortalite durumu	58
Tablo 6.19.	Hastaların tanıda gecikme süresi ile bronşiektazi ve enteropati varlığının değerlendirilmesi	59
Tablo 6.20.	Otoimmün hastalık ve splenomegali ilişkisi	59
Tablo 6.21.	RTE değeri ile hastaların otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi varlığına göre karşılaştırılması	59
Tablo 6.22.	Hastaların otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi varlığına göre CD4 deneyimsiz T hücre karşılaştırılması	60

Tablo 6.23. Hastaların otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi varlığına göre izotip değişimi yapmış hafıza B hücresi ve marjinal zon B hücre değerinin karşılaştırılması	60
Tablo 6.24. Hastaların otoimmün hastalık ve splenomegali varlığına göre CD21lo B hücreleri değerinin karşılaştırılması	61



1. ÖZET

Amaç: Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), İmmünglobulin G (IgG) düzeyinde belirgin düşüklük, buna eşlik eden İmmunoglobulin A (IgA) ve/veya İmmunoglobulin (IgM) düzeylerinde düşüklük, aşılarla karşı antikor yanıtının zayıf veya hiç olmaması ve izohemaglutinin yanıtının oluşmaması ile karakterize heterojen bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. YDİY'nin klinik spektrumu geniştir. YDİY hastalarında en sık görülen klinik bulgular tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonlardır. Nonenfeksiyöz bulgular, progresif akciğer hastalığı, otoimmünite, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklar, karaciğer hastalığı, lenfoid hiperplazi ve özellikle lenfoma olmak üzere kanserleri içerir. YDİY hastalarının heterojen klinik bulgular ile başvurmaları bu olguların primer immün yetmezlik dışında farklı tanımlar ile izlenmesine, tanı gecikmesine, çeşitli komplikasyonlar ve organ hasarına neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı, 20 yıllık süre içerisinde kliniğimizde tanı alan ve takip edilen 51 YDİY hastasının demografik özelliklerini, doktora başvuru nedenlerini, klinik ve immünolojik özelliklerini, tanı gecikme sürelerini, tanı gecikmesi ile organ hasarı ilişkisini ve hastaların prognozlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bilim dalına Ocak 2002-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran, 2014 öncesi ESID/PAGID 1999 tanı kriterleri, 2014 sonrası ise ESID 2014 tanı kriterlerine göre Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik tanısı alan ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik fenotipi ile takip edilen 60 hasta değerlendirilmiştir. Dosya bilgilerine ulaşamayan 9 hasta çalışma dışı bırakılmış, 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar arşiv dosyaları ve hastane işletim sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 51 olgunun 28'i (%54,9) erkek ve 23'ü (%45,1) kızdı. Hastaların semptom başlama median değeri 3 yaş (0,05-46 yaş arası), tanı median değeri 11,08 yaş (4-27,91 yaş arası), ortalama tanı gecikme süresi 6,20±4,94 yıl olarak saptandı. Hastaların en sık başvuru nedeni sinopulmoner enfeksiyonlar (%96) ve gastrointestinal enfeksiyonlar (%47,1) olarak değerlendirildi. Enfeksiyon dışı en sık görülen bulgu %41,1 oran ile lenfoproliferasyondu. Otoimmünite, lenfoproliferasyondan sonra saptanan ikinci en sık görülen enfeksiyon dışı bulguydu. Hastaların %41,1'inde bronşiektazi, %11,8'inde enteropati, %5,9'unda malignite, %5,9'unda granülatöz hastalık saptandı. Bronşiektazi ve enteropati varlığı ile tanı gecikme süresi açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Otoimmün hastalık ve splenomegali ilişkisi değerlendirildi ve otoimmün hastalığı olanlarda splenomegali görülme oranı (%53,3), otoimmün hastalığı olmayanlarda splenomegali görülme oranından (%24,2) anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Çalışmamızda hastaların klinik bulguları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Bronşiektazisi olan hastaların izotip değişimi yapmış hafıza B hücre değerinin olmayanlardan daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,020$). Lenfoproliferasyonu olan hastaların RTE ve CD4+ deneyimsiz T hücre düzeyi, lenfoproliferasyonu olmayan hastalardan anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$) ($p=0,005$). Malignite olan grubun CD4+ deneyimsiz T hücre değeri, malignite olmayan grubun değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,006$). Splenomegalisi olan hastaların CD21^{lo} B hücreleri değeri splenomegalisi olmayan hastaların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,016$).

51 olgunun 40'ına genetik analiz yapılmıştı ve genetik test yapılan hastaların %35'inde genetik defekt saptanmıştı. Genetik analizde 4 hastada (%10) TACI defekti, 2 hastada (%5) ICOS defekti, 2 hastada (%5) NFkB2 defekti, 1 hastada (%2,5) NFkB1 defekti, 1 hastada (%2,5) CD40 defekti, 1 hastada (%2,5) CD40L defekti, 1 hastada (%2,5) BTK defekti, 1 hastada (%2,5) IL21 defekti ve 1 hastada (%2,5) GIMAP5 defekti saptandı.

Hastaların enfeksiyon nedenli hastane yatışlarında Ig replasman tedavisi sonrasında önemli bir azalma görüldü (Ig replasman tedavi öncesi hastane yatış oranı:%71,4, Ig replasman tedavi sonrası hastane yatış oranı:%9,8).

Sonuç: YDİY olguları enfeksiyöz ve noneenfeksiyöz çok çeşitli klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Bu hastalarda erken tanı ve erken tedavi, organ hasarı gelişimini azaltıp hayat kalitesini artırabilir. YDİY kliniği ile başvuran her olguda genetik analiz yapılmalıdır. Bu olgularda genetik defektin saptanması, immünopatogenezin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak, farklı ve yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirecektir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın değişken immün yetmezlik, tanı gecikmesi, farkındalık

2. ABSTRACT

Aim: Common variable immunodeficiency (CVID), significant low level of Immunoglobulin G (IgG), which is accompanied by low levels of Immunoglobulin A (IgA) and/or Immunoglobulin (IgM), are used to define a heterogeneous group of disorders, which are characterized by poor or absent antibody response to vaccines and absence of isohemagglutinin response. The clinical spectrum of CVID is broad. The most common clinical findings in CVID patients are recurrent sinopulmonary and gastrointestinal infections. Noninfectious findings include progressive lung disease, autoimmunity, gastrointestinal inflammatory diseases, liver disease, lymphoid hyperplasia and cancers, especially lymphoma. The heterogeneous clinical presentation of CVID patients cause different diagnoses other than primary immunodeficiency, delay in diagnosis, various complications and organ damage. The aim of our study is to evaluate the demographic characteristics, reasons for applying to the doctor, clinical and immunological characteristics, the relationship between diagnostic delay and organ damage, and the prognosis of 51 CVID patients who have been diagnosed and followed up in our clinic over a 20-year period.

Materials and Methods: 60 patients were evaluated, who were diagnosed with Common Variable Immunodeficiency according to the ESID/PAGID 1999 diagnostic criteria before 2014 and ESID 2014 after 2014, referred to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology between January 2002 and December 2022. 9 patients whose file information could not be reached were excluded from the study and thus, 51 patients were included . Patients were scanned retrospectively through archive files and hospital operating system.

Results: Of the 51 cases included in the study, 28 (54.9%) were male, and 23 (45.1%) were female. The median age of symptom onset was three years (0.05-46 years), the median age of diagnosis was 11.08 years (between 4-27.91 years), and the mean delay in diagnosis was 6.20 ± 4.94 years. The most common reasons for admission were sinopulmonary infections (96%) and gastrointestinal infections (47.1%). The most common non-infectious finding was lymphoproliferation, with a rate of 41.1%. Autoimmunity was the second most common non-infectious finding detected after lymphoproliferation. Bronchiectasis was found in 41.1%, enteropathy in 11.8%, malignancy in 5.9%, and granulomatous disease in 5.9% of the patients. No significant difference between the presence of bronchiectasis and enteropathy and the delay in diagnosis has been detected.

The relationship between autoimmune disease and splenomegaly has been evaluated and the incidence of splenomegaly in patients with autoimmune disease (53.3%) is found significantly higher than the rate of splenomegaly in patients without autoimmune disease (24.2%).

In our study, the relationship between the clinical findings of the patients and the laboratory findings has been evaluated. The switched memory B cell value of patients with bronchiectasis has been found significantly lower than the value of the patients without bronchiectasis ($p=0,020$). The RTE level and naive CD4+ T cell value of the patients with lymphoproliferation were found significantly lower than the patients without lymphoproliferation ($p<0,001$) ($p=0,005$). The naive CD4+ T cell value of the malignant group was significantly lower than the value of the non-malignant group ($p=0,006$). CD21^{lo} B cell value of patients with splenomegaly has been found significantly higher than the value of the patients without splenomegaly ($p=0,016$).

Genetic analysis was performed in 40 of 51 cases, and a genetic defect was detected in 35% of the patients who underwent genetic testing. In genetic analysis, TACI defect in 4 patients (10%), ICOS defect in 2 patients (5%), NFKB2 defect in 2 patients (5%), NFKB1 defect in 1 patient (2.5%), CD40 defect in 1 patient (2.5%) CD40L defect in 1 patient (2.5%), BTK defect in 1 patient (2.5%), IL21 defect in 1 patient (2.5%), and GIMAP5 defect in 1 patient (2.5%) was found.

There was a significant decrease in hospitalizations due to infection after Ig replacement therapy (hospitalization rate before Ig replacement therapy: 71.4%, hospitalization rate after Ig replacement therapy: 9.8%).

Conclusion: CVID cases may present with various infectious and non-infectious clinical findings. Early diagnosis and treatment can reduce the development of organ damage and improve the quality of life in these patients. Genetic analysis should be performed on every patient who presents with a CVID clinic. Detection of genetic defects in these cases will surely provide a better understanding of immunopathogenesis and will bring up different and new treatment options.

Keywords: Common variable immunodeficiency, delay in diagnosis, awareness

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), antikor yapımında bozuklukla karakterize heterojen bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. YDİY, İmmünglobulin G (IgG) düzeyinde belirgin düşüklük, buna eşlik eden İmmunoglobulin A (IgA) ve/veya İmmunoglobulin (IgM) düzeylerinde düşüklük, aşılarla karşı antikor yanıtının zayıf veya hiç olmaması ve izohemaglutinin yanıtının oluşmaması ile karakterizedir. Tanı için sekonder hipogamaglobulinemi yapan diğer nedenler dışlanmalıdır (1,2).

YDİY prevalansına ilişkin kesin veri yoktur, ancak insidansının 1:25.000 ile 1:50.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3). En yüksek YDİY prevelansı, ABD’de (tüm primer immün yetmezlik hastalarının %42’si), en düşük oran ise Orta Doğu (%2,6) ve Afrika’da (%1,3) gösterilmiştir (4). Başlangıç yaşı değişkendir ve sıklıkla çocuklukta ve yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında görülür (5).

YDİY’li hastalar en sık tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlarla başvurur. Bununla birlikte otoimmün hastalıklar, alerjik hastalıklar, interstisyel akciğer hastalığı, lenfoproliferasyon ve malignite gibi çok çeşitli klinik bulgular görülebilir. Tekrarlayan otitis media, kronik sinüzit, bronşit ve pnömoni gibi sinopulmoner enfeksiyonlar en sık görülen klinik tablolar arasında yer alır. Rekürren ve şiddetli akciğer enfeksiyonlarından sonra bronşiektazi gelişebilir. Tekrarlayan ve kronik ishal de hastalarda yaygındır (6). YDİY hastalarında en sık görülen otoimmün hastalıklar, immün trombositopeni purpura (ITP), otoimmün hemolitik anemi (AIHA) ve otoimmün nötropeni gibi immün sitopenilerdir. YDİY hastalarında malignite riski yüksektir. En sık non-Hodgkin lenfoma görülmektedir (4).

Tanı kriterleri uygun tedaviyi alabilmeleri için bu hastaların belirlenmesinde önemli rol oynar. YDİY’i daha iyi tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmış ve ESID/PAGID (Avrupa İmmün Yetmezlikler Topluluğu/Amerikan İmmün Yetmezlik Grubu) 1999, Ameratunga 2013, ESID (Avrupa İmmün Yetmezlikler Topluluğu) 2014, ICON (Uluslararası Mutabakat Belgesi) 2016 kriterleri oluşturulmuştur. ESID 2014 tanı kriterleri;

- Klinik özellikler olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığını içermesi;

1. Enfeksiyon yatkınlığında artış olması
2. Otoimmün bulguların varlığı
3. Granülomatöz hastalık varlığı
4. Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon varlığı

5. Ailede etkilenmiş antikor eksikliği olan bireyin olması

ve

- IgG ve IgA'da belirgin düşüklük, IgM'in düşük veya normal olması (iki kez ölçüm, yaşa göre normal değerin <2SD altında)

ve

- Aşağıdakilerden en az birinin olmasını;

1. Aşıya karşı zayıf antikor yanıtının olması (ve/veya isohemaglutinin yokluğu) veya
2. İzotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük olması (yaş normalinin %70'nin altında)

ve

- Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması

ve

- 4 yaşından sonra tanının konmuş olması

ve

- Ağır T hücre yetmezliği bulgularının olmaması (aşağıdakilerin olmaması)

1. CD4+ sayısı; 2-6 yaş için <300, 6-12 yaş için <250, >12 yaş için <200/mikrolitre olması
2. Deneyimsiz CD4+ hücre sayısının; 2-6 yaş için <%25, 6-16 yaş için <%20, >16 yaş için <%10 olması
3. T hücre proliferasyon yanıtının olmamasını içerir (7).

YDİY vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıkar. Şimdiye kadar hastaların % 2-54'ünde monojenik bir neden tespit edilmiştir (8). Hastalığa neden olan bir genetik mutasyon tespit edildiyse hastalar YDİY şemsiyesi altından çıkarılır ve doğuştan bağışıklık hastalıklarının neden olduğu YDİY benzeri hastalık olarak değerlendirilir (9).

Hastaların tedavisi yaşam boyu intravenöz immünoglobulin ya da subkutan immünoglobulin replasmanıdır. Tedavi ile enfeksiyon şiddetinde ve sıklığında azalma, süpüratif akciğer hastalığı gibi komplikasyonların ilerlemesinde yavaşlama, hayat kalitesinde artış görülmektedir (10).

Prognozu malignite ve pulmoner komplikasyonların varlığı etkiler. Nonenfeksiyöz komplikasyonlar %60-70 prevelansa sahiptir ve nonenfeksiyöz komplikasyon kaynaklı

mortalite riski enfeksiyöz kaynaklı komplikasyonlardan 11 kat fazladır. İmmüoglobulin replasman tedavi sonrasında enfeksiyöz kaynaklı ölümlerde belirgin azalma görülmüştür (11).

Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim dalına başvuran, başvuru yıllarına göre ESID/PAGID 1999 ve ESID 2014 Kriterleri ile Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik tanısı alan veya YDIY Fenotipi ile takip edilen vakaların retrospektif olarak demografik özelliklerini, doktora başvuru nedenlerini, klinik ve immünolojik özelliklerini incelemek, tanıda gecikme sürelerini ve organ hasarı ile ilişkisini belirlemek ve hastaların prognozlarını değerlendirmektir.



4. GENEL BİLGİLER

İmmün sistemin ana görevi, enfeksiyonlardan ve yabancı antijenlerden vücudu korumaktır. Mikroorganizmalara karşı immün yanıt, doğal ve kazanılmış immün sistemin ardışık ve koordine hareketiyle oluşur (12).

Doğal immünite mikroorganizma veya hasarlı hücreyle karşılaştığında hızla devreye girer, tekrarlayan temaslarda da aynı yanıt oluşturur. Doğal immünitenin ana componentleri;

1. Fiziksel ve kimyasal bariyerler (epitel, epitel yüzeyindeki antimikrobiyal maddeler),
2. Fagositik hücreler, dendritik hücreler, NK hücreler, diğer innate lenfoid hücreler,
3. Kompleman sistemi ve diğer inflamasyon mediatörlerini içeren kan proteinleridir (12).

Adaptif immün yanıtın birincil aktörleri ise kemik iliğinde bulunan ve antikor üreten B lenfositler, timusta olgunlaşan T lenfositler, antikorlar ve antijen sunan hücrelerdir. Adaptif immünite doğal immüniteye göre daha geç devreye girerken oluşturduğu immün yanıt etkene spesifiktir ve hafızası vardır (13).

4.1. Adaptif İmmünite

Adaptif immünite, humoral ve hücrel immünite olarak ikiye ayrılır. Humoral immüniteyi B lenfositler tarafından üretilen antikorlar oluşturur. Hücrel bağışıklığı ise T lenfositleri oluşturur (12). Adaptif immünitedeki anahtar nokta olan lenfosit özgüllüğü ve çeşitliliği, T hücre reseptörü (TCR) ve B hücre reseptörü (BCR) üretimi sürecinde kazanılır (14).

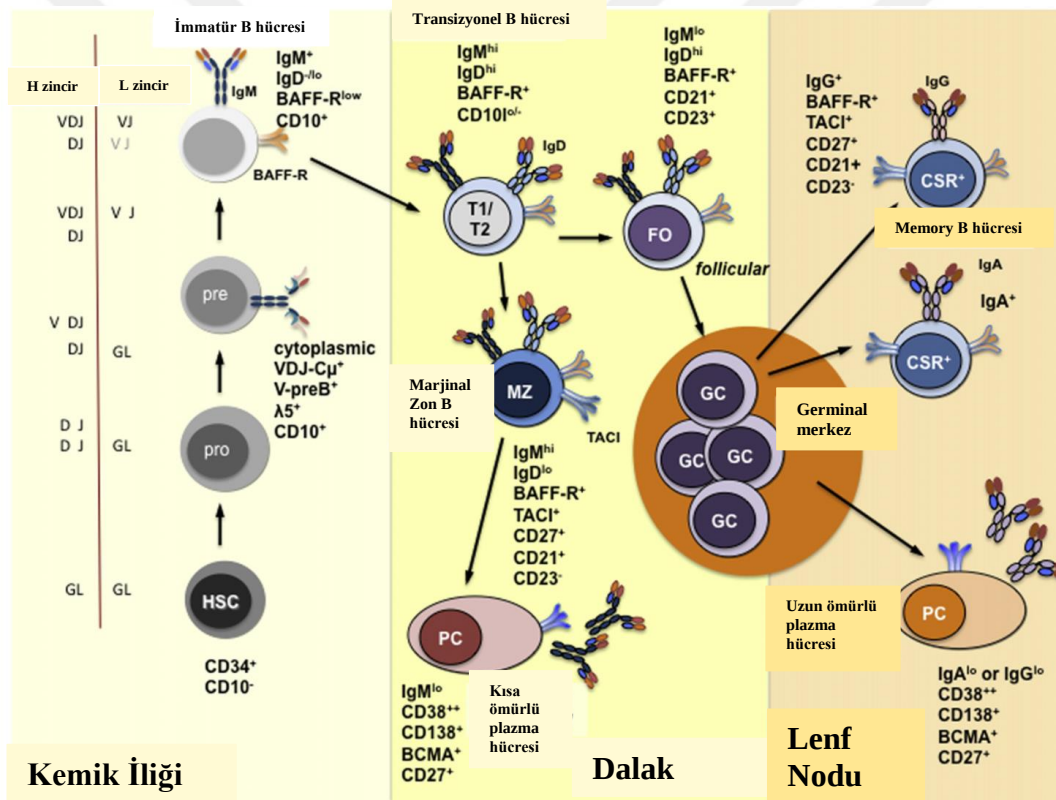
4.1.1. B Lenfositler

Pluripotent hematopoetik kök hücreler, gestasyonun 3. haftasında yolk kesesinde üreilmeye başlarlar. Ardından bu hücreler 5. haftada fetal karaciğere göç eder, daha sonra hayat boyu kalacakları kemik iliğine yerleşirler. B hücre gelişimi 7. haftada fetal karaciğerde başlar (15).

B hücre gelişiminde iki aşama vardır. İlk aşama kemik iliğinde gerçekleşir ve repertuar çeşitliliğine sahip antijen spesifik B hücreleri gelişir. İkinci aşama periferik lenfoid dokularda gerçekleşir, antijenlerle karşılaşan B hücreleri klonal ekspansiyona uğrar. Klonal ekspansiyon ile repertuar daha da çeşitlenir, somatik mutasyon ile de antijen spesifikliğı sağlanmış olur (16).

En erken bilinen B hücresi hem ağır (H) hem de L (hafif) zincirleri içeren pro-B hücreleridir. Bu hücrelerin erken gelişim aşamaları immünoglobulin (Ig) ağır zincir gen

segmentlerinin fonksiyonel yapılanmasını içerir. İmmunoglobulinin ağır (H) ve L (hafif) zincir gen segmentlerinin 3 gelişim evresi vardır. İlk aşamada pro-B hücreleri ağır (H) zincirinin D ve J segmentlerini düzenler. İkinci aşamada DJ segmentine V bölgesi bağlanır. Son aşamada VDJ fonksiyonel yapılanma ile sitoplazmasında μ -H zincir gen segmenti içeren pre B hücrelerine dönüşür. Pre B hücreleri κ ve λ zincirlerini üretir, μ -H zincir ile birleştiğinde hücre yüzeyinde IgM molekülü oluşur. Bu hücreler immatür B hücreleri olarak adlandırılır. İmmatür B hücreleri kemik iliğinden ayrılır ve matür, folliküler ve marjinal zon B hücrelerine dönüşümün olduğu dalağa doğru göç eder. B hücre yüzeyinde İmmunoglobulin D (IgD)'nin IgM'le ekspresyonu ile periferik lenfoid dokularda antijene yanıt verebilen matür B hücreleri oluşur. Çoğu matür B hücresi dalak folliküllerinde ve lenf nodlarında bulunduğu için folliküler B hücresi olarak adlandırılır. Dalak folliküllerinin kenarlarında bulunanlar ise marjinal zon B hücreleri olarak adlandırılır. B hücre gelişim basamakları Şekil 4.1'de gösterilmiştir (16–18).

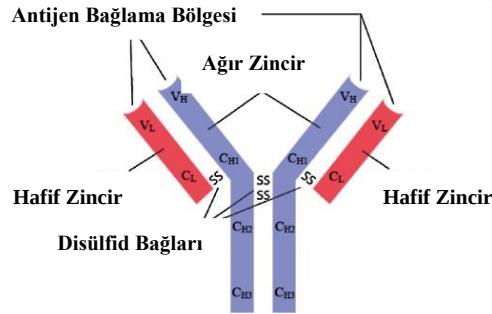


Şekil 4.1. B hücre gelişimi ve B hücre subtipleri (17)

Folliküler B hücreleri protein antijenlere karşı T hücre bağımlı yanıtın oluşumunda rol oynar. Aktive olmuş B lenfositler germinal merkezde çoğalır ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerine ve uzun ömürlü plazma hücrelerine farklılaşır. Germinal merkezde üretilen antikor salgılayan hücreler plazmablast olarak adlandırılır. Bu hücreler dolaşıma girer ve plazma hücrelerine farklılaşır. Marjinal zon B hücreleri ise kanda taşınan polisakkarit antijenlere yanıt oluşturur ve kısa ömürlü plazma hücrelerine farklılaşır (18).

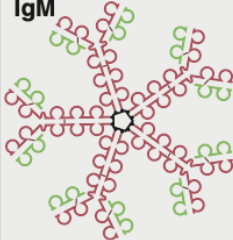
Monoklonal antikor teknolojisinin gelişmesiyle CD10, CD19, CD20, CD21, CD24, CD34, CD38 gibi hücre yüzey belirteçleri analize edilerek erken ve geç evre B hücre gelişiminin tanımlanması kolaylaşmıştır. Bunlar içinde CD19, olgun plazma hücresi dışında tüm B hücre gelişimi boyunca eksprese edilen B hücre kimliği için en iyi klinik belirteçtir (19). Akım sitometrisiyle CD19 pozitif hücreler kapılandıktan sonra IgM, IgD ve CD27 ekspresyonuna bakılarak deneyimsiz B hücreleri ($CD19^+CD27^-IgM^+IgD^+$), marjinal zon B hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^{++}IgD^+$), izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^-IgD^-$) ve IgM hafıza B hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^{++}IgD^-$) tanımlanabilir. CD19, CD21, CD38 ve IgM ise transizyonel B hücreleri ($CD19^+CD21^{int}CD38^{++}IgM^{++}$), plazmablast hücreleri ($CD19^{low}CD21^{int}CD38^{+++}IgM^{(-)}$) ve $CD21^{lo}$ eksprese eden B hücrelerinin ($CD19^{++}CD21^{low}CD38^{low}IgM^+$) tespitinde kullanılmaktadır (20).

B lenfositlerin fonksiyonu antijenlere özgü spesifik antikor üretimidir. Antikorlar antijenleri tanıma ve ortadan kaldırmada görevli proteinlerdir. Fonksiyon olarak benzer özellikleri vardır ancak antijen bağlama bölgesi değişkenlik gösterir (12). Antikorlar ağır (H) ve L (hafif) zincirleri olan immünoglobulin genleri tarafından kodlanır (21). Hafif zincirde bir değişken (V) ve bir sabit (C), ağır zincirde bir değişken ve üç veya dört sabit (C) antijen tanıyan bölge vardır, zincirlerin her biri aralarında disülfid köprüsü ile birbirine sabitlenmiştir (18,22). Şekil 4.2’de antikor yapısı gösterilmiştir (23).



Şekil 4.2. Antikor yapısı (23)

κ ve λ olarak adlandırılan iki tür hafif zincir, α , γ , δ , ϵ ve μ olarak adlandırılan beş tür ağır zincir vardır. Ağır zincir tipi antikorların sınıfını ve izotipini belirler (IgA, IgM, IgG, IgD ve IgE) (23). Şekil 4.3’te antikorların izotipleri ve immün sistemdeki rolleri yer almaktadır (18).

Antikor İzotipleri	Subtipleri	H Zincir	Plazma Konsant. (mg/ml)	Plazma yarılanma ömrü (gün)	Salgılanmış Form	Fonksiyonlar
IgA	IgA1,2	α (1 or 2)	3.5	6	Monomer, dimer 	Mukozal immünite
IgD	Yok	δ	Trace		Yok	Naive B hücre antijen reseptörü
IgE	Yok	ϵ	0.05	2	Monomer 	Mast hücre aktivasyonu Parazitlere karşı savunma
IgG	IgG1-4	γ (1,2,3 or 4)	13.5	23	Monomer 	Opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, neonatal immünite antikor bağımlı hücre sel sitotoksitesite
IgM	Yok	μ	1.5	5	Pentamer 	Naive B hücre antijen reseptörü, kompleman aktivasyonu

Şekil 4.3. Antikorların izotipleri ve immün sistemdeki rolleri (18)

Matür B lenfositlerin antijenler tarafından uyarılması ile plazmablast ve antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasına Ig üretimindeki değişiklik de eşlik eder. Bu değişiklik IgM ve IgD dışındaki diğer izotiplerin ağır zincir değişimidir. Ağır zincir izotip değişimi ile farklı fonksiyonlara sahip farklı antikor izotipleri üretilir. Böylece humoral immünitinin fonksiyonel kapasitesi genişlemiş olur (12).

IgG, kompleman aktivasyonunu, opsonize mikropların fagositozunu, plasentadan yenidoğana Ig geçişini sağlamaktadır. Yarılanma ömrü en uzun izotiptir. Serumdaki IgG dört sınıfa (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ayrılmaktadır (12).

IgE, parazitlere karşı humoral immünitede etkilidir. Ayrıca alerjik durumlarda ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görev almaktadır (12).

IgA, mukozal dokuda etkin izotipdir. Mukozal sekresyonlarda bulunmakta ve mikropların epitelden girmesini önlemektedir. IgA iki alt sınıfa (IgA1, IgA2) ayrılmaktadır (12).

4.1.2. T Lenfositler

T lenfositler kemik iliğinde üretilir, ardından maturasyon, seleksiyon ve periferik salınımın sağlandığı timusa göç ederler. Periferik T hücreleri yeni antijenlere yanıt oluşturan naif T hücreleri, önceki antijen aktivasyonundan oluşan ve uzun süreli immüniteyi sağlayan hafıza T hücreleri ve immün yanıtı kontrol eden regülatuar T hücrelerinden (TREG) oluşur (24).

T hücre gelişimindeki kritik olaylar doğum öncesinde tamamlanır, insanlar anti-patojen immünitesi ve immünregülasyon için yeterli bir T hücre gelişimi ile doğar. T hücre progenitörleri fetal timusta 9. gestasyon haftasında görülür, matür T hücresi 12-13. haftalarda timusta, 24. haftada dalak ve lenf nodlarında bulunur. Treg hücreleri ise timusta 12.haftada, lenf nodlarında 14. haftada görülür (24).

Antikorlar, plazma membranını geçemez, böylece virüsler gibi hücre içi patojenleri bağlayamaz ve yok edemez. T lenfositler, hücre yüzeyinde T hücre reseptörü adı verilen antijene özgü bir reseptör ile hücre içi patojenleri tanır ve bunlarla savaşır (23). T hücre reseptörü, B lenfosit immünoglobulin reseptörlerinden farklıdır. Doğal proteinlere tepki veren B hücre reseptörlerinin aksine T hücre reseptörleri antijenlerin proteolitik parçalanmasından sonra oluşan peptidleri tanıyabilirler (21).

4.2. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler (PİY) immün sistem gelişimini ve fonksiyonunu etkileyen genetik defekt sonucu ortaya çıkan kalıtsal bozukluklardır. PİY'ler asemptomatik olabileceği gibi, şiddetli enfeksiyon, otoimmünite ve malignite gibi farklı klinik bulgularla da gelebilir. Primer immün yetmezlik düşündürülen anahtar özellikler; beklenmedik şiddette ve sayıda veya fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonlar, çok erken başlangıçlı ve klasik tedaviye yanıt vermeyen otoimmünite, şiddetli atopi, otoinflamasyon, lenfoproliferasyon ve malignitedir. Primer immün yetmezlikler genel olarak genetik defektler sonucu ortaya çıktığından tek başına aile öyküsü bile primer immün yetmezlik düşündürülebilir (25).

Primer immün yetmezlikler ilk kez 20.yy başlarında tanımlanmaya başlamıştır. 1922 yılında Werner Schultz aggranülositozü tanımlamış, ardından 1926 yılında Ataksi Telenjektazi, 1929 yılında kronik mukokutanöz kandidiazis, 1937 yılında Wiskott Aldrich sendromu gibi

karakteristik klinik bulguları olan birkaç hasta rapor edilmiştir. X'e bağlı agammaglobulineminin 1952 yılında Ogden Bruton tarafından tanımlaması ile primer immün yetmezliklerin bilinirliği artmıştır (26–28). Aradan geçen sürede 450'den fazla hastalık tanımlanmış ve sayıları hala giderek artmaktadır (29).

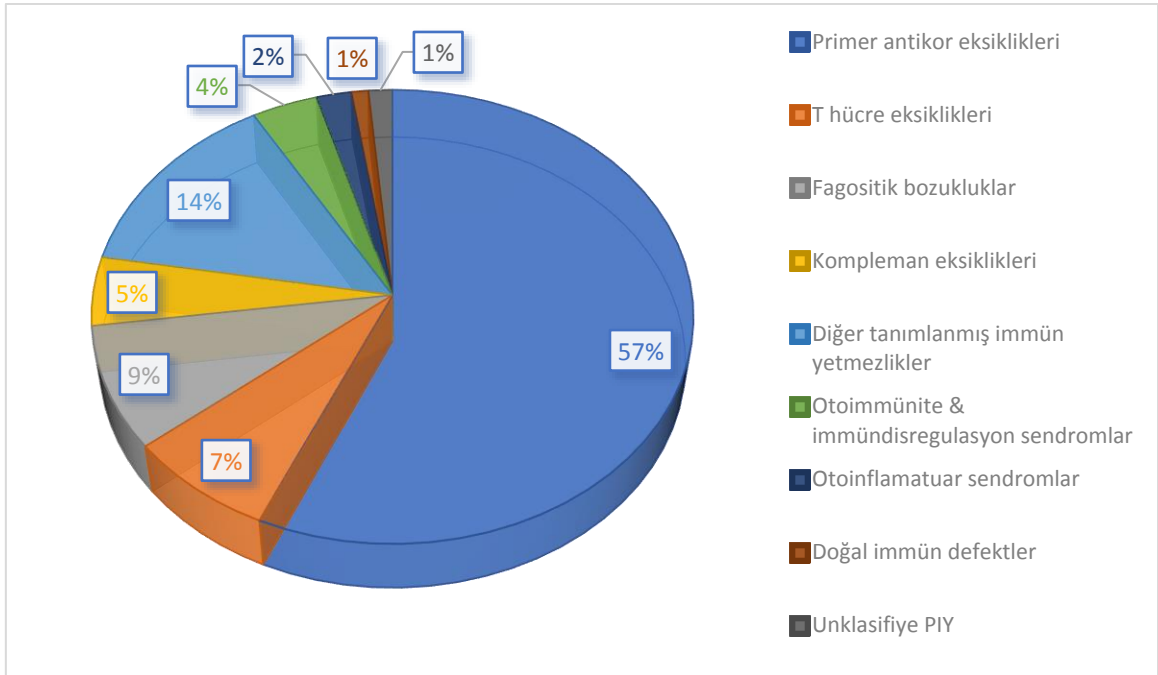
Primer immün yetmezliklerin kesin prevalansı bilinmemektedir. Son çalışmalar, önceden tahmin edilenden daha yaygın olabileceğini göstermektedir. Son dönemde yeni klinik fenotiplerin tanımlanması ile prevalansının 1/1000-1/5000 olabileceği düşünülmektedir (27,30).

Primer immün yetmezliklerde klinik tablo immün defektin tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. B hücre defektlerinde bakteriyel enfeksiyonlar daha yaygın iken T ve B hücreyi ilgilendiren kombine immün yetmezliklerde virüsler, mantarlar, parazitler ve bakteriler ile enfeksiyonlar görülür. Benzer şekilde otoimmünite, lenfoproliferasyon, malignite, atopi gibi diğer klinik bulgularda primer immün yetmezlik tipine göre değişkenlik gösterir (31).

1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ilk PİY sınıflaması yapılmış ve 16 farklı primer immün yetmezlik tanımlanmıştır. Yirmi yıl sonra, Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (IUIS), WHO'nun görevini üstlenmiştir. 1990'dan beri, bu konuda uzmanlar her iki yılda bir IUIS bünyesinde toplanarak sınıflamayı yenilemektedir. Genomik dizileme ve immünolojideki gelişmeler ile hastalık sayısı son yıllarda hızla artmıştır (32,33). IUIS komitesinin son yayınladığı 2022 güncellemesinde hastalık sayısı 485'e yükselmiştir. PİY'ler 10 alt başlık altında sınıflandırılmaktadır;

- Kombine immün yetmezlikler
- Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- Antikor eksiklikleri
- İmmüdisregülasyon hastalıkları
- Konjenital fagositik defektler
- Doğal immünitadaki defektler
- Otoinflamatuvar hastalıklar
- Kompleman eksiklikleri
- PİY fenokopileri
- Kemik iliği yetmezlikleri (29)

ESID 2014 kayıt sistemi veri tabanında yer alan 19355 primer immün yetmezlik tanılı hastanın değerlendirmesinde, antikor eksiklikleri %56,6 ile en sık görülen hastalık grubunu oluşturmuş, diğer immün yetmezlik sendromları %13,91 ile ikinci sırada yer almıştır. Fagosit bozuklukları %8,73, T hücre eksiklikleri %7,47, kompleman eksiklikleri %4,87, otoimmün & immüdisregülasyon sendromlar %3,89, otoinflamatuar sendromlar %2,06, sınıflandırılmayan PİY %1,41, doğal immün defektler ise %1 sıklıkta yer almıştır. ESID 2014 veritabanında yer alan hastaların PİY alt gruplarına göre dağılımı Şekil 4.4'te gösterilmiştir (34).



Şekil 4.4. ESID 2014 verilerine göre primer immün yetmezlik (34)

4.3. Primer Antikor Eksiklikleri

Primer immün yetmezliklerin en yaygın tipi, primer antikor eksiklikleridir. Primer immün yetmezliklerin yaklaşık yarısını oluşturur (27). Antikor eksiklikleri, B hücrelerindeki gelişim defektlerinden veya B ve T hücre arasındaki etkileşimin etkilenmesiyle gelişen antikor üretimindeki kusurlardan kaynaklanır. Antikor eksikliği olan hastalarda T hücre eksikliği olan hastalardan farklı olarak 6.aydan sonra başlayan enfeksiyonlar görülür. Bunun nedeni ise plasentadan geçen maternal antikorların koruyuculuğunun 6.aya kadar devam etmesidir (16,27,35).

Antikor eksiklikleri Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği tarafından dört gruba ayrılmış, sınıflandırma Tablo 4.1'deki gibi yapılmıştır (29).

Tablo 4.1. Antikor eksiklikleri (29)

Primer Humoral İmmün Yetmezlik	Hastalık	Gene defekti	Kalıtım
Agammaglobulinemi (B hücre azalması veya yokluğu ile tüm serum immunoglobulin izotiplerinde ciddi azalma)	X'e bağlı agammaglobulinemi	BTK	XL
	μ ağır zincir eksikliği	IGHM	AR
	λ5 eksikliği	IGLL1	AR
	Igα eksikliği	CD79A	AR
	Igβ eksikliği	CD79B	AR
	BLNK eksikliği	BLNK	AR
	p110δ eksikliği	PIK3CD	AR
	p85 eksikliği	PIK3R1	AR
	E47 transkripsiyon faktör eksikliği	TCF3	AD
		TCF3	AR
	SLC39A7 eksikliği	SLC39A7	AR
	PU1 eksikliği	SPI1	AD
	FNIP1 eksikliği	FNIP1	AR
	Hoffman sendromu	TOP2B	AD
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Fenotipi (En az iki immünoglobulin izotipinde azalma ve B hücre sayısı normal veya düşük)	Spesifik genetik defekt tanımlanmamış YDİY	Bilinmiyor	Çeşitli
	Aktifleşmiş p110δ sendromu (APDS)	PIK3CD GOF	AD
		PIK3R1	AD
	PIK3CG eksikliği	PIK3CG	AR
	PTEN eksikliği (LOF)	PTEN	AD
	CD19 eksikliği	CD19	AR
	CD81 eksikliği	CD81	AR
	CD20 eksikliği	CD20	AR
	CR21 eksikliği	CR21 eksikliği	AR
	TACI eksikliği	TNFRSF13B	AD or AR
	BAFF reseptör eksikliği	TNFRSF13C	AR
	TWEAK eksikliği	TNFSF12	AD
	TRNT1 eksikliği	TRNT1	AR
	NFKB1 eksikliği	NFKB1	AD
	NFKB2 eksikliği	NFKB2	AD
	IKAROS eksikliği	IKZF1	AD
	IRF2BP2 eksikliği	IRF2BP2	AD
	ATP6AP1 eksikliği	ATP6AP1	XL
	ARHGEF1 eksikliği	ARHGEF1	AR
	SH3KBP1 eksikliği	SH3KBP1	XL
	SEC61A1 eksikliği	SEC61A1	AD
	RAC2 eksikliği	RAC2	AR

	Mannoziloligosakkarit glukozidaz eksikliği	MOGS	AR
	BOB1 eksikliği	POU2AF1	AR
Hiper IgM (Normal/Yüksek IgM ile birlikte IgA ve IgG’de ciddi azalma ve B hücre sayısı normal)	AID eksikliği	AICDA	AR
		AICDA	AD
	UNG eksikliği	UNG	AR
	INO80 eksikliği	INO80	AR
	MSH6 eksikliği	MSH6	AR
	CTNNBL1 eksikliği	CTNNBL1	AR
	APRIL eksikliği	TNFSF13	AR
B Hücre Sayısının Genellikle Normal Olduğu İzotip, Hafif Zincir Eksiklikleri veya Fonksiyonel Eksiklikler	Ig ağır zincir mutasyonu ve delesyonları	14q32’da mutasyon veya kromozoma delesyonu	AR
	Kappa zincir eksikliği	IGKC	AR
	İzole IgG alt sınıf eksikliği	Bilinmiyor	?
	IgG alt sınıf eksikliği ile birlikte IgA eksikliği	Bilinmiyor	?
	Selektif IgA eksikliği	Bilinmiyor	?
	Normal Ig seviyesi ve normal B hücreler ile birlikte spesifik antikor eksikliği	Bilinmiyor	?
	Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	Bilinmiyor	?
	CARD11 GOF	CARD11	AD
	Selektif IgM eksikliği	Bilinmiyor	?

4.3.1. Agammaglobulinemiler

Agammaglobulinemi, dolaşımdaki B hücre yokluğu ve tüm serum immunoglobulin düzeylerinde düşüklük ile karakterizedir. Etnik kökene ve spesifik mutasyona bağlı olmakla birlikte 1/100.000-1/200.000 sıklığında nadir olarak görülür (36). ESID agammaglobulinemiyi; 5 yaşından önce başlayan tekrarlayan enfeksiyonları olan hastada, IgG<500 mg/dl, IgA ve IgM düzeylerinin 2 SD düşük ve dolaşımdaki B hücrelerinin %2’den düşük olması olarak tanımlamaktadır. En yaygın nedeni, agammaglobulinemilerin %85’ini oluşturan X’e bağlı agammaglobulinemidir. Otozomal resesif agammaglobulinemiler, agammaglobulineminin diğer nadir nedenlerini içerir ve şimdiye kadar μ ağır zincir eksikliği, Ig α eksikliği, Ig β eksikliği, λ 5 eksikliği, BLNK eksikliği, p110 δ eksikliği, p85 eksikliği, E47 transkripsiyon faktör eksikliği, SLC39A7 eksikliği, PU1 eksikliği, FNIP1 eksikliği, Hoffman sendromu gibi hastalıklar tanımlanmıştır (29,37).

Agammaglobulinemilerde klinik bulgular, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar (%60), gastroenterit (%35), piyoderma (%25), artrit (%20), menenjit-ensefalit (%16), sepsis (%10), kronik konjonktivit (%8) ve osteomyelittir (%3). Sıklıkla enfeksiyonlara neden olan patojenler, *Streptococcus pneumonia* ve *Haemophilus influenza*'dır. Hastalarda lenfoid dokular (örn: adenoidler, lenf düğümleri ve dalak) lenfoid hiperplazisi olan YDİY'li hastaların aksine boyut olarak küçüktür. YDİY'li hastalar da agammaglobulinemiye benzer şekilde hipogammaglobulinemi ve azalmış B hücre sayısı ile başvurabilir. Kesin tanı için moleküler analiz gereklidir (16).

Sınıflandırmada ikinci sırada yer alan Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Fenotipi olan hastalardan, 2.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik başlığı altında ilerleyen sayfalarda bahsedilmiştir.

4.3.2. Hiper IgM Sendromu

Hiper IgM sendromu (HIGM), IgM'den diğer Ig izotiplerine değişimin azalması ile IgM'in normal veya yüksek, IgG, IgA ve IgE'nin düşük olmasıyla karakterize bir primer immün yetmezliktir. HIGM'de görülen en sık genetik defekt X'e bağlı geçiş gösteren CD40L mutasyonudur. Bu mutasyona sahip hastalar tip1 HIGM olarak sınıflandırılır. Tip 2 HIGM ise otozomal resesif (OR) geçişlidir ve AICDA (activation-induced cytidine deaminase) genindeki defekten kaynaklanır. Bu gen izotip değişimi ve somatik hipermutasyon için gerekli olan AID'ı kodlayan gendir. Tip 3 HIGM, CD40'taki kusurdan kaynaklanır, kalıtımı otozomal resesiftir (38,39). HIGM fenotipine yol açan diğer genetik nedenler; UNG eksikliği, MSH6 eksikliği, INO80 eksikliği, CTNNB1 eksikliği, APRIL eksikliği'dir (29).

HIGM'de klinik değişkendir ve genetik defekte bağlıdır. CD40L ve CD40 eksikliklerinde fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize kombine immün yetmezlik tablosu görülür. AID ve UNG defektlerinde ise primer antikor eksikliği bulguları, lenfoproliferasyona ve otoimmüniteye yatkınlık görülmektedir (38).

4.3.3. B Hücre Sayısının Genellikle Normal Olduğu İzotip, Hafif Zincir Eksiklikleri veya Fonksiyonel Eksiklikler

4.3.3.1. Selektif IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği; 4 yaşından büyük hastalarda serum IgA düzeyinin 7mg/dl'den az olması, serum IgM ve IgG düzeylerinin normal olması, diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin ve T hücre defektlerinin dışlanması olarak tanımlanır. Selektif IgA eksikliği, en

sık görülen PİY hastalığıdır. Türkiye’de Gazi Üniversitesi’nde Baştürk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sağlıklı okul çocuklarında selektif IgA eksikliği insidansının 1/188 olduğu bulunmuştur. Çoğu hasta asemptomatik olmakla birlikte bazı hastalarda pulmoner enfeksiyonlar, alerji, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar ve malignite görülebilir (40,41).

4.3.3.2. Süt Çocukluğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi:

Süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisi, yaşamın ilk 3 yılında serum IgG düzeylerinin normal değer altında olması, tanımlanmış hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması ve 4 yaşında normal referans aralığına dönmesi ile tanımlanan bir primer immün yetmezliktir (7). Bu olgularda IgM ve IgA düzeyi normal veya düşük olabilir. Bazı hastalar asemptomatik olsa da klinikte sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Tanının kesinleşmesi için hastanın Ig düzeylerinin normal aralığa ulaşması gerekmektedir. İzlemede Ig düşüklüğü devam eden hastalarda, YDIY başta olmak üzere diğer PİY’ler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (42).

4.3.3.3. Kappa (κ) Zincir Eksikliği

Kappa (κ) zincir eksikliği, Ig’in κ hafif zincirindeki mutasyonundan kaynaklanır. Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlara neden olur. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (39).

4.3.3.4. IgG Alt Grup Eksikliği

IgG alt grup eksikliği, bir veya daha fazla IgG alt grup düzeyinin yaşa göre 2SD altında olması ve total IgG serum düzeyinin normal olmasıdır. IgG alt grup eksikliği (özellikle IgG2 eksikliği) selektif IgA ile birliktelik gösterebilir (36).

4.3.3.5. Spesifik Antikor Eksikliği

Spesifik antikor eksikliği, 2 yaşın üzerindeki hastalarda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, pnömokok aşısına zayıf yanıt ve IgG alt grupları dahil Ig düzeyinin normal olmasıdır. Etiyolojisi bilinmemektedir (39).

4.3.3.6. Selektif IgM Eksikliği

Selektif IgM eksikliği (SIgMD), IgM'nin düşüklüğü ve diğer izotiplerin korunduğu nadir görülen bir bozukluktur. Etiyolojisi bilinmemektedir (36).

4.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

4.4.1. Tanım

Yaygın değişken immün yetmezlik, hipogammaglobulinemi ve bozulmuş antikor yanıtı ile karakterize bir hümmoral immün yetmezliktir. YDİY’li olgularda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, gastrointestinal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kronik akciğer hastalığı ve artmış malignite gibi çok çeşitli klinik bulgular görülebilir. Bu nedenle bu olgular sadece çocuk hekimlerine değil Kulak Burun Boğaz (KBB), gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, romatoloji, onkoloji gibi diğer alanlardan uzmanlara da başvurur (2,4).

4.4.2. Tarihçe

1953 yılında Janeway ve arkadaşları tarafından ilk YDİY vakası tanımlanmıştır. Tanımlanan vaka bronşiektazi, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, sinüzit, otit ve Haemophilus influenza’nın neden olduğu menenjit kliniğı olan, izohemaglutinin yokluğu ve tekrarlayan enfeksiyon kliniğı nedeni ile hipogammaglobulinemi düşünülen 39 yaşında bir kadın hastadır. Ardından 1955 yılında Rosecan hipogammaglobulinemi ve splenomegalisi olan iki hasta, Wall ve Sasla hipogammaglobulinemi ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları olan iki hasta tanımlamışlardır. 1961 yılında Wollheim İsviçre’de hipogammaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonları olan iki hasta tanımlamış ve hastalığın kalıtsal olabileceğini öne sürmüştür. 1971’de Cooper ve arkadaşları hipogammaglobulinemisi olan hastaları ve periferik kanda yüzeylelerinde Ig taşıyan B lenfositleri tanımlamıştır. Yazarlar daha sonra hastalığın, B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşmasında olabilecek bir defektten kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca literatürde raporlanan hastaların değişken karaktere sahip olmasının da hastalığın bir parçası olduğunu öne sürmüşlerdir. 1974 yılında ise Douglas ve Geha tarafından, yayımlanan bir dergide ilk kez ‘Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik’ terimi kullanılmıştır (43).

4.4.2. Etiyoloji

YDİY patogenezi komplekstir, çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Vakaların çoğı sporadiktir ancak gen dizilemesi yöntemi ile YDİY’li hastaların bir bölümünde B hücre aktivasyonunu bozan ve antikor yapımını etkileyen monogenik kusurlar da saptanmıştır (44). YDİY tanı kriterlerini karşılayan ve monogenik bir kusur saptanan hastalar, YDİY benzeri hastalık olarak anılır (45). YDİY fenotipini açıklamak için birçok merkezde genetik çalışmalar devam etmektedir (1).

4.4.3. Epidemiyoloji

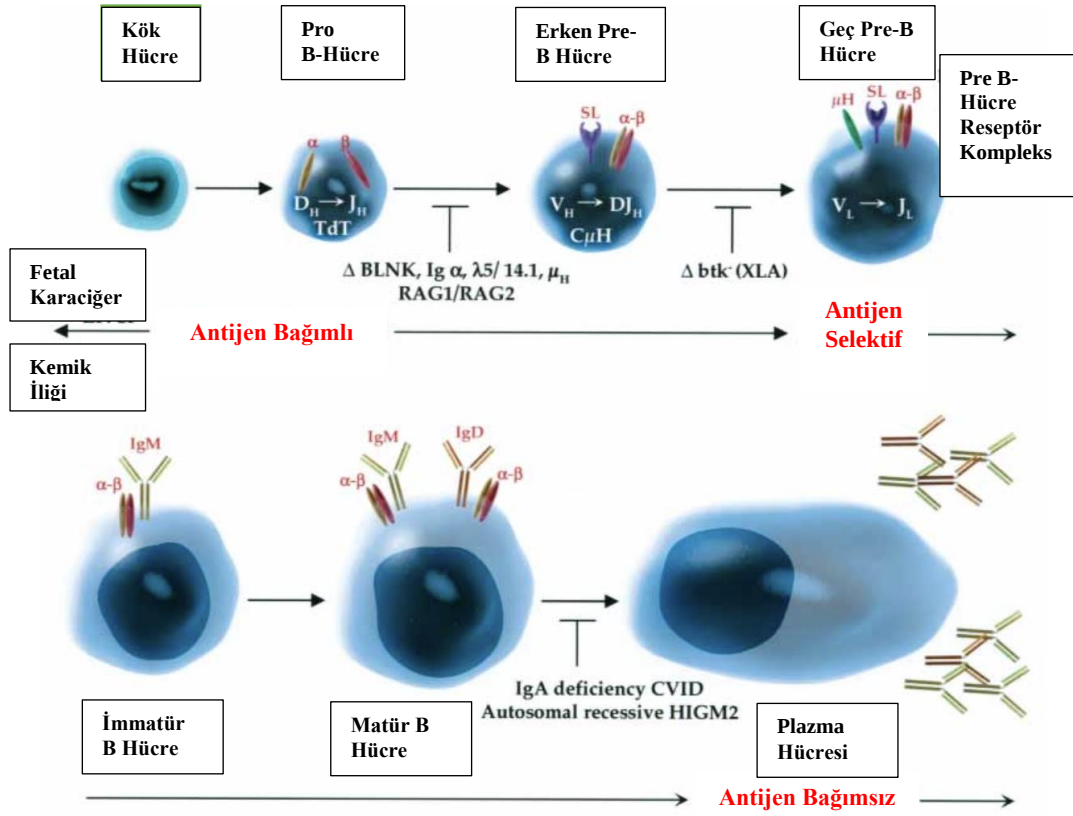
İnsidansının 1/20.000-1/50.000 olduğu tahmin edilmektedir ancak bölgesel farklılıklar vardır (25). En yüksek YDİY prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (tüm primer immün yetmezlik hastalarının %40,2'si), en düşük oran ise Orta Doğu (%2,6) ve Afrika'da (%1,3) gösterilmiştir (46).

Başlangıç yaşı değişkendir, tanı piki 6-10 yaş arası çocukluk ve 26-40 yaş arası erken erişkin döneminde olmak üzere bimodal dağılım gösterir (1,47). Hastaların %20'si 20 yaşından önce tanı alır (48).

Semptomların başlaması ile YDİY tanısı konması arasındaki süre çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Avrupa'da yakın zamanda yapılan büyük bir çalışmada (2212 hasta), hastaların büyük bir bölümünde (%34) semptomlar 10 yaşından önce başlamasına rağmen YDİY tanısının konmasında gecikme saptanmış ve bu gecikme Amerikan kohortunda yaklaşık 5-6 yıl iken Avrupa kohortunun 7,5 yıl, İtalyan kohortunda 8,9 yıl olarak saptanmıştır (49).

4.4.4. Patofizyoloji

B hücre gelişimi kemik iliğinde başlayan ve periferik lenfoid dokularda tamamlanan olgunlaşma adımlarını içerir. İmmatür B hücreleri transizyonel aşamadan geçer ve marjinal zon B hücreleri ya da folliküler B hücelerine farklılaşır. Germinal merkezde folliküler B hücreleri izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerine ve antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşürken, marjinal zon B hücreleri IgM hafıza B hücrelerine farklılaşır. YDİY'li olguların yaklaşık %90'ında B hücre sayısının normal olması, genetik defektin B hücre farklılaşımının son aşamasında olduğunu göstermektedir. B hücre alt gruplarında değişiklikler terminal B hücre apoptozisinde artıştan kaynaklanabilir. B hücre sayısının normal olmasına rağmen antikor yapımında bozukluk olması B hücrelerinin izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerine ve plazma hücrelerine dönüşümünde defekt olduğunu düşündürmektedir (4). Şekil 4.5'te B hücre gelişimi ve YDİY gelişim basamağı gösterilmiştir (43).



Şekil 4.5. B hücre gelişimi ve YDİY gelişimi (43)

YDİY B hücre maturasyonundan kaynaklansa da yapılan bazı çalışmalarda deneyimsiz CD4 T hücrelerinde ve deneyimsiz CD8 T hücrelerinde azalma olması gibi T hücre anormalliklerinin de patogeneizde rol oynadığı ileri sürülmüş ve bunların varlığı kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir. YDİY tanısı konan 26 erişkin hasta üzerinde yapılan çalışmada düşük Treg hücre oranı ile splenomegali ve otoimmünite arasında korele bir ilişki olduğu düşünülmüş ancak 20 pediatrik hasta üzerinde yapılan çalışmada Treg normal olarak saptanmıştır. Bu nedenle çocuk ve erişkin başlangıçlı YDİY hastalarında etyopatogenezinin farklı olabileceği ileri sürülmüştür (50,51).

4.4.5. Klinik Bulgular

YDİY'nin klinik spektrumu geniştir, klinik bulgular; enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak ikiye ayrılabilir. Nonenfeksiyöz bulgular, progresif akciğer hastalığı, otoimmünite, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklar, karaciğer hastalığı, lenfoid hiperplazi ve özellikle lenfoma olmak üzere kanserleri içerir. Nonenfeksiyöz bulgular, başlangıçta veya tanı sonrasında klinik bulgu verir ve hastaların yaklaşık %20'sinde ilk belirti olarak görülür (2,52).

Enfeksiyöz bulgular arasında pediatrik hastalarda en sık görülen klinik bulgular tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlardır (53).

Nonenfeksiyöz durumlar arasında ise en sık otoimmünite görülürken pediatrik hastalarda gelişme geriliği de sıklıkla görülür (46,54).

4.4.5.1. Enfeksiyonlar

YDİY’de solunum ve gastrointestinal yolları tutan enfeksiyonlar yaygındır (2). Tekrarlayan sinüzit, otitis media, bronşit ve pnömoni gibi sinopulmoner enfeksiyonlar YDİY olgularında sıklıkla görülür. Otitis media, pediatrik hastalarda erişkin hastalardan iki kat daha sıktır (46,55). En yaygın enfeksiyona neden olan patojenler arasında *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* vardır. Diğer primer immün yetmezliklerde görülen fırsatçı mantar enfeksiyonlarına ve viral patojenlere eğilim sıklıkla olmaz (47). Kapsüllü bakterilerin sebep olduğu sepsis ve menenjit genel popülasyona göre daha sıktır (15).

Respiratuar morbidite yaygındır, tekrarlayan süpüratif kronik bronşitten bronşiektaziye kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Tanıda gecikme, düşük B hücre yüzdesi ve alt solunum yolu enfeksiyon sıklığı bronşiektazi için risk faktörleridir (35).

4.4.5.2. Gastrointestinal Hastalıklar

YDİY hastalarının yaklaşık %10-20’sinde gastrointestinal bulgular vardır. Hastalarda tekrarlayan ve kronik ishal sıklıkla görülür. *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella*’nın etken olduğu ishal öyküsü yaygındır. YDİY’de enfeksiyonlara bağlı kronik ishal dışında; inflamatuvar bağırsak hastalığı (chron hastalığı, ülseratif kolit, ülseratif proktit), etyolojisi bilinmeyen kronik ishal, gastrointestinal kanama, divertikülit ve irritabl bağırsak hastalığı da görülebilir. Enteropatinin varlığı nonmalign morbidite artışı ile ilişkilidir (54,55).

YDİY tanılı 603 hastada yapılan bir kohort çalışmasında gastrointestinal hastalık prevalansı %17,3 bulunmuş, bunların %35,2’sinde malnütrisyon saptanmıştır. 34 hastada üst ve alt endoskopik değerlendirme yapılan bu çalışmada, plazma hücre yokluğu hastaların %47,1’inde ortak bulgu olarak değerlendirilmiştir (52).

Bir başka çalışmada da YDİY’li olguların %12’sinde kronik karaciğer hastalığı saptanmıştır (54). Karaciğer tutulumu olarak viral patojenin saptanmadığı alkalen fosfataz yüksekliğine neden olan hepatit bildirilmiştir. Karaciğer biyopsisinde periportal lenfosittik infiltrasyon, kolestaz ve %80’inden fazlasında nodüler rejeneratif hiperplazi gösterilmiştir (2).

4.4.5.3. Pulmoner Hastalıklar

Kronik akciğer hastalığı YDİY hastalarının %30’unda veya daha fazlasında görülmektedir (54). Şiddetli ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının neden olduğu bronşiektazi ve interstisyel akciğer hastalığı olmak üzere iki farklı kronik akciğer hastalığı

paterni görülebilir (2). Bronşiektazi hastaların %37,5-73'ünde görülmekte iken intestisyel akciğer hastalığı vakaların %25'inde bildirilmiştir. Bronşiektazi sıklıkla progresiftir ve erken erişkin dönemde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Düşük IgM düzeyine sahip hastalarda tekrarlayan pnömoni ve bronşiektazi gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (1,47).

YDİY tanılı 12 pediatrik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT)'de hiler lenfadenopati, nodüller ve mozaik patern görülmüş, 5 hastada da bronşiektazi saptanmıştır (35). Fonksiyonel veya yapısal akciğer değişiklikleri artmış mortalite riski ile ilişkilidir (52).

4.4.5.4. Astım ve Alerjik Hastalıklar

YDİY tanılı pediatrik hastalarının %9-15'inde astım tanısı mevcuttur ve genellikle YDİY tanısı konmadan önce astım tanısı konmuştur (1,53). Astım, altta yatan immün yetmezliği maskeleyebilir ve tanı konmasında gecikmeye neden olabilir, bu nedenle tekrarlayan ve kronik bronşit ile başvuran hastada antikör eksikliği düşünülmelidir (1).

4.4.5.5. Otoimmünite

Hastalarda otoimmünite %25-30 oranında görülmektedir ve sık enfeksiyon öyküsü olmayan hastalarda ilk bulgu olabilir. Gastrointestinal sistem, deri, eklem, endokrin sistem dahil çok çeşitli organları ilgilendiren otoimmünite görülebilir. En sık, immün trombositopeni (ITP), otoimmün hemolitik anemi (OIHA), immün nötropeni gibi otoimmün sitopeniler eşlik etmektedir. İmmün nötropeni, ITP ve OIHA'a göre daha nadir görülmektedir. Gastrointestinal sistemde pernisiyöz anemi, atrofik gastrik, otoimmün enteropati, deride liken planus, vitiligo, psöriazis, endokrin sistemde hipotiroidizm ve diyabet gibi geniş bir otoimmün hastalık spektrumu bildirilmiştir (44,49,54).

4.4.5.6. Lenfoproliferasyon ve Granülomatöz Hastalık

YDİY'li hastaların en az %20'sinde servikal, mediastinal ve abdominal lenfoid hiperplazi bulunur. Lenf nodlarının biyopsilerinde atipik lenfoid hiperplazi, reaktif lenfoid hiperplazi veya granülomatöz inflamasyon görülebilir (49).

Splenomegali, hastaların %26 ile 38'inde görülür. Asemptomatik olabilir veya kronik karaciğer hastalığı ile bağlantılı olabilir. Belirgin splenomegali olan hastalarda, otoimmün sitopeni veya lenfoproliferasyon olma olasılığı yüksektir (54).

Granülomatöz hastalık veya atipik sarkoidoz benzeri lezyonlar hastaların %8-20'sinde ortaya çıkar ve immün defektin tanınmasından yıllar önce çeşitli organ biyopsilerinde saptanabilir. Granülomlar en sık akciğeri etkilemekle birlikte birçok organda bulunabilir. Lenf nodları, karaciğer, dalak, bağırsak, böbrek, göz ve cilt etkilenen organlardandır. Akciğerde

granülomlara genellikle lenfoid infiltrasyonlar eşlik eder ve bu tablo "granüloamatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD)" olarak adlandırılır (46,49). GLILD, vakaların yaklaşık %8-20'sinde bildirilmektedir. Solunum fonksiyonunda bozulmaya ve uzun dönem akciğer hasarına neden olmaktadır. GLILD gelişmiş YDİY'li hastalar da kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (56).

4.4.5.7. Malignite

Genel popülasyona kıyasla YDİY'li hastalarda malignite riski artar ve YDİY'li olguların yaklaşık %6-9'unda malignite görülür. Lenfoma ve gastrik adenokanser sıklıkla görülen kanser türleridir. Lenfomalar çocukluk çağında başlar, gastrik kanserler ise genellikle daha geç dönemde, yaşamın dördüncü dekatında oluşur. YDİY hastalarında en sık non-Hodgkin lenfoma görüldüğü bildirilmiştir (47,57).

4.4.6. Tanı

Tanı kriterleri, uygun tedaviyi alabilmeleri için bu hastaların belirlenmesinde önemli rol oynar. Tanı kategorisinin özgüllüğünün artırılması ve daha erken tanı konmasını sağlamak amacıyla yıllar boyunca çalışmalar yapılmış ve son 20 yılda bu heterojen grubu daha iyi tanımlamak için ESID/ PAGID 1999, Ameratunga 2013 (Tablo 2), ICON 2016 (Tablo 3), ESID 2014 kriterleri (Tablo 4) oluşturulmuştur (9,45). ESID/ PAGID 1999 kriterleri; IgG'nin yaş ortalamasının 2 SD altında olmasını ve IgM veya IgA'dan en az birinde düşüş olmasını ve

- İmmün yetmezlik başlangıcının 2 yaşından büyük olmasını,
- Sekonder hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlanması,
- İzohemaglutinin yokluğu ve/veya aşırıya karşı zayıf yanıtın olmasını içerir.

Ancak tanı kriterlerinde semptomların olmaması ve aşılarla karşı verilen yanıtın yorumlanmasındaki zorluk nedeniyle yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır (58).

Ameratunga 2013 kriterleri, semptomlar, belirtiler, laboratuvar bulguları ve karakteristik histolojinin olduğu dört bölümden oluşur. Tüm hastalar Kategori A'daki kriterleri karşılamalıdır. Kategori A kriterlerini karşılıyorsa sırasıyla enfeksiyon ve otoimmüitenin dahil olduğu Kategori B, daha sonra spesifik olmayan ancak YDİY tanısını destekleyen laboratuvar değerlerini içeren Kategori C ve YDİY tanısını destekleyen histolojik bulgulardan oluşan Kategori D kriterlerini karşılaması gerekir. Kategori A, B, C ve D kriterlerini karşılayan olgular olası YDİY tanısı alır. Ameratunga 2013 kriterlerinde YDİY tanısı için patognomonik bir klinik veya laboratuvar özellik yoktur, her biri tanı için artan özgüllük sağladığından bu kategorilerin sırayla uygulanması önemlidir. Tablo 4.2'de Ameratunga tanı kriterleri mevcuttur (59,60).

Tablo 4.2. Ameratunga tanı kriterleri (60)

Kategori A	-IgG<5gr/dl olması -Hipogammaglobulineminin sekonder nedenlerinin dışlanması -Hastaların 4 yaş üzerinde olması
Kategori B İmmün sistem bozukluğuna bağlı sekeller (bir veya daha fazla)	-Tekrarlayan, şiddetli veya olağandışı enfeksiyonlar -Antibiyotiklere zayıf yanıt -Profilaktik antibiyotiklere rağmen enfeksiyonlar -Uygun aşılama rağmen enfeksiyonlar -Bronşektazi ve/veya kronik sinüs hastalığı -İnflamatuvar bozukluklar veya otoimmünite
Kategori C Destekleyici laboratuvar kanıt (üç veya daha fazla kriter)	-IgA'nın (<0.8 g/l) ve/veya IgM'nin (<0.4 g/l) düşüklüğü -B hücreler olmasına karşın memory B hücrelerde düşüklük ve/veya CD21lo hücrelerde artış -IgG3 eksikliği (<0,2 g/l) -Yaş uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında aşya antikor yanıtının bozulması -Yaş uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında geçici aşı yanıtı -İzohemaglutinin yokluğu (kan grubu AB değil ise) -Otoimmünitenin serolojik kanıtı (Coombs testi) -YDİY'e yatkınlık oluşturan genlerin varyasyonları (TACI, BAFFR, MSH5)
Kategori D YDİY'in spesifik histolojik belirteçlerin varlığı (tanı için gerekli değildir ancak varlığı tanı kesinliğini artırır)	-Lenfoid interstisyel pnömoni -Granümatöz bozukluk -Karaciğerin nodüler rejeneratif hiperplazisi -Bağırsakta nodüler lenfoid hiperplazi -Bağırsak biyopsisinde plazma hücrelerinin yokluğu

2016 yılında bir grup immünolog tarafından ICON 2016 kriterleri yayınlanmıştır. ESID 2014 tanı kriterlerinin aksine ICON 2016 kriterlerinde IgA düşüklüğü zorunlu kriter değildir ve Ig ölçümü iki kez tekrarlanması gerekmektedir. Tanı kriterlerinde aşya karşı bozulmuş yanıtı verdiği önem ile ESID 1999 kriterlerine benzemektedir ancak ICON 2016 kriterlerinde de aşı türü ve sayısı belirtilmemiştir. Tanı kriterleri arasında azalmış hafıza B hücresi, IgG alt grup eksikliği, izohemaglutinin yokluğu ve karakteristik histolojik özellikler bulunmamaktadır. Tablo 4.3'te ICON tanı kriterleri mevcuttur (9).

Tablo 4.3. ICON tanı kriterleri (9)

1. Klinik belirtiler: Karakteristik klinik belirtilerden (enfeksiyon, otoimmünite, lenfoproliferasyon) en az birine sahip olmalı, eğer asemptomatik ise 2 ile 5 arasındaki kriterleri karşılamalıdır (özellikle ailevi vakalarda)
2. IgG: Hipogamaglobulinemi, yaşa göre referans aralığına göre tanımlanmalı, 3 hafta aralıkla en az iki ölçümde IgG düzeyi düşük olmalıdır. IgG düzeyi çok düşük ise (yaşa bağlı olarak <100-300 mg/dl), diğer karakteristik özellikler varsa ve tedaviye erken başlamak hastanın yararına olarsa tekrarlayan ölçüm yapılmayabilir
3. IgA veya IgM seviyesi de düşük olmalıdır
4. IgG>100mg/dL ise hastalar T bağımlı (TD) ve T bağımsız (TI) antijenlere verilen yanıtlar açısından incelenmeli, hastalarda en az 1 tip antijene (TD veya TI) karşı kanıtlanabilir bir yanıt bozukluğu olmalıdır (Eğer diğer kriterler karşılanır ve aşılama öncesi ve aşılama sonrası antikor ölçümünün neden olduğu gecikmenin hastanın sağlığına zararlı olduğu düşünülürse, spesifik antikor ölçümünden vazgeçilebilir)
 - Diğer hipogamaglobulinemi nedenleri dışlanmalıdır
 - Hastaların çoğunda tanı ve tedavi için genetik çalışmalar gerekli değildir. Ancak immün düzensizlik, otoimmünite, malignite veya diğer komplikasyonlara ek olarak enfeksiyonlarla başvuran hastalarda monogenik kusurlar spesifik tedavilere uygun olabileceğinden moleküler genetik tanı düşünülmelidir

ESID tarafından 1999'da oluşturulan tanı kriterleri 2014 yılında revize edilmiştir (7). Orijinal kriterler ile karşılaştırıldığında yapılmış olan değişiklikler; tanı için minimum yaşın artmış olması, klinik özelliklerin bulunması, T hücre sayısı için bazal bir değerin bulunması, serum IgA düzeyinin düşük olması gerekliliği ve antikor üretim kusuru değerlendirmesi için izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük olmasıdır (45). Erken çocukluk döneminde antikor eksikliği ile takip edilen süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi ve sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi gibi hastalıkların dışlanması için ESID 2014 tanı kriterlerinde minimum yaşın 4 yaş olması önerilmiştir (46). Tablo 4.4'te ESID 2014 tanı kriterleri mevcuttur (7).

Tablo 4.4. ESID 2014 tanı kriterleri (7)

- Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;
 1. Enfeksiyon yatkınlığında artış
 2. Otoimmün bulguların varlığı
 3. Granülomatöz hastalık varlığı
 4. Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon
 5. Ailede etkilenmiş antikor eksikliği olan birey
- Ve IgG ve IgA da belirgin düşüklük, IgM düşük veya normal olabilir (iki kez ölçüm, yaşa göre normal değerin <2SD altında olması)
- Ve aşağıdakilerden en az biri;
 1. Aşıya karşı zayıf antikor yanıtı (ve/veya isohemaglutinin yokluğu)
 2. İzotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük (yaş normalinin %70'nin altında olması)
- Ve Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması (örn:enfeksiyon, protein kaybı, ilaçlar, malignite)
- Ve 4 yaşından sonra tanının konmuş olması
- Ve Ağır T hücre yetmezliği bulgularının olmaması (aşağıdakilerin olmaması)
 1. CD4+ sayısı; 2-6 yaş için <300, 6-12 yaş için <250, >12 yaş için <200/mikrolitre
 2. Deneyimsiz CD4+ hücre sayısının; 2-6 yaş için <%25, 6-16 yaş için <%20, >16 yaş için <%10
 3. T hücre proliferasyon yanıtının olmaması

4.4.7. Genetik

Hastalarda bugüne kadar saptanan genetik defektler B hücre olgunlaşması, göçü ve aktivasyon aşamalarını etkileyen genlerdedir. Bunun sonucunda izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri ve plazma hücrelerinin oluşumu etkilenir. Hastaların %2-10'unda, akrabalık oranı yüksek toplumlarda ise %54'e kadar ulaşan bir oranda patojenik bir gen saptanmıştır (8,46). Tanımlanan genler arasında; PIK3CD GOF, PIK3R1, PTEN, CD19, CD81, CD20, CD21, TNFRSF13B (TACI), TNFRSF13C (BAFF-R), TNFSF12 (TWEAK), TRNT1, NFKB1, NFKB2, IKZF1 (IKAROS), IRF2BP2, ATP6AP1, ARHGEF1, SH3KBP1, SEC61A1, RAC2, MOGS, PIK3CG, POU2AF1 vardır (29).

ICOS, YDİY'in ilk tanımlanan monogenik formları arasındadır. ICOS eksikliği olan hastalarda YDİY'den ziyade kombine immün yetmezliğe (KİY) benzeyen viral ve fırsatçı enfeksiyonlarla belirgin T hücre kusurları görülür. Bu nedenle, ICOS mutasyonlarının saf bir YDİY'ne neden olduğu değil, ayrı bir hastalık (ICOS eksikliği) olduğu düşünülmüştür (5).

TACI ve BAFF-R periferik B hücre homeostazında önemli olan TNF reseptör süper ailesindendir. TACI ve BAFF-R mutasyonlarının YDİY'e yatkınlık oluşturabileceği ancak tek başına klinik fenotipi açıklayamayacağı düşünülmektedir (5). YDİY hastalarında lenfoproliferasyon yaygındır ancak TACI mutasyonu taşıyan YDİY hastalarında lenfoproliferasyon daha da yaygın görülmektedir. Splenomegali ve lenfadenopati sıklığı bu hastalarda artmıştır (61).

Hastalarda monogenik bir neden saptandığında YDİY spektrumunda kalması gerekip gerekmediği konusunda tartışmalar vardır. Bir görüş klinik belirtilerin ve komplikasyonların benzer olması nedeni ile YDİY şemsiyesi altında kalması gerektiği, diğer bir görüş ise YDİY benzeri hastalık olarak yeniden sınıflandırılması yönündedir. YDİY'e yatkınlık oluşturan ve şiddetini etkilediği gösterilen TNFRSF13C (BAFF-R), TNFRSF13B (TACI) ve TNFSF12 (TWEAK) mutasyonlarının hastalığa neden olmadığı için YDİY spektrumu içinde tutulması gerektiği düşünülmektedir (62).

YDİY ve YDİY fenotipli hastalarda genetik varyantın tanımlanması, spesifik semptomlarla ilişkilendirmede, immün sistemin efektör ve regülatör mekanizmasını daha iyi anlamada, böylece hedefe yönelik tedaviyi şekillendirmede önemlidir (43,54).

4.4.8. İmmünolojik Anormallikler

YDİY'de IgM seviyesinde düşüklük olsun veya olmasın IgG ve IgA düzeylerinde belirgin azalma bulunur. Hipogammaglobulineminin yanı sıra aşırıya karşı zayıf antikor yanıtı ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük diğer immünolojik anormalliklerdir. YDİY hastalarında periferik kanda normal veya azalmış sayılarda B lenfositler bulunabilir (43,46).

YDİY immünopatogenezeinden hücreyel immünitedeki anormalliklerin de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mitojenlere ve antijenlere karşı azalmış T hücre proliferasyonu, CD4/CD8 oranında azalma, Treg hücre sayısının azalması hücreyel immünitedeki anormallikler arasındadır (6).

Hastalar klinik ve immünolojik verileri ile çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır (4). Bunlardan biri YDİY olgularında lenfosit alt gruplarının akım sitometrisiyle sınıflandırmasıdır. Başlangıçta Paris ve Freiburg sınıflandırmaları yapılmış, ardından her iki sınıflandırma birleştirilerek Euroclass sınıflandırması oluşturulmuştur (3).

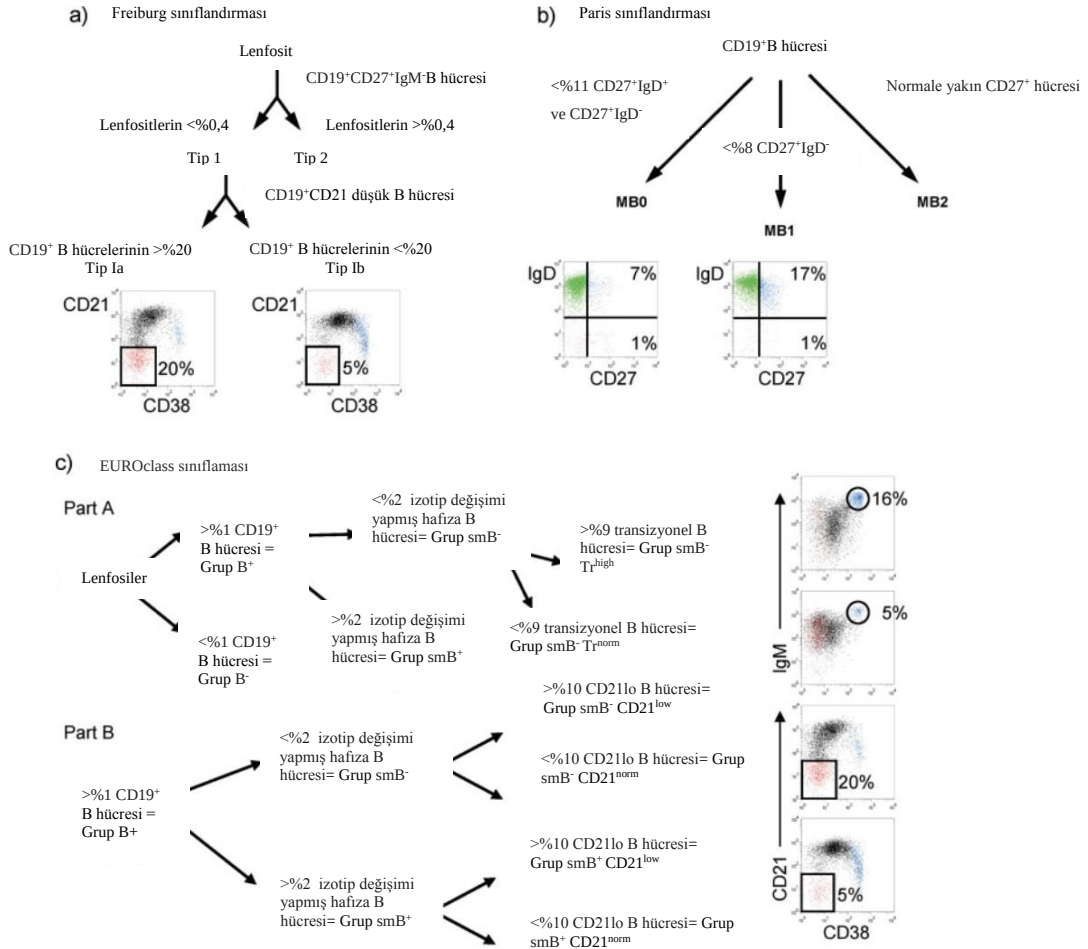
Freiburg sınıflaması, izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri (CD19⁺CD27⁺IgM-IgD⁻) ve CD21^{lo} hücre düzeylerine göre yapılmıştır. Hastalar bu sınıflamada iki gruba ayrılmıştır; ilk

grupta izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^-IgD^-$) lenfositlerin %0,4'ünden az olan hastalar yer alırken, ikinci grupta izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^-IgD^-$) lenfositlerin %0,4'ünden fazla olanlar yer almıştır. İlk grup daha sonra $CD21^{lo}$ ekspresyonlarına göre grup 1a ve 1b olarak ikiye ayrılmıştır. Grup 1a'da $CD21^{lo}$ hücreleri %20'den fazladır, grup 1b'de $CD21^{lo}$ hücreleri %20'den azdır. Grup 1a'da otoimmünite ve splenomegali riski artmıştır (4,63).

Paris sınıflaması, izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^-IgD^-$) ve marjinal zon hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^{++}IgD^+$) dahil total $CD27^+$ hücrelere dayanmaktadır. Hastalar bu sınıflamada üç gruba ayrılmıştır; İlk grup olan MB0'da total $CD27^+$ B hücreler %11'den azdır, ikinci grup MB1'de total $CD27^+$ B hücreler %11'den fazladır ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri ($CD19^+CD27^+IgM^-IgD^-$) %8'den azdır. Üçüncü grup MB2'de ise normale yakın $CD27^+$ B hücreler vardır. MB0 grubu ile splenomegali ve granülatöz inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki vardır (20,63).

EUROclass her iki sınıflamanın da özelliklerini birleştirip yeni kriterler ekleyerek 303 hastanın dahil edildiği çalışma ile yeni bir sınıflama oluşturmuştur. Önce hastaları B hücre düzeyi %1'den az (B^-) ve %1'den fazla (B^+) olarak ayırmış, daha sonra B^+ hastaları izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri %2'den az (smB^-) ve %2'den fazla (smB^+) olarak ikiye ayırmıştır. Ardından her bir grubu $CD21^{lo}$ hücre düzeyine göre ayırmıştır ve $CD21^{lo}$ düzeyinin %10'dan fazla olması grup $CD21^{lo}$, $CD21^{lo}$ düzeyinin %10'dan az olması grup $CD21^{norm}$ olarak kategorize edilmiştir. Ayrıca B^+smB^- grup hastaları transizyonel B hücreleri ($CD19^+CD21^{int}CD38^{++}IgM^{++}$) %9'dan az (Tr^{norm}) ve %9'dan fazla (Tr^{high}) olarak da iki gruba ayrılmıştır. $B^+smB^-Tr^{high}$ grup lenfadenopati ile, $CD21^{lo}$ düzeyindeki artış splenomegali ile ilişkilendirilmiştir (4,20).

Şekil 4.6'da Freiburg sınıflandırması, Paris sınıflandırması ve EUROclass sınıflandırmaları şematize edilmiştir (20).



Şekil 4.6. Freiburg, Paris ve EUROclass sınıflamaları (20)

4.4.9. Tedavi

YDİY için küratif bir tedavi yoktur. YDİY tedavisinde amaç, enfeksiyon sıklığını ve uzun dönem komplikasyonları azaltmaktır (64).

Yaşam boyu Ig replasman tedavisi, YDİY hastalarında tekrarlayan enfeksiyonları azaltmak için ana terapötik yaklaşımdır. Ig replasman dozu, başlangıç serum IgG düzeyine, kronik akciğer ve gastrointestinal sistem hasarına bağlı olarak değişmektedir (64). Başlangıç dozu intravenöz immunoglobulin (IVIG) için 0,4-0,5 gr/kg, subkutan immunoglobulin (SCIG) için 0,4-0,6 gr/kg'dır. İntravenöz replasman aylık verilirken, subkutan replasman haftalık veya iki haftada bir veya kolaylaştırılmış subkutan immünoglobulin şeklinde ayda bir uygulanmaktadır. Bronşiektazi, enteropati ve/veya splenomegali varlığında doz 0,6-0,8 gr/kg/ay önerilmektedir. Ig serum düzeyi 6 ayda bir kontrol edilmeli ve Ig düzeyine ve hastanın kilosuna göre doz güncellemesi yapılmalıdır (1,11,49).

YDİY hastalarında enfeksiyonları önlemek için ikinci basamak antibiyotik profilaksisidir. Özellikle tekrarlayan enfeksiyonlarda, bronşiektazili vakalarda ve şiddetli

enfeksiyon öyküsü olanlarda profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. En sık kullanılan profilaktik antibiyotikler trimetoprim-sulfametaksazol ve amoksisilindir (1,64).

Granülamatöz hastalığın tedavisinde steroid tedavisi monoterapi veya kombine tedavilerde tercih edilen bir tedavi rejimidir. Rituximab, TNF- α inhibitörü olan infliximab, siklofosamid, siklosporin, hidroksiklorokin, metotreksat, mikofenolat mofetil diğer kullanılan ajanlardır (65).

4.4.10. Prognoz

YDİY yüksek komorbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ölümün sıklıkla nedeni kronik akciğer hastalığı, lenfomalar ve diğer kanserlerdir. 2700 hastanın dahil edildiği ESID veri tabanı verilerinin kullanıldığı çalışmada YDİY’li olgularda %26,8 oranında bronşiektazi, %24 oranında splenomegali, %25,5 oranında otoimmünite, %14,1 oranında malignite, %9,9 oranında enteropati, %9,1 oranında granülom saptanmıştır (66). Nonenfeksiyöz komplikasyonları olan hastaların, sadece enfeksiyöz hastalıkları olan hastalara göre mortalite riski 11 kat daha yüksek bulunmuştur (52).

B hücre fenotiplemesi ile hastaların farklı gruplara ayrılabilmesi, böylece her bir grubun kliniğinin tahmin edilebilebileceği, prognozunun daha iyi değerlendirilebileceği ve profilaktik tedavinin daha erken başlanması ile komplikasyonlardan kaçınmanın mümkün olabileceği düşünülmektedir (3). Serum IgG ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücre düzeylerinde düşüklük ve serum IgM düzeyinde yükseklik otoimmün hastalıklar, granülom, tekrarlayan bakteriyel pnömoni ve lenfoid hiperplazideki artmış prevalans ile ilişkili bulunduğundan bu belirteçlerin mortalite riskini tahmin etmede kullanılabileceği ileri sürülmektedir (11).

1990 yılına ait bir çalışmada 1-25 yıl takip edilen hastaların Amerika ve Birleşik Krallık’ta mortalite oranı sırası ile %23 ve %30 iken, ESID kayıtlarından alınan son verilerde 22,5 yıl takip edilen 334 hastada mortalite oranı %15 bulunmuştur. Hastalığın ve klinik fenotiplerin daha iyi anlaşılması ile son yirmi yılda sağkalımda artış mevcuttur (1).

Erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik nedenin belirlenebildiği olgular için ise prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Yaygın değişken immün yetmezlik tanısının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını sağlayacaktır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bilim dalına Ocak 2002-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik tanısı alan ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik fenotipi ile takip edilen 60 hasta değerlendirilmiştir. Dosya bilgilerine ulaşamayan 9 hasta çalışma dışı bırakılmış, 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar arşiv dosyaları ve hastane işletim sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: İ05-315-22).

5.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

2014 öncesi ESID/PAGID 1999 tanı kriterleri, 2014 sonrası ise ESID 2014 tanı kriterlerine göre Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik tanısı alan ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik fenotipi ile takip edilen tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. ESID/ PAGID 1999 kriterleri; IgG'nin yaş ortalamasının 2 SD altında olmasını ve IgM veya IgA'dan en az birinde düşüş olmasını ve

- İmmün yetmezlik başlangıcının 2 yaşından büyük olmasını,
- Sekonder hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlanması,
- İzohemaglutinin yokluğu ve/veya aşırı karşı zayıf yanıtın olmasını içerir (58).

ESID 2014 tanı kriterleri;

- Klinik özellikler olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığını içermesi;

1. Enfeksiyon yatkınlığında artış olması
2. Otoimmün bulguların varlığı
3. Granüloamatöz hastalık varlığı
4. Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon varlığı
5. Ailede etkilenmiş antikor eksikliği olan bireyin olması

Ve

- İmmünoglobulin G (IgG) ve immünoglobulin A (IgA) da belirgin düşüklük, immünoglobulin M (IgM) düşük veya normal olması (iki kez ölçüm, yaşa göre normal değerin <2SD altında)

Ve

- Aşağıdakilerden en az birinin olmasını;

1. Aşıya karşı zayıf antikor yanıtının olması (ve/veya isohemaglutinin yokluğu) veya
2. İzotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük olması (yaş normalinin %70'nin altında)

Ve

- Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması

Ve

- 4 yaşından sonra tanının konmuş olması

Ve

- Ağır T hücre yetmezliği bulgularının olmaması (aşağıdakilerin olmaması)

1. CD4+ sayısı; 2-6 yaş için <300, 6-12 yaş için <250, >12 yaş için <200/mikrolitre olması
2. Deneyimsiz CD4+ hücre sayısının; 2-6 yaş için <%25, 6-16 yaş için <%20, >16 yaş için <%10 olması
3. T hücre proliferasyon yanıtının olmamasını içerir (7).

5.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik tanı kriterlerini karşılamayan, diğer primer ve sekonder antikor eksiklikleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.3. Çalışmanın Yöntemi

Bilgisayar ve dosya bilgileri incelenerek, hastaların ismi ve soyismi, cinsiyeti, doğum tarihi, semptomların başlama yaşı, hastanın tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, başvuru semptomları, aile öyküsü, fizik muayene bulguları, başvuru laboratuvar tetkikleri (tam kan, izohemaglutinin, aşı yanıtı, immünoglobulin düzeyi, lenfosit alt grupları, lenfosit aktivasyonu, B hücre alt grupları, T hücre alt grupları), radyolojik görüntüleri, endoskopi sonucu, genetik tanı, genetik tanı yöntemi, IVIG başlama tarihi, IVIG öncesi IgG düzeyi, IVIG son doz tarihi, IVIG sonrası IgG düzeyi, diğer uygulanan tedaviler, izlem süresi ve izlemde gelişen komplikasyonlar dahil olmak üzere 4 sayfalık bir hasta takip formu oluşturulmuştur. Hasta takip formu ekte Ek-1'de gösterilmiştir.

Laboratuvar tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar'ında ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Laboratuvar'ında yapılmıştır. Serum IgA, IgG ve IgM düzeyleri nefelometrik yöntemle çalışılmış ve referans aralığı olarak sağlıklı Türk çocuklarının aynı yaş grubundaki değerleri kullanılmıştır (67). Lenfosit alt grupları değerleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Laboratuvar'ında çalışılmış ve referans aralığı sağlıklı Türk çocuklarının aynı yaş grubundaki değerleri kullanılmıştır (68). B lenfosit alt grup değerleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Laboratuvar'ında çalışılmış ve referans aralığı Euroclass sınıflaması kullanılmıştır (63). Hastaların genetik analizleri Viyana Ludwig Boltzmann Institute, Hacettepe Üniversitesi Can Sucak Translasyonel Araştırma Laboratuvarı ve İntergen laboratuvar merkezlerinde yapılmıştır. 32 hastada Hedeflenmiş Gen Paneli (TGP), 8 hastada Tüm Ekzom Dizileme (WES) genetik yöntemleri kullanılmıştır.

5.4. İstatiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bilim dalına Ocak 2002-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran 60 hasta YDİY tanısı aldı. Dosya bilgilerine ulaşılan 51 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo 6.1’de gösterilmiştir.

6.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların 28’i (%54,9) erkek ve 23’ü (%45,1) kız idi. Değerlendirilen hastaların semptom başlama median değeri 3 yaş (0,05-46 yaş arası), tanı median değeri 11,08 yaş (4-27,91 yaş arası) olarak bulundu. Hastaların ortalama tanıda gecikme süresi ise $6,20 \pm 4,94$ yıl, median 4,79 yıl (1-22,91 yıl) olarak saptandı.

Hastaların 27’sinde (%52,9) anne ve baba akrabalığı ve 8’inde (%15,6) (P3, P12, P13, P33, P35, P36, P37, P50) ailede benzer hastalık öyküsü vardı. Ailede benzer hastalığı olan hastalara bakıldığında; P3’ün kız kardeşi; ağabeyi YDİY ile takipli olduğu için polikliniğe başvurmuş, serum IgG düşük, IgA ve IgM normal, lenfosit alt grupları ve RTE normal saptanmıştı. Hastada ICOS gen defekti, hastanın kardeşinde ICOS gen taşıyıcılığı saptandı. P12 ve P13 kardeşti, her ikisi de YDİY kliniği ile prezente olmuş ve TACI mutasyonu saptanmıştı. Dördüncü hastanın (P33) kız kardeşi hipogamma-globulinemi ile takipliydi. Beşinci hastanın (P35) kuzenlerinde sık enfeksiyon ve hastane yatışı vardı. Diğer iki hasta kardeş (P36 ve P37) ve benzer şikayetleri vardı. Son hastanın (P50) ise iki kardeşinde kronik karaciğer hastalığı ve lenfoma tanısı vardı. Bu olgu ve kardeşleri GIMAP5 eksikliği tanısı aldı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Hastaların genel özellikleri

Hasta numarası	Cinsiyet	Semptom başlama yaşı (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Tamda gecikme (yıl)	Şu anki yaşı (yıl)	Sinopulmoner Enfeksiyon	Gastrointestinal	Diğer enf	Otoimmünite	Allerji	Malignite	Lenfoproliferasyon	Granülomatöz inflamasyon	Bronşiektazi	Enteropati
P1	Erkek	6 ay	7 yaş 4 ay	6 yıl 10 ay	13	ÜSYE, Otit, Sinüzit, Pnömoni	-		İmmün nötropeni	-	-	-	-	-	-
P2	Kız	6 yaş 4 ay	8 yaş 9 ay	2 yıl 5 ay	12 yaş 4 ay ex (26.09.2013)	ÜSYE, Pnömoni	Tekrarlayan ishal		-	-	-	-	-	+	Chron
P3	Erkek	15 gün	14 yaş	13 yıl 11 ay	18	ÜSYE, Pnömoni Bronşiolit	Tekrarlayan ishal	Periorbital sellülit	Otoimmün tiroidit	-	-	-	-	+	Ü.kolit
P4	Erkek	14 yaş	15 yaş 9 ay	1 yıl 9 ay	25	ÜSYE	-	-	-	-	Hodgkin lenfoma	LAP	-	-	-
P5	Kız	6 ay	9 yıl 11 ay	9 yıl 5 ay	18	ÜSYE, Bronşiolit	Tekrarlayan ishal	-	-	Astım	-	-	-	-	-
P6	Kız	5 yaş	27 yaş 11 ay	22 yıl 11 ay	42	ÜSYE, Pnömoni Bronşiolit	Tekrarlayan ishal	-	Otoimmün hemolitik anemi	-	-	-	-	+	-
P7	Erkek	4 yaş	13 yaş 3 ay	9 yıl 3 ay	19	ÜSYE, Otit, Sinüzit, Pnömoni	-	-	-	Astım	-	-	-	-	-
P8	Erkek	23 yaş	25 yaş 4 ay	2 yıl 4 ay	30	ÜSYE, Sinüzit	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	Bilgi yok	Bilgi yok	-	-
P9	Kız	3 ay	15 yaş	14 yıl 9 ay	19	ÜSYE, Pnömoni, Bronşiolit	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	HSM	-	+	-
P10	Erkek	6 ay	7 yaş	6 yıl 6 ay	14 yaş 8 ay	ÜSYE, Otit, Pnömoni	Tekrarlayan ishal, Giardia+	-	Otoimmün tiroidit	-	-	LAP	-	-	-
P11	Erkek	1 yaş	15 yaş 4 ay	14 yıl 4 ay	17 yaş 8 ay	ÜSYE, Otit, Bronşiolit, Pnömoni, Sinüzit	-	-	-	Allerjik rinit, Astım		LAP, HSM		-	-

Hasta numarası	Cinsiyet	Semptom başlama yaşı (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Tanıda gecikme (yıl)	Şu anki yaşı (yıl)	Sinopulmoner Enfeksiyon	Gastrointestinal	Diğer enf	Otoimmünite	Allerji	Malignite	Lenfoproliferasyon	Granülatöz infiltrasyon	Bronşiektazi	Enteropati
P12	Kız	3 ay	11 yaş 2 ay	10 yıl 11 ay	13	ÜSYE, Otit, Bronşiolit, Pnömoni, Sinüzit	Tekrarlayan ishal	Septik artrit	-	-	-	LAP	-	-	-
P13	Erkek	7 ay	5 yaş 11 ay	5 yıl 4 ay	7 yaş 6 ay	ÜSYE, Otit, Bronşiolit, Pnömoni	-	-	-	Allerjik rinit	-	-	-	-	-
P14	Erkek	6 yaş 10 ay	9 yaş 9 ay	2 yıl 11 ay	11 yaş 4 ay	-	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	-	-	-	-
P15	Kız	5 yaş	11 yaş	6 yıl	30 yaş 8 ay	ÜSYE, Sinüzit, Pnömoni	Tekrarlayan ishal	-	İmmün trombositopeni	-	Hodgkin lenfoma	HSM	+	+	-
P16	Kız	ulaşılamadı	18 yaş 2 ay	ulaşılamadı	24 yaş 6 ay	ÜSYE, Sinüzit, Bronşiolit	-	-	Otoimmün gastrit	-	-	SM	-	+	-
P17	Kız	19 yaş	21 yaş 9 ay	2 yıl 9 ay	25 yaş 7 ay	ÜSYE, Pnömoni	-	-	İmmün trombositopeni	-	-	SM	-	+	-
P18	Erkek	10 yaş	11 yaş 9 ay	1 yıl 9 ay	15 yaş	ÜSYE	Tekrarlayan ishal	-	Otoimmün tiroidit	-	-	SM	-	-	Ü.kolit
P19	Kız	2 yaş	6 yaş 7 ay	4 yıl 7ay	10 yaş 8 ay	ÜSYE, Pnömoni	-	-	-	Astım	-	-	-	-	-
P20	Kız	7 yaş	9 yaş 11 ay	2 yıl 11 ay	25 yaş 9 ay	ÜSYE, Sinüzit, Pnömoni, Bronşiolit	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	-	-	+	Chron
P21	Erkek	2,5 yaş	15 yaş	12,5 yıl	29 yaş 5 ay	ÜSYE, Sinüzit, Konjikt, Pnömoni, Bronşiolit,	Tekrarlayan ishal	Herpes ensefaliti	-	-	-	-	-	+	-

Hasta numarası	Cinsiyet	Semptom başlama yaşı (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Tanıda gecikme (yıl)	Şu anki yaşı (yıl)	Sinopulmoner Enfeksiyon	Gastrointestinal	Diğer enf	Otoimmünite	Allerji	Malignite	Lenfoproliferasyon	Granülatöz infiltrasyon	Bronşiektazi	Enteropati
P22	Erkek	1 yaş	4 yaş	2 yıl	5 yaş 7 ay	ÜSYE, Pnömoni Bronşiolit,	Tekrarlayan ishal	-	-	Astım	-	-	-	-	-
P23	Kız	ulaşılamadı	13 yaş 11 ay	ulaşılamadı	25 yaş 10 ay	ÜSYE, Pnömoni	-	-	Otoimmün tiroidit	-	-	-	-	+	-
P24	Erkek	5 yaş	11 yıl 2 ay	6 yıl 2 ay	31 yaş 2 ay	ÜSYE, Otit, Sinüzit, Pnömoni	-	-	-	-	-	-	-	+	-
P25	Erkek	2 ay	5 yaş 10 ay	5 yıl 8 ay	20 yaş	ÜSYE, Sinüzit, Pnömoni	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	-	-	+	Chron, Malabsorpsiyon
P26	Erkek	8 yaş	10 yaş	2 yıl	24 yaş 9 ay	ÜSYE, Pnömoni	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P27	Kız	7 yaş	11 yaş 6 ay	4 yıl 6 ay	25 yaş 2 ay	ÜSYE, Sinüzit, Pnömoni	Tekrarlayan ishal, Giardia	-	-	-	-	LAP, SM	-	-	-
P28	Kız	6 yaş	11 yaş	5 yıl	28 yaş 10 ay	ÜSYE, Otit, Bronşiolit, Pnömoni	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	LAP, HSM	+ (dalak, akc)	+	-
P29	Erkek	6 yaş	9 yaş	3 yıl	32 yaş 5 ay	ÜSYE, Sinüzit, Pnömoni	-	-	-	-	-	Bilgi yok	-	+	-
P30	Kız	10 ay	7 yaş	6 yıl 2 ay	9 yaş 11 ay	ÜSYE, Bronşiolit	Tekrarlayan ishal	-	İmmün trombositopeni	Astım	-	LAP, HSM	-	-	-
P31	Erkek	7 yaş	10 yaş 6 ay	3 yıl 6 ay	26 yaş 2 ay	ÜSYE	-	-	-	-	-	LAP, HSM	-	-	-
P32	Erkek	41 yaş	41 yaş	0	49 yaş	ÜSYE, Otit, Sinüzit, Pnömoni	Tekrarlayan ishal	-	Çölyak	-	-	LAP, SM	+ (indüinal LAP)	+	-
P33	Kız	2 yaş	5 yaş 4 ay	3 yıl 4 ay	11 yaş 1 ay	ÜSYE, Otit, Bronşiolit, Pnömoni	-	Septik Artrit	-	Astım	-	-	-	-	-
P34	Erkek	20 gün	12 yaş	12 yıl	17 yaş	Otit, Sinüzit, Bronşiolit, Pnömoni	-	-	-	Astım	-	-	-	-	-
P35	Erkek	5 ay	8 yaş	7 yıl 7 ay	13 yaş 11 ay	ÜSYE, Otit, Sinüzit, Pnömoni	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Hasta numarası	Cinsiyet	Semptom başlama yaşı (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Tanıda gecikme (yıl)	Şu anki yaşı (yıl)	Sinopulmoner Enfeksiyon	Gastrointestinal	Diğer enf	Otoimmünite	Allerji	Malignite	Lenfoproliferasyon	Granülatöz infiltrasyon	Bronşiektazi	Enteropati
P36	Kız	6 ay	5 yaş	4 yıl 6 ay	10 yaş 5 ay	ÜSYE, Otit, Sinüzit, Bronşiolit	-	-	-	-	-	-	-	+	-
P37	Kız	2 yaş	7 yaş	5 yıl	12 yaş 5 ay	ÜSYE, Otit, Pnömoni	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P38	Erkek	3 yaş	6 yaş 2 ay	3 yıl 2 ay	10 yaş 4 ay	ÜSYE, Pnömoni	-	-	İmmün trombositopeni	-	-	LAP	-	-	-
P39	Kız	7 yaş 3 ay	8 yaş 3 ay	1 yıl	8 yaş 4 ay	ÜSYE, Otit	-	Endokardit, Meningoensefalit	Otoimmün tiroidit	-	-	-	-	-	-
P40	Erkek	3 yaş	13 yaş 7 ay	10 yıl 7 ay	16 yaş 10 ay	ÜSYE, Bronşiolit, Pnömoni	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	-	-	-	-
P41	Erkek	5 yaş	6 yaş 2 ay	1 yıl 2 ay	15 yaş 1 ay	ÜSYE, Sinüzit, Bronşiolit	-	-	-	Astım	-	LAP	-	Bilgi yok	-
P42	Erkek	4 yaş	5 yaş	1 yıl	16 yaş 9 ay	ÜSYE, Bronşiolit, Pnömoni	-	-	-	-	-	-	-	+	-
P43	Erkek	ulaşılamadı	49 yaş	ulaşılamadı	53 yaş 2 ay	ÜSYE, Bronşiolit, Pnömoni	-	-	-	-	-	SM	-	Bilgi yok	-
P44	Kız	46 yaş	47 yaş	1 yıl	62 yaş	ÜSYE, Sinüzit, Pnömoni	-	-	İmmün nötropeni	-	-	HSM	+(k.c.)	+	-
P45	Kız	14 yaş	16 yaş	2 yıl	18 yaş 7 ay	-	-	-	Otoimmün tiroidit	-	-	SM	-	-	-
P46	Kız	37 yaş	44 yaş	7 yıl 7 ay	46 yaş 5 ay	ÜSYE	Tekrarlayan ishal	-	-	Allerjik rinit, Atopik dermatit	-	LAP, SM	-	-	-

Hasta numarası	Cinsiyet	Semptom başlama yaşı (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Tanıda gecikme (yıl)	Şu anki yaşı (yıl)	Sinopulmoner Enfeksiyon	Gastrointestinal	Diğer enf	Otoimmünite	Allerji	Malignite	Lenfoproliferasyon	Granülatöz infiltrasyon	Bronşiektazi	Enteropati
P47	Kız	5 yaş	ulaşılamadı	ulaşılamadı	ulaşılamadı	ÜSYE, ASYE	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	Bilgi yok	Bilgi yok	Bilgi yok	-
P48	Erkek	5 ay	16 yaş 2 ay	15 yaş 9 ay	20 yaş 5 ay	ÜSYE, Otit, Pnömoni	-	-	-	-	-	-	-	+	-
P49	Erkek	2 yaş	6 yaş	4 yıl	18 yaş 2 ay ex (06.05.2022)	ÜSYE, Otit, Sinüzit, Pnömoni, Bronşiolit,	-	-	-	-	Hodgkin lenfoma	LAP, SM	-	-	Malabsorpsiyon
P50	Kız	ulaşılamadı	53 yaş	ulaşılamadı	58 yaş 5 ay	ÜSYE, Sinüzit	-	-	İmmün trombositopeni	-	-	Bilgi yok	Bilgi yok	Bilgi yok	-
P51	Erkek	1 yaş	14 yaş	13 yıl	17 yaş 11 ay	ÜSYE, Otit, Bronşiolit	Tekrarlayan ishal	-	-	-	-	-	-	-	-

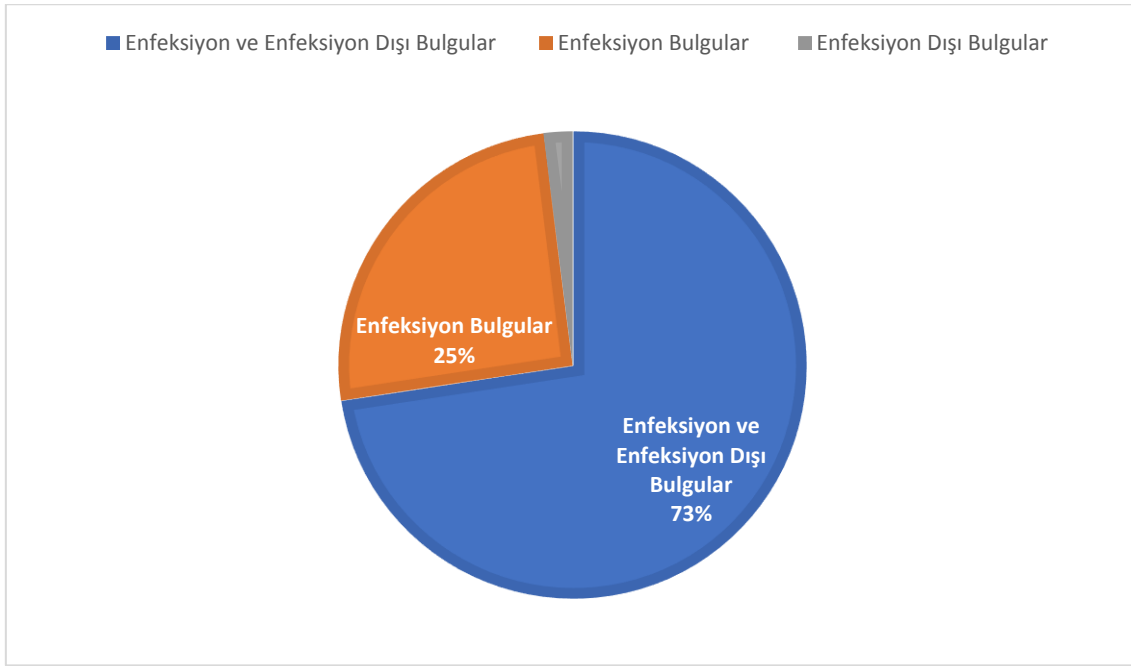
(LAP: Lenfadenopati, SM:Splenomegali, HSM:Hepatosplenomegali)

Tablo 6.2. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	n=51 (%)
Erkek	28 (%54,9)
Kadın	23 (%45,1)
Semptom Başlama Yaşı (Yıl)	
Median (Min-Max) (Yıl)	3 (0,05-46)
Ort±SS	6,87±10,38
Semptom Başlama Yaşı (Yıl)	n=47 (%)
≤2	20 (%42,5)
2-6	13 (%27,6)
6-10	8 (%17)
11-20	2 (%4,2)
21-40	2 (%4,2)
≥41	2 (%4,2)
Tanı Yaşı (Yıl)	
Median (Min-Max)	11,08 (4-27,91)
Ort±SS	14,74±11,96
Tanı Yaşı (Yıl)	n=50 (%)
4-10	23 (%46)
11-20	19 (%38)
21-40	3 (%6)
≥41	5 (%10)
Tanıda Gecikme Süresi (Yıl)	
Median (Min-Max)	4,79 (1-22,91)
Ort±SS	6,20±4,94
Akrabalık, n=51 (%)	27 (%52,9)
Ailede Benzer Hastalık, n=51 (%)	8 (%15,6)

6.2. Klinik Özellikler

Hastaların 13'ü (%25) yalnızca enfeksiyon kliniği ile, hastaların 1'i (%2) yalnızca enfeksiyon dışı klinik bulgular ile, hastaların 37'si (%73) ise enfeksiyon ve enfeksiyon dışı klinik bulgular ile başvurdu. Tanı sırasında klinik özellikler Şekil 6.1 ve Tablo 6.3'te gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Hastaların tanıdaki klinik özellikleri

Tablo 6.3. Hastaların tanı sırasında klinik özellikleri

	n=51	Yüzde(%)
Enfeksiyon Bulgular	50	%98
Lenfoproliferasyon	21	%43,8
Otoimmün Hastalık	16	%31,4
Allerjik Hastalık	13	%25,5
Enteropati	6	%11,8
Granümatöz Hastalık	3	%5,9
Malignite	3	%5,9

Hastaların tanı öncesinde geçirdikleri enfeksiyonların özellikleri Tablo 6.4’de gösterilmiştir.

Tablo 6.4. Hastaların tanı öncesinde geçirdikleri enfeksiyon özellikleri

	n=51	Yüzde(%)
Sinopulmoner Enfeksiyonlar	49	%96,1
Sık ÜSYE	48	%94,1
Pnömoni	36	%70,6
Bronşiolit	22	%43,1
Sinüzit	21	%41,2
Otit	19	%37,3
Gastrointestinal Enfeksiyonlar	24	%47,1
Tekrarlayan İshal	22	%43,1
Diğer Enfeksiyonlar	6	%11,9
Septik Artrit	2	%3,9
Periorbital Selülit	1	%2,0
Endokardit	1	%2,0
Meningoensefalit	1	%2,0
Herpes Ensefalit	1	%2,0

Hastalarda en sık görülen klinik bulgu sinopulmoner enfeksiyonlar olarak değerlendirildi. 51 hastanın 49'unun başvurusunda sinopulmoner enfeksiyonlar mevcuttu. Hastaların %94,1'inde sık üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), %70,6'sında pnömoni, %43,1'inde bronşiolit, %41,2'sinde sinüzit, %37,3'ünde otit mevcuttu. Hastaların %43,1'sinde tekrarlayan ishal öyküsü vardı. Tekrarlayan ishal öyküsü olan hastaların %3,9'unun gaita mikroskopisinde Giardia kisti saptandı. Hastalarda görülen diğer enfeksiyonlar, septik artrit (%3,9), periorbital sellülit (%2), endokardit (%2), meningoensefalit (%2) ve herpes ensefaliti (%2) idi.

Sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastaların %29,4'üne solunum yolu viral ve bakteriyel panel (SYVBP) çalışılmıştı. En sık görülen etkenler *Rhinovirüs*, *S.pneumoni*, *RSV* ve *Parainfluenza* olarak bulundu.

Tablo 6.5'de SYVBP'inde saptanan enfeksiyon etkenleri gösterilmiştir.

Tablo 6.5. YDİY olgularında SYVBP’inde saptanan enfeksiyon etkenleri

	n=51	Yüzde(%)
SYVBP	15	%29,4
Rhinovirüs	9	%17,6
S.pneumonia	8	%15,7
RSV	6	%11,8
Parainfluenza	4	%7,8
H.influenza	2	%3,9
P.aeroginosa	2	%3,9
M.Catarrhalis	1	%2,0

Otoimmün hastalıklar hastaların %31,4’ünde görüldü. Otoimmün tiroidit %11,8 sıklığı ile en sık görülen otoimmün hastalık olarak değerlendirildi. İkinci sıklıkta %9,8 oranı ile immün trombositopeni saptandı. Otoimmün hemolitik anemi hastaların %2’sinde, immün nötropeni hastaların %3,9’unda, otoimmün gastrit hastaların %2’sinde ve çölyak hastalığı hastaların %2’sinde görüldü.

Lenfoproliferasyon hastaların %41,1’inde saptandı. Lenfoproliferasyon saptanan hastaların %25,5’inde lenfadenopati, %17,6’sında splenomegali, %13,7’sinde hepatosplenomegali mevcuttu.

Granülomatöz hastalık hastaların 3’ünde (P28, P32, P44) mevcuttu. Granülomatöz hastalık saptanan ilk olgu P28, 29 yaşında kadın hasta, 6 yaşında sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü ile tetkik edilirken serum IgG, IgA, IgM düşük, izohemaglutinin negatif, antiHbs negatif, CD19 ve CD20 düşük saptanarak YDİY tanısı almıştı. Hastaya masif splenomegali ve pansitopeni kliniği nedeni ile parsiyel splenektomi yapıldı ve patoloji sonucu ile dalakta granülomatöz infiltrasyon tanısı aldı. Ayrıca çekilen Toraks BT ile de GLILD saptandı. TGP normal olarak sonuçlanmıştı. Granülomatöz hastalık saptanan ikinci olgu P32, 49 yaşında erkek hasta, 38 yaşında sık sinopulmoner enfeksiyon nedeni ile tetkik edilirken bronşiektazisi saptanmıştı. Yapılan tetkiklerinde serum IgG, IgA, IgG düşük saptanarak YDİY tanısı almıştı. Hastaya multiple lenfadenopatileri ve B semptomları olması nedeni ile PET/CT çekilmiş ve boyundan inguinal bölgeye uzanan alanda multiple lenf nodlarında patolojik aktivite görülmüştü. Hastaya lenfoma ön tanısıyla inguinal lenfadenektomi yapıldı ve patoloji sonucunda granülomatöz infiltrasyon, belirgin plazma hücre kaybı ve B hücrelerinde azalma saptandı. Hastanın TGP ile genetik analizi normal sonuçlandı. Granülomatöz hastalık saptanan üçüncü olgu P44, 62 yaşında kadın hasta, sık sinopulmoner enfeksiyon geçirme, beyaz küre düşüklüğü, nötropeni ve lenfopeni nedeniyle tetkik edilirken, serum IgG, IgA, IgM düşük,

antiHbs negatif, CD19 ve CD20 düşük saptanarak YDİY tanısı almıştı. Hastanın toraks-abdomen BT'sinde karaciğerde hipodens milimetrik lezyon görülmesi üzerine hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve karaciğerde sentrilobüler yerleşimli granülom tanısı almıştı. Hastada genetik inceleme yapılmamıştı.

Enteropati hastaların %11,8'inde saptandı. Enteropatisi olan hastaların %5,9'unda chron hastalığı, %3,9'unda ülseratif kolit, %3,9'unda malabsorpsiyon vardı.

Hastaların %5,9'unda malignite mevcuttu. Malignite tanısı olan üç hastanın (P4, P15, P49) da başvurusunda Hodgkin lenfoma tanısı vardı.

Alerjik hastalık hastaların %25,5'inde saptandı. Hastalarda astım %21,6, alerjik rinit %5,9, atopik dermatit %2 oranında görüldü.

Hastaların %41,1'inde bronşiektazi, %7,8'inde işitme kaybı, %21,6'sında gelişme geriliği mevcuttu.

Hastaların tanı sırasında enfeksiyon dışı bulguları Tablo 6.6'da gösterilmiştir.

Tablo 6.6. Hastaların tanı sırasında enfeksiyon dışı bulguları

	n=51	Yüzde(%)
Otoimmün Hastalıklar	16	%31,4
Otoimmün Tiroidit	6	%11,8
İmmün Trombositopeni	5	%9,8
İmmün Nötropeni	2	%3,9
Otoimmün Hemolitik Anemi	1	%2
Otoimmün Gastrit	1	%2
Çölyak Hastalığı	1	%2
Lefoproliferasyon	21	%41,1
Lenfadenopati	13	%25,5
Splenomegali	9	%17,6
Hepatosplenomegali	7	%13,7
Alerjik Hastalık	13	%25,5
Astım	11	%21,6
Alerjik rinit	3	%5,9
Atopik dermatit	1	%2,0
Enteropati	6	%11,8
Chron Hastalığı	3	%5,9
Ülseratif Kolit	2	%3,9
Malabsorpsiyon	2	%3,9
Malignite	3	%5,9
Bronşiektazi	21	%41,1
Gelişme Geriliği	11	%21,6
İşitme Kaybı	4	%7,8
Granümatöz Hastalık	3	%5,9

Hastaların %54,8’inde tanıda geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttu. Operasyon öyküsü olan hastaların %29,3’üne sık enfeksiyon nedeniyle adenotonsillektomi, 1 (%2,1)’ine masif splenomegali ve pansitopenisi olması nedeniyle parsiyel splenektomi, 1 (%2,4)’üne sol alt lob lobektomi yapılmıştı ve oksijen bağımlıydı. Hastaların geçirdikleri operasyonlar Tablo 6.7’de gösterilmiştir.

Tablo 6.7. Hastaların geçirdikleri operasyonlar

	n=51	Yüzde (%)
Operasyon Öyküsü	23	%54,8
Adenotonsillektomi	12	%29,3
Splenektomi	1	%2,1
Lobektomi	1	%2,1

6.3. Fizik Muayene Bulguları

11 hasta (%21,6) gelişme geriliği ile takipliydi. Hastaların kilo değerlendirmesinde 9 hastanın (%17,7) kilo percentili <3 percentil, 4 hastanın (%7,8) kilo percentili 3-10 percentil olarak değerlendirildi. Boy değerlendirmesinde 8 hastanın (%15,7) boy percentili <3 percentil, 3 hastanın (%5,9) boy percentili 3-10 percentil olarak değerlendirildi.

7 hastanın (%13,7) hepatosplenomegalisi, 9 hastanın (%17,6) splenomegalisi, 13 hastanın (%27,1) lenfadenopatisi vardı.

6.4. Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel laboratuvar özellikleri Tablo 6.9’da gösterilmiştir.

Hastaların başvurusunda bakılan tam kan değerlerinde, 7 hastada mikrositer anemi, 2 hastada nötropeni, 7 hastada lenfopeni saptandı. Nötropenik olan hastaların ikisi de immün nötropeni ile takip edildi. Lenfopenisi olan 7 hastanın 3’ünde kontrolde total lenfosit sayısı normal saptandı. Lenfopeni saptanan olguların biri takibine başka bir merkezde devam etti, hastalardan üçü (P16, P30, P44) lenfopeni ile takip edildi. P16, 25 yaşında kadın hasta, 18 yaşında kronik öksürük ve sinüzit ile tetkik edilirken, serum IgG, IgA, IgM düşük, antiHbs ve antirubella IgM negatif, izotip değişimi yapmış hafıza B hücresi düşük saptanarak YDIY tanısı almıştı, T hücre sayısı, T hücre aktivasyon yanıtı normaldi. Hastanın TGP ile genetik analizi normal sonuçlanmıştı. P30, 10 yaşında kadın hasta, 7 yaşında sitopeni ve lenfadenopati ile başvurmuştu, hastanın öyküsünde 10 aylıkken başlayan sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü

mevcuttu. Serum IgG ve IgA düşük, antiHbs negatif, izotip değişimi yapmış hafıza B hücresi düşüktü. YDIY olarak değerlendirilen hastanın WES ile genetik analizi normal sonuçlanmıştı. P44, daha önce bahsedilmişti.

Hastaların başvurusunda bakılan tam kan sonuçları tablo 6.8’de gösterilmiştir.

Tablo 6.8. Hastaların başvurusunda tam kan sonuçları

	Ort±SS	Median (min-maks)
Hemoglobin (g/dl)	12,27±1,75	12,60 (8,00-16,20)
Trombosit (10⁹/L)	286,85±116,97	287,50 (29,00-568,00)
Beyaz Küre (/mm³)	7783,5±3633,4	6940 (1600-18900)
Lenfosit Sayısı (/mm³)	2452,69±1319,61	2050,00 (500,00-5940,00)
Nötrofil Sayısı (/mm³)	4348,29±2826,82	3590,00 (100,00-15300,00)
Eozinofil Sayısı (/mm³)	133,27±179,23	75,00 (,00-850,00)

Tablo 6.9. Hastaların laboratuvar özellikleri

Hasta numarası	Beyaz Küre	Hemoglobin	Nötrofil Sayısı	Lenfosit Sayısı	IgG	IgA	IgM	Lenfosit Alt Grupları	RTE	B Lenfosit Alt Grupları	Genetik Tanı Yöntemi	Genetik
P1	Düşük	Normal	Düşük	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza düşük, Deneyimsiz B yüksek	TGP	PS
P2	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD4 düşük	-	-	-	-
P3	Normal	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD16+56+ düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B yüksek	TGP	ICOS
P4	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD3 ve CD4 düşük	Normal	Normal	WES	PS
P5	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	Marjinal zon düşük, CD21 ^{lo} yüksek	TGP	NFKB1
P6	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD16+56+ ve CD4 düşük	-	-	TGP	PS
P7	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Normal	Normal	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza B düşük	TGP	CD40
P8	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Düşük	CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P9	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B yüksek	TGP	PS
P10	Normal	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD16+56+ düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B yüksek	WES	PS
P11	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Düşük	Normal	WES	TACI eksikliği
P12	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Normal	Normal	TGP	TACI eksikliği
P13	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Normal	Marjinal zon düşük	TGP	TACI eksikliği
P14	Normal	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Normal	Normal	CD16+56+ düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük	WES	CD 40 Ligand

Hasta numarası	Beyaz Küre	Hemoglobin	Nötrofil Sayısı	Lenfosit Sayısı	IgG	IgA	IgM	Lenfosit Alt Grupları	RTE	B Lenfosit Alt Grupları	Genetik Tanı Yöntemi	Genetik
P15	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Normal	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza düşük, CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P16	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza düşük, Deneyimsiz B ve CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P17	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, CD21 ^{lo} yüksek	-	-
P18	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük	WES	PS
P19	Normal	Normal	Normal	Normal	-	-	-	Normal	Normal	CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P20	Yüksek	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD16+56+, CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza düşük	TGP	ICOS
P21	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	CD16+56+ düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük	TGP	NFKB2
P22	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük	TGP	NFKB2
P23	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	-	-	-	TGP	PS
P24	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD16+56+, CD19 ve CD20 düşük	-	-	TGP	BTK
P25	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Normal	Normal	Normal	-	İzotip değişimi yapmış hafıza düşük, Deneyimsiz B yüksek, CD21 ^{lo} düşük	WES	IL21 defekti
P26	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	-	-	-	-
P27	Normal	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	-	-	-	-
P28	Normal	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	-	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B ve CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Hasta numarası	Beyaz Küre	Hemoglobin	Nötrofil Sayısı	Lenfosit Sayısı	IgG	IgA	IgM	Lenfosit Alt Grupları	RTE	B Lenfosit Alt Grupları	Genetik Tanı Yöntemi	Genetik
P30	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	CD16+56+ düşük	Düşük	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, CD21 ^{lo} yüksek	WES	PS
P31	Düşük	Düşük	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	-	-	-
P32	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	-	-	-	TGP	PS
P33	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	-	TGP	PS
P34	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük	TGP	PS
P35	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Normal	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük	TGP	PS
P36	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Normal	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B yüksek	TGP	PS
P37	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Normal	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B yüksek	TGP	PS
P38	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	CD16+56+, CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B ve CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P39	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Normal	Marjinal zon düşük	TGP	TAC1 (TNFRSF13B)
P40	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD16+56+ düşük	Normal	Marjinal zon ve Deneyimsiz B düşük, CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P41	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Normal	-	-	-
P42	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	-	-	-
P43	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük		PS
P44	Düşük	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	CD16+56+, CD19 ve CD20 düşük	Düşük	-	-	-

Hasta numarası	Beyaz Küre	Hemoglobin	Nötrofil Sayısı	Lenfosit Sayısı	IgG	IgA	IgM	Lenfosit Alt Grupları	RTE	B Lenfosit Alt Grupları	Genetik Tanı Yöntemi	Genetik
P45	Düşük	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B ve CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P46	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	İzotip değişimi yapmış hafıza düşük, CD21 ^{lo} yüksek	-	-
P47	-	-	-	-	Düşük	Düşük	Düşük	-	-	-	-	-
P48	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Normal	-	TGP	PS
P49	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Normal	CD3, CD16+56+, CD19 ve CD20 düşük	Düşük	İzotip değişimi yapmış hafıza ve Marjinal zon düşük, Deneyimsiz B yüksek	WES	GMAP 5 Defekti
P50	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	CD19 ve CD20 düşük	Düşük	İzotip değişimi yapmış hafıza düşük, CD21 ^{lo} yüksek	TGP	PS
P51	Normal	Normal	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Düşük	Normal	Normal	Deneyimsiz B yüksek	TGP	PS

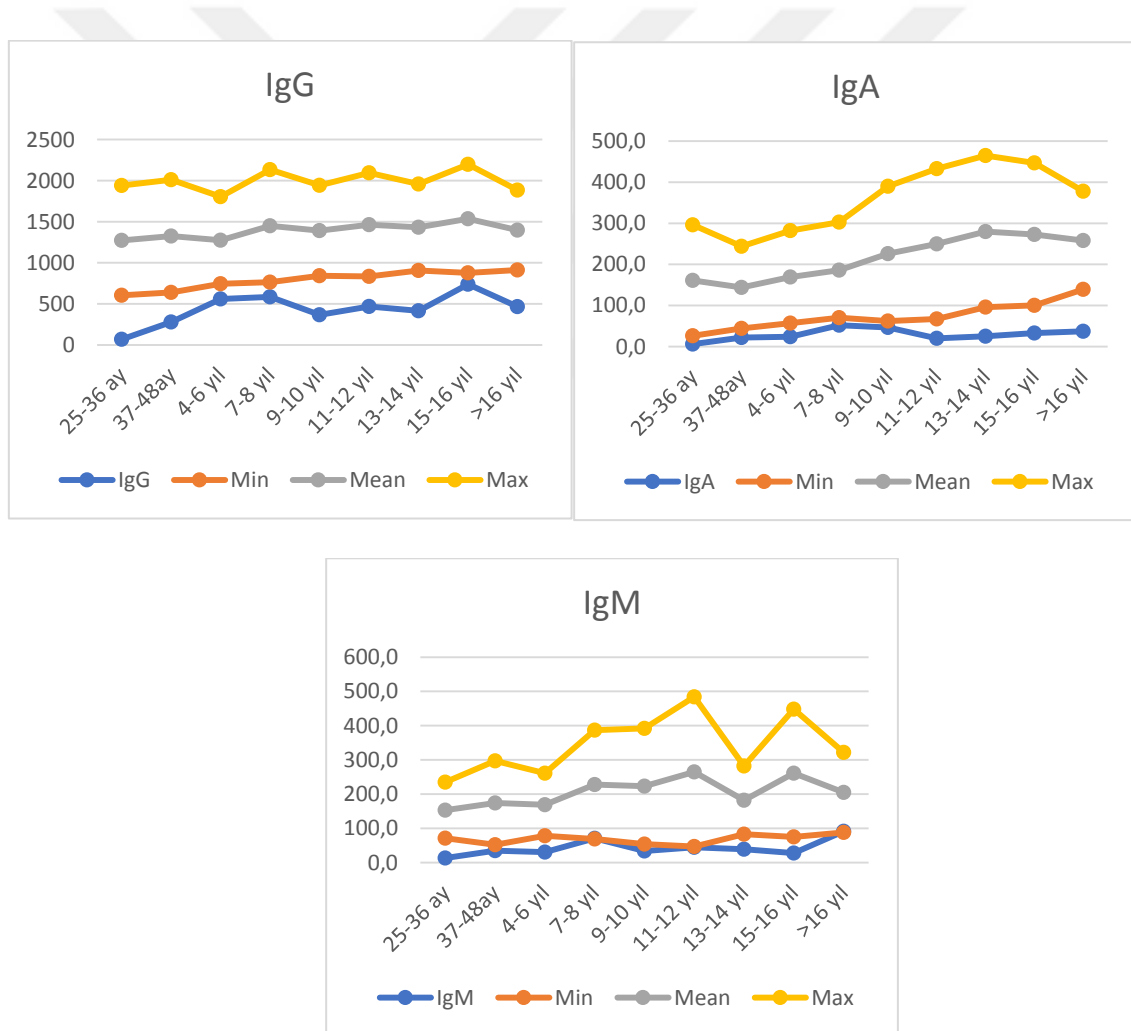
(PS:Patoloji saptanmadı)

Hastaların bakılan serum IgG mean değeri 477 mg/dl, IgA mean değeri 31,54 mg/dl, IgM mean değeri 53,31 mg/dl idi. Hastaların başvurusunda bakılan serum Ig düzeyleri Tablo 6.10’da gösterilmiştir. Hastaların yaşa göre serum Ig düzeyi Şekil 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.10. Hastaların başvurusunda serum immunglobulin düzeyleri

	Ort±SS	Median (min-maks)
IgG (mg/dl)	477,02±256,27	455,00 (33,00-960,00)*
IgA (mg/dl)	31,54±35,57	21,00 (1,00-159,00)
IgM (mg/dl)	53,31±90,22	26,00 (3,00-197,00)

(*7 hastada IgG düzeyi IVIG sonrası ölçülmüştür)



Şekil 6.2. IgG, IgA ve IgM’nin yaşa göre dağılımı

Lenfosit alt gruplarına bakıldığında 3 hastanın CD4 düşüklüğü (P2, P4, P6) vardı. P2, 6 yaşında 3 aydır olan kanlı dışkılama ve ishal şikayetleri ile başvurmuştu, yapılan endoskopide chron hastalığı tanısı almıştı. Hastanın gönderilen tetkiklerinde serum IgG, IgA, IgM düşük, izohemaglutinin negatif, antiHbs negatif olması üzerine YDİY düşünülmüştü. Hasta 12 yaşında iken chron hastalık aktivasyonu nedeni ile steroid kullanırken direngen ateş, makülapapüler döküntü ve solunum sıkıntısı ile başvurmuştu. Nötropenisi ve anemisi de gelişen hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve normal saptanmıştı. Solunum sıkıntısı ile solunum arresti olan hasta yoğun bakıma yatırılmıştı. Kan ve trakeal aspirat kültüründe Acinetobacter üremesi olan hastaya dolaşım bozukluğu nedeni ile inotrop başlanmış ancak septik şokta olan hasta kaybedilmişti. P4, 26 yaşında erkek hasta, 15 yaşında Hodgkin lenfoma tanısı ile izlenirken bakılan tetkiklerinde serum IgG, IgA, IgM düşük sonuçlanmıştı. Kemoterapi bitiminden 6 ay sonra kontrol serum IgG, IgA, IgM düşük, izohemaglutinin negatif, antiHbs negatif olması üzerine YDİY tanısı almıştı. Hastanın TGP ile genetik analizi normal sonuçlanmıştı. P6, 42 yaşında kadın hasta, 10 yaşından itibaren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon ve tekrarlayan ishal şikayetleri mevcuttu. 27 yaşında hemolitik anemi ile başvuran hasta tetkik edilmiş ve serum IgG, IgA, IgM düşük, antiHbs negatif olması üzerine YDİY düşünülmüştü. Hastanın TGP ile genetik analizi normal sonuçlanmıştı.

12 hastanın CD16+56+ düzeyi (P3, P5, P10, P14, P20, P21, P24, P30, P38, P40, P44, P49) düşüktü. 5 hastanın takibinde normal değerler görüldü, 7 hastanın takibinde CD16+56+ düzeyi düşük (P10, P14, P20, P30, P38, P40, P44) olarak devam etti. 21 hastanın CD19 düzeyi, 20 hastanın CD20 düzeyi yaşa göre düşük olarak değerlendirildi. Bu olgulardan 4'ünde (P24, P33, P42, P44) CD19 ve CD20 oranı $<2\%$ idi. P24'de genetik inceleme sonucunda BTK gen defekti saptandı. Bu hastanın özellikleri genetik kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir. P33, 11 yaşında kadın hasta, sık sinopulmoner enfeksiyon geçirme ile tetkik edilirken, serum IgG, IgA, IgM düşük, izohemaglutinin yanıtı olmayan ve aşı yanıtı negatif olan hasta YDİY tanısı almıştı. Hastanın TGP ile genetik analizi normal sonuçlanmıştı. P42, 17 yaşında erkek hasta, dış merkezde astım ve bronşiektazi tanıları ile takip edilmiş ve YDİY düşünülerek IVIG başlanmış. Hastanın tarafımızda bakılan serum IgG:634 mg/dl, IgA:4 mg/dl, IgM:5 mg/dl ile düşük, izohemaglutinin negatif ve CD19 ve CD20 düzeyi 1% 'in altında saptanmıştı. Hastanın genetik analizi yapılmamıştı. P44 daha önce bahsedilmişti.

Hastaların yaşa göre lenfosit alt grup dağılımı Tablo 6.11'de verilmiştir.

Tablo 6.11. Hastaların başvurusunda lenfosit alt gruplarının yaşa göre dağılımı

	2-6 yaş (n:6)	6-10 yaş (n:16)	10-18 yaş (n:25)
	Median (%5-95)	Median (%5-95)	Median (%5-95)
CD3+ (%)	75,00 (59,00-90,00)	70,50 (54,00-94,00)	70,00 (41,00-90,00)
CD3+ (mm ³)	1,96 (1,47-4,81)	1,14 (0,3-4,70)	1,47 (0,65-3,33)
CD16+CD56+ (%)	9,50 (8,00-15,00)	9,50 (3,00-28,00)	11,00 (3,00-34,00)
CD16+56+ (mm ³)	0,34 (0,22-0,47)	0,20 (0,06-1,20)	0,25 (0,06-0,66)
CD3+CD4+ (%)	42,00 (28,00-63,00)	35,00 (19,00-56,00)	31,00 (19,00-66,00)
CD3+CD4+ (mm ³)	1,11 (0,78-3,74)	0,52(0,20-2,03)	0,62 (0,29-2,50)
CD3+CD8+ (%)	26,50 (17,00-76,00)	30,00 (19,00-46,00)	33,00 (20,00-51,00)
CD3+CD8+ (mm ³)	0,86 (0,55-2,05)	0,55 (0,11-2,59)	0,75 (0,36-1,10)
CD19+ (%)	12,50 (0,60-23,00)	13,00 (0,10-24,00)	11,00 (4,00-25,00)
CD19+ (mm ³)	0,40 (0,00-0,64)	0,25 (0,00-1,06)	0,25 (0,07-0,82)
CD20+ (%)	12,50 (0,02-23,00)	12,50 (0,20-24,00)	10,00 (4,00-28,00)
CD20+ (mm ³)	0,40 (0,00-0,64)	0,25 (0,00-1,06)	0,23 (0,07-0,89)

RTE (Recent thymic emigrants) düzeyi 6 hasta (P8, P11, P30, P44, P49, P50)'da düşük bulundu. P8, 30 yaşında erkek hasta, 23 yaşında ishal ve sinüzit şikayetleri ile başvurmuş, serum IgG, IgA, IgM düşük, antiHbs negatif saptanarak YDİY tanısı almıştı. Hastanın lenfopenisi, fırsatçı enfeksiyon öyküsü yoktu, hastadan hedef gen paneli de gönderilmiş ve defekt saptanmamıştı. P11, 18 yaşında erkek hasta, 6 yaşında başlayan sık sinopulmoner enfeksiyon ve astım tanıları ile dış merkezde takipliyken 7 yaşında tarafımıza başvurmuş, serum IgA ve IgM düzeyi düşük, izohemaglutinin yanıtı negatif değerlendirilmişti. Takiplerinde serum IgG düzeyi de düşük izlenen hasta YDİY tanısı almıştı. Hastada genetik inceleme sonucunda TACI defekti saptanmıştı. P30 daha önce bahsedilen, 10 yaşında kız hasta, 7 yaşında sitopeni ve lenfadenopati ile başvurmuştu, hastanın öyküsünde 10 aylıkken başlayan sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Serum IgG ve IgA düşük, antiHbs negatif, izotip değişimi yapmış hafıza B hücresi düşük, kemik iliği incelemesinde neoplastik infiltrasyon saptanmamıştı. YDİY olarak değerlendirilen hastadan WES gönderilmiş ve defekt saptanmamıştı. P44, daha önce de bahsedilen, 62 yaşında kadın hastaydı. P49, 18 yaşında septik şok nedeni ile kaybedilmiş, dış merkezde YDİY tanısı almış ve tarafımıza karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil için başvurmuştu. Hastanın gönderilen genetik sonucunda GIMAP5 defekti saptanmıştı. P50, 58 yaşında kadın hasta, sinüzit ve immün trombositopeni ile tetkik edilmiş, öyküsünde sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü mevcut olan hastanın, serum IgG, IgA, IgM, CD19, CD20 ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücresi düşük saptanarak YDİY tanısı almıştı. Hastanın TGP ile genetik analizi normal sonuçlanmıştı.

Hastaların RTE mean ve median değeri tablo 6.12’de verilmiştir.

Tablo 6.12. Hastaların RTE değeri

	Mean	Median
RTE (%)	38,00±20,21	41,00 (3,00-74,00)

26 hastanın izotip değişimi yapmış hafıza B hücre düzeyi düşük olarak sonuçlandı (normal aralık: 6,5-29,2). 21 hastanın marjinal zon B hücre düzeyi düşük olarak değerlendirildi (normal aralık: 7,2-30,8). 13 hastanın CD21^{lo} B hücre düzeyi normal aralığın üzerinde idi (normal aralık: 1,1-6,9).

Hastaların B lenfosit alt grupları yaşa göre dağılımı Tablo 6.13’de verilmiştir.

Tablo 6.13. Hastaların başvurusunda B lenfosit alt grupları

	Mean	Median
İzotip Değişimi Yapmış Hafıza B Hücreleri (%) (CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁻ IgD ⁻)	4,30±5,78	1,97 (,00-28,80)
Marjinal Zon B Hücreleri (%) (CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁺⁺ IgD ⁺)	9,52±8,79	5,85 (1,76-33,40)
Deneyimsiz B Hücreleri (%) (CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁺ IgD ⁺)	79,70±12,66	84,15 (42,50-96,79)
CD21 ^{lo} B Hücreleri (%) (CD19 ⁺⁺ CD21 ^{low} CD38 ^{low} IgM ⁺)	10,18±14,15	5,05 (,60-60,88)
Transizyonel B Hücreleri (%) (CD19 ⁺ CD21 ^{int} CD38 ⁺⁺ IgM ⁺⁺)	8,37±11,16	3,90 (,75-29,10)

6.5. Görüntüleme Bulguları

Hastaların 34’ünün toraks BT/HRCT’si vardı ve %11’i normal değerlendirildi. Değerlendirilen 34 hastanın %57,1’inde bronşiektazi, %29,4’ünde hiler lenfadenopati, %20,6’sında konsolidasyon saptandı.

Gastrointestinal yakınması olan 24 olgunun 16’sına endoskopi yapıldı ve %18,8’i chron hastalığı, %12,5’i ülseratif kolit, %18,8’i kolit olarak değerlendirildi. 2 hastanın gastroskopisinde *Helikobakter pilori* saptandı.

Tablo 6.14’te görüntüleme ve endoskopi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 6.14. Görüntüleme ve endoskopi sonucu

	Sayı	%
Toraks BT/HRCT	34	66,7
Normal	4	11,8
Bronşiektazi	20	57,1
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	1	2,9
Konsolidasyon	7	20,6
Granülom	1	2,9
Hiler Lenfadenopati	10	29,4
Diğer	19	55,9
Endoskopi	16	31,4
Normal	1	6,3
Chron Hastalığı	3	18,8
Ülseratif Kolit	2	12,5
Kolit	3	18,8
Diğer	6	37,5

6.6. Genetik

51 olgunun 40'ına (%78) genetik analiz yapılmış ve genetik test yapılan hastaların %35'inde genetik defekt saptanmıştı. TACI %10 oranı ile en sık görülen genetik defekt olarak değerlendirildi. 2 hastada ICOS, 2 hastada NFKB2, 1 hastada BTK, 1 hastada NFKB1, 1 hastada CD40, 1 hastada CD40L, 1 hastada IL21, 1 hastada GIMAP5 tespit edildi.

CD40 defekti olan hasta (P7), sık ÜSYE, otit ve pnömoni öyküsü ile 13 yaşında başvurmuştu. Hastanın bakılan tetkiklerinde serum IgG, IgA ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinin düşük saptanmış, CD40 ekspresyonu %11 ile normal olan hastada YDİY düşünülmüştü. Hastanın TGP ile genetik analizinde CD40 geninde homozigot mutasyon saptandı.

CD40L defekti olan hasta (P14), 8 yaşında dış merkezden eozinofilik gastrit tanısı ile yönlendirilmişti. Tekrarlayan kusma ve ishal şikayetleri olan hasta tetkik edilirken serum IgG ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri düşük, aşı yanıtları negatif saptanmıştı. CD40 ekspresyonu %23, CD40L ekspresyonu %87 ile normal sonuçlanan hastada YDİY düşünülmüştü. Hastanın WES ile genetik analizinde CD40L defekti saptandı.

BTK defekti saptanan hasta (P24), 31 yaşında erkek hasta, tekrarlayan ÜSY ve alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) ile 13 yaşında tarafımıza başvurmuştu. Hastanın serum IgG:132 mg/dl, IgA:6,8 mg/dl, IgM:30,2 mg/dl ile düşük, izohemaglutinin negatif saptanmış,

CD19 ve CD20 düzeyi %1'in altında, bronşiektazisi de mevcut olan hastada YDIY düşünülmüştü. Hastanın TGP ile genetik analizinde BTK defekti saptandı.

Tablo 6.15'de genetik tanı ve yöntemi, Tablo 6.16'da hastaların genetik sonucu gösterilmiştir.

Tablo 6.15. Genetik tanı ve yöntemi

	n:40	%	Genetik defekt saptanma oranı
WES	8	20	%50
TGP	32	80	%31,25

Tablo 6.16. Hastaların genetik sonucu

	n:13	%
ICOS	2	5
NFKB1	1	2,5
CD40	1	2,5
TACI	4	10
CD40L	1	2,5
NFKB2	2	5
BTK	1	2,5
IL21	1	2,5
GIMAP5	1	2,5

6.7. Tedavi ve Takip

Hastaların IVIG tedavi öncesi serum IgG düzeyleri incelendiğinde %58,8'i <500 mg/dl, %41,2'si 500-800mg/dl arasında iken; IVIG tedavi sonrası serum IgG düzeyleri incelendiğinde %13,7'si 500-800mg/dl arasında, %17,6'sı 800-1000mg/dl arasında ve %68,6'sı >1000mg/dl idi. Hastaların %92,7'si antibiyotik profilaksisi kullanmaktaydı. %94,4'ü trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), %5,6'sı Azitromisin kullanmıştır.

Hastaların IVIG ve antibiyotik profilaksisi Tablo 6.17'de gösterilmiştir.

Tablo 6.17. Hastaların IVIG ve antibiyotik profilaksisi

	n:51	%
IVIG öncesi Ig değeri (mg/dl)		
<500	30	58,8
500-800	21	41,2
IVIG sonrası Ig değeri (mg/dl)		
500-800	7	13,7
800-1000	9	17,6
>1000	35	68,6
Antibiyotik profilaksisi	38	92,7
TMP-SMX	34	94,4
Azitromisin	2	5,6

Hastaların %71,4'ünde tanı öncesi enfeksiyonla hastane yatışı var iken, tedavi sonrası hastaların %9,8'nde enfeksiyonla hastane yatışı vardı.

Genetik inceleme sonrası ICOS (P3), IL21(P25) ve GIMAP 5 eksikliği(P49) tanısı alan 3 olguya kök hücre nakli yapılmıştı. Olgulardan P49 nakil sonrası erken dönemde septik şokla kaybedilmişti. Çalışmada kaybedilen ikinci olgu ise P2 idi.

Hastane yatış ve mortalite durumu Tablo 6.18'de gösterilmiştir.

Tablo 6.18. Hastane yatış ve mortalite durumu

	n:51	%
Tedavi öncesi hastane yatışı	30	71,4
Tedavi sonrası hastane yatışı	5	9,8
Mortalite	2	3,9

6.8. Değerlendirmeler

Tanıda gecikme süresi ile bronşiektazi ve enteropati varlığının ilişkisi değerlendirildi. Bronşiektazi ve enteropati varlığı ile tanıda gecikme süresi açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). (Tablo 6.19)

Tablo 6.19. Hastaların tanıda gecikme süresi ile bronşiektazi ve enteropati varlığının değerlendirilmesi

		Tanıda Gecikme Süresi	p*
		Ort±SS (Yıl)	
Bronşiektazi	var	6,94±6,16	0,741
	yok	5,77±4,03	
Enteropati	var	5,12±4,54	0,493
	yok	6,36±5,03	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Otoimmün hastalık ve splenomegali ilişkisi değerlendirildi ve otoimmün hastalığı olanlarda splenomegali görülme oranı (%53,3), otoimmün hastalığı olmayanlarda splenomegali görülme oranından (%24,2) anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,048). (Tablo 6.20)

Tablo 6.20. Otoimmün hastalık ve splenomegali ilişkisi

		Splenomegali var		Splenomegali yok		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Otoimmün hastalık	var	8	53,3	7	46,7	0,048
	yok	8	24,2	25	75,8	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların RTE düzeyi ile otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon varlığı, malignite ve bronşiektazi ilişkisi değerlendirildi. Lenfoproliferasyonu olan hastaların RTE değeri, lenfoproliferasyonu olmayan hastaların RTE değerinden anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. RTE değeri ile hastaların otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi varlığına göre karşılaştırılması

		RTE	p*
		Ort±SS (%)	
Otoimmun hastalıklar	Var	31,31±20,73	0,148
	Yok	41,22±19,52	
Lenfoproliferasyon	Var	27,67±19,14	<0,001
	Yok	48,48±14,70	
Malignite	Var	16,33±18,82	0,052
	Yok	39,76±19,51	
Bronşiektazi	Var	34,85±22,32	0,244
	Yok	42,91±17,56	

*Student t testi uygulanmıştır.

CD4 deneyimsiz T hücre düzeyi ile otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi ilişkisi değerlendirildi. Lenfoproliferasyon olan grubun CD4 deneyimsiz T hücre değeri, lenfoproliferasyon olmayan grubun değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,005$). Malignite olan grubun CD4 deneyimsiz T hücre değeri, malignite olmayan grubun değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,006$). (Tablo 6.22)

Tablo 6.22. Hastaların otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi varlığına göre CD4 deneyimsiz T hücre karşılaştırılması

CD4 Deneyimsiz T Hücreleri			p*
		Ort±SS (%)	
Otoimmün hastalıklar	Var	42,01±24,93	0,511
	Yok	47,92±21,04	
Lenfoproliferasyon	Var	35,33±22,80	0,005
	Yok	58,31±12,35	
Malignite	Var	14,13±8,46	0,006
	Yok	49,61±20,24	
Bronşiektazi	Var	41,43±22,74	0,221
	Yok	52,02±18,73	

*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi varlığı ile izotip değişimi yapmış hafıza B hücresi ve Marjinal zon B hücre değeri değerlendirildi. Bronşiektazi olan hastaların izotip değişimi yapmış hafıza B hücre değeri bronşiektazi olmayan hastaların değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,020$). (Tablo 6.23)

Tablo 6.23. Hastaların otoimmün hastalık, lenfoproliferasyon, malignite ve bronşiektazi varlığına göre izotip değişimi yapmış hafıza B hücresi ve marjinal zon B hücre değerinin karşılaştırılması

İzotip Değişimi Yapmış Hafıza B Hücreleri			p*
(%) (CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁻ IgD ⁻)			
		Ort±SS (%)	
Otoimmün hastalıklar	Var	2,14±1,96	0,168
	Yok	5,41±6,77	
Lenfoproliferasyon	Var	3,61±4,75	0,554
	Yok	5,00±6,59	
Malignite	Var	3,00±3,25	0,759
	Yok	4,41±5,97	
Bronşiektazi	Var	1,93±1,45	0,020
	Yok	6,58±7,18	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır

CD21^{lo} B hücre düzeyi yüksekliği ile otoimmün hastalık ve splenomegali varlığı ilişkisi değerlendirildi. Splenomegalisi olan hastaların CD21^{lo} B hücre düzeyleri splenomegalisi olmayan hastaların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,016). (Tablo 6.24)

Tablo 6.24. Hastaların otoimmün hastalık ve splenomegali varlığına göre CD21^{lo} B hücreleri değerinin karşılaştırılması

		CD21 ^{lo} B Hücreleri (%) (CD19 ⁺⁺ CD21 ^{low} CD38 ^{low} IgM ⁺)	p*
		Ort±SS (%)	
Otoimmün hastalıklar	Var	13.5±16.08	0,150
	Yok	8.45±13,05	
Splenomegali	Var	16,83±17,86	0,016
	Yok	5,08±4,2	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır

7. TARTIŞMA

YDİY, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon ve maligniteyi içeren, heterojen klinik ile karakterize bir primer immün yetmezliktir. Hastaların çoğu tekrarlayan enfeksiyonlar ile gelmekle birlikte nonenfeksiyöz bulgular olguların yaklaşık %20'sinde ilk klinik belirti olarak görülür. Heterojen klinik bulgular hastaların tanı almasını zorlaştırmakta ve tanı gecikmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda bunun önemini vurgulamak için 20 yıllık süre içerisinde takip edilen 51 YDİY hastasının demografik özellikleri, doktora başvuru nedenleri, klinik ve immünolojik özellikleri, tanıda gecikme süreleri, tanı gecikmesi ile organ hasarı ilişkisi ve hastaların prognozları değerlendirilmiştir.

YDİY'in başlangıç yaşı her yaşta olabilir ancak en sık çocukluk ve erken erişkin döneminde görülmektedir (35). Çalışmamızda semptom başlama median yaşı 3 yaş, tanı anındaki median yaş 11,08 yaş, ortalama tanı gecikmesi ise $6,20 \pm 4,94$ yıl olarak bulundu. ESID veri tabanından büyük çoğunluğu erişkin olan 2700 YDİY tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun semptom başlama yaşı 10 yaşından küçük, median semptom başlama yaşı ise 18 yaş olarak bildirilmişti. Tanı anındaki median yaş 31 yaş, median tanı gecikmesi 4 yıl olarak saptanmıştı (66). Nepesov ve arkadaşlarının çoğunluğu pediatrik yaş grubunda 44 YDİY tanılı (>18 yaş, n:2) hastayı değerlendirdiği başka bir çalışmada hastaların semptom başlama median yaşı 2,75, tanı anındaki median yaş 7,75, ortalama tanı gecikmesi 4,6 yıl bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızın sonuçları Nepesov ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerdir. Avrupa kohortunda ise ortalama tanı gecikmesi İspanya'da 7 yıl, Birleşik Krallık'ta 4,5 yıl, Almanya'da 4,8 yıl, Fransa'da 4,5 yıl, Çek Cumhuriyeti'nde 3,4 yıl, Hollanda'da 2,1 yıl, Polonya'da 1,8 yıl saptanmıştır (70). Tanı gecikmesinde ülkeler arasında farklılıklar vardır. Bunun nedeni; hastaların heterojen bir klinik ile başvurması, her zaman immünoloji hekimlerine başvurmaması ve hekimler arası PİY farkındalığının ülkeden ülkeye, hatta erişkin ve çocuk hekimleri arasında farklılık göstermesi olabilir.

YDİY vakalarının çoğu sporadiktir. Vakaların %5-25'inde pozitif aile öyküsü vardır. Çalışmamızda hastaların %52,9'unda akraba evliliği vardı. Oksenhendler ve arkadaşları'nın Fransa'da 252 YDİY tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmada akraba evliliği oranı %5,4 olarak saptanmıştı (71). Aghamohammadi ve arkadaşlarının İran'da yaptığı ve 65 hastanın değerlendirdiği çalışmada ise akraba evliliği oranı %66,2 olarak bulunmuştu (72). Çalışmamızda saptanan yüksek akraba evliliği oranı, ülkemizin coğrafi lokalizasyonu ve sosyokültürel özelliklerinin Ortadoğu ülkelerine daha yakın olması ile açıklanabilir.

Enfeksiyonlar, YDİY hastalarında en yaygın görülen klinik bulgudur, sıklıkla solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları görülür (4). Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının tanı öyküsünde sinopulmoner enfeksiyonlar (%96), ikinci sıklıkla gastrointestinal enfeksiyonlar (%47,1) vardı. Sinopulmoner enfeksiyonlar arasında; %94,1’inde sık ÜSYE, %70,6’sında pnömoni, %43,1’inde bronşiolit, %41,2’sinde sinüzit, %37,3’ünde otit görüldü. Yapılan çalışmalara baktığımızda, Oksenhendler ve arkadaşlarının 252 YDİY tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmada olguların %91’inde solunum yolu enfeksiyonları, %27’sinde gastrointestinal enfeksiyonlar olduğu saptanmıştı. Aynı çalışmada hastaların %69’unda bronşit, %63’ünde sinüzit, %58’inde pnömoni, %37’sinde bronşiektazi mevcuttu (71). Baloh ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada YDİY olgularını pediatrik başlangıçlı (≤ 18) (n=91) ve erişkin başlangıçlı (>18) (n=107) olarak ikiye ayırmıştı. Pediatrik başlangıçlı (≤ 18) YDİY hastalarında otit’in erişkin başlangıçlı (>18) YDİY hastalarına göre daha sık olduğunu saptanmışlardı (73). 79 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde ise YDİY’de solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyon, gastrointestinal enfeksiyonlar ise ikinci en sık görülen enfeksiyon olarak değerlendirilmişti. Pnömoni prevalansı %67,7, ÜSYE prevalansı %59, gastrointestinal enfeksiyon prevalansı %36,3 olarak bulunmuştu (74). Literatürdeki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da sinopulmoner enfeksiyonlar en sık görülen enfeksiyon olarak bulundu. Hastalarımızda otit sıklığının fazla olmasının nedeni ise Baloh ve arkadaşları’nın yaptığı çalışmada olduğu gibi hastaların pediatrik başlangıçlı olgular olmasından kaynaklı olduğu düşünüldü.

Bronşiektazi, YDİY’li pediatrik hastalarda yaygın görülen bir komplikasyondur. Kohort çalışmalarında bronşiektazi prevalansı %27 ile %90 arasında değişiklik göstermektedir. Bronşiektazi özellikle erişkin olgularda morbidite ve mortalite nedenidir (1). Çalışmamızda olguların %41,1’inde bronşiektazi saptandı. Odnoletkova ve arkadaşları’nın yaptığı 2700 YDİY tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada tanı gecikmesi ile bronşiektazi arasında ilişki olduğu bulunmuştur (66). Gathmann ve arkadaşlarının 2212 YDİY tanılı hastayı dahil ettiği çalışmada bronşiektazi açısından 566 olgu değerlendirilmiştir ve çalışmada tanı gecikmesi ile bronşiektazi arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tanı gecikmesi ile bronşiektazi arasında bir korelasyon görülmedi. Bunun nedeninin hasta sayısının daha az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

YDİY hastalarında otoimmünite, lenfoproliferasyon, pulmoner, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklar, granülamatöz inflamasyon gibi enfeksiyon dışı bulgular sıklıkla görülmektedir (44). Çalışmamızda en sık görülen enfeksiyon dışı bulgu %41,1 oran ile lenfoproliferasyondur. Hastaların 13 (%25,5)’ünde lenfadenopati, 9 (%17,6)’unda

splenomegali, 7 (%13,7)'sinde hepatosplenomegali vardı. Navalon ve arkadaşları tarafından 250 YDİY tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %35,2'sinde lenfadenopati, %33'ünde splenomegali, %18,8'inde hepatomegali saptanmıştı (75). Aghamohammadi ve arkadaşlarının tarafından yapılan çalışmada 65 pediatrik YDİY tanılı hasta değerlendirilmişti ve 13 hastada (%20) hepatomegali, 17 hastada (%26,1) splenomegali, 16 hastada (%24,6) lenfadenopati görülmüştü (72).

YDİY'li hastaların yaklaşık %20-30'unda otoimmün hastalıklar görülmektedir. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde olguların %31,4'ünde otoimmün hastalık saptandı. Otoimmün hastalıklar içinde de en sık otoimmün tiroidit görüldü. İmmün sitopeniler ise otoimmün tiroiditten sonra ikinci sıradaydı. Hastaların %9,8'inde immün trombositopeni, %2'sinde otoimmün hemolitik anemi, %3,9'unda immün nötropeni mevcuttu. Literatürde yer alan YDİY hastalarının en büyük kohortlarından biri olan Odnoletkova ve arkadaşlarının 2700 YDİY hastasını değerlendirdiği çalışmada en sık görülen otoimmün hastalık, immün sitopeniler olarak bulunmuştur (66). Szczawińska-Popłonyk ve arkadaşlarının 39 pediatrik hastada yaptığı çalışmada olguların %46,1'inde otoimmün hastalık saptanmıştır ve en sık görülen otoimmün hastalık %25,64 oranı ile otoimmün tiroidittir. (53). Nepesov ve arkadaşlarının 44 pediatrik YDİY hastasını değerlendirdiği çalışmada ise otoimmün hastalıklar içinde en sık immün sitopeniler saptanmıştı (69). Otoimmünite; immüendisregülasyonla giden primer immün yetmezlikler başta olmak üzere farklı PİY tiplerinde karşımıza çıkabilir. Son yıllarda genetikteki gelişmeler aynı hastalık tablosuna birden fazla genetik defektin sebep olabileceğini, aynı genetik defekte sahip hastalarda ise klinik tablonun hastadan hastaya hatta aynı aile içinde bile değişebileceğini göstermiştir. YDİY olgularında genetik inceleme altta yatan ve benzer fenotipe sahip hastalıkların tanımlanmasına olanak verecektir. Bu açıdan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

YDİY olgularında granümatöz hastalık hastaların % 8-20'sinde bildirilmektedir (56,65). Çalışmamızda hastaların %5,9'unda granülatöz hastalık saptandı ve akciğer (n=1), dalak (n=1), karaciğer (n=1) ve lenf nodu (n=1) örneklemeinde görüldü. Ho ve arkadaşları tarafından 623 YDİY hastasında yapılan çalışmada granülatöz hastalık en sık akciğerde (n=25), ardından karaciğer (n=13), deri (n=10) ve lenf nodlarında (n=9) görüldü (52). Çalışmamızda literatüre göre daha az oranda granülatöz hastalık saptanmasının, doku örneklemei yapılan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Pediatrik başlangıçlı YDİY olgularında lenfoid malignite oranı %2,5, erişkin dönemde YDİY tanısı alan olgularda lenfoid malignite oranı %8,5 olduğu tahmin edilmektedir (46). Çalışmamızda YDİY fenotipine sahip olguların %5,9'unda malignite mevcuttu. Üç hastanın da

tanısı Hodgkin lenfomaydı ve üç olguya da genetik analiz yapılmış, olgulardan biri GIMAP 5 eksikliği tanısı almıştı. Resnick ve arkadaşlarının 473 YDİY tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmada hastaların 39 (%8,2)'unda lenfoid malignite saptanmıştı (48). Westh ve arkadaşlarının 179 YDİY hastayı değerlendirdiği çalışmada hastaların 6 (%3,4)'sında lenfoid malignite görülmüştü (3). Çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile benzer sonuçlanmakla birlikte YDİY fenotipinde genetik analizin önemine dikkat çekmektedir.

YDİY ilişkili enteropati hastaların %12'sinde görülmektedir. Enteropatili hastalar açıklanamayan persistan ishal ve malabsorpsiyonla başvurmaktadır (47). Çalışmamızda hastaların %11,8'inde enteropati saptandı ve enteropatisi olan hastaların %5,9'unda chron hastalığı, %3,9'unda ülseratif kolit, %3,9'unda malabsorpsiyon vardı. Odnoletkova ve arkadaşları'nın yaptığı 2700 YDİY tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %9,9'unda enteropati saptanmıştı (66). Çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki çalışma ile benzer sonuçlanmıştır.

YDİY hastalarında alerjik hastalık prevalansı %12 ile 42 arasında değişmektedir (4). Çalışmamızda alerjik hastalık hastaların %25,5'inde saptandı. Alerjik hastalıklar içinde astım %21,6, alerjik rinit %5,9, atopik dermatit %2 oranında görüldü. Nepesov ve arkadaşlarının 44 pediatrik YDİY hastasını değerlendirdiği çalışmada hastaların %40,9'unda alerjik hastalık görülmüştü (69). Vargas ve arkadaşları tarafından 52 YDİY tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %30,2'sinde alerjik hastalık saptanmıştı (76). Çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile benzer sonuçlanmıştır.

Yeni nesil dizileme ile otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtmı YDİY hastalık genlerinin keşfi hızlanmıştır. Bu hızlanmayla birlikte YDİY şemsiyesi altında benzer fenotipik özellikler taşıyan farklı monogenik nedenlerin olduğu anlaşılmıştır (5). YDİY fenotipi olan hastaların %20'sinde immüdisregülasyondan sorumlu bir genetik defekt saptanmıştır (51). Çalışmamızda ise 40 hastada genetik analiz yapılmış (WES=8, TGP=32) ve %35'inde genetik defekt saptanmıştır. Yapılan genetik analizde 4 hastada (%10) TACI defekti, 2 hastada (%5) ICOS defekti, 2 hastada (%5) NFKB2 defekti, 1 hastada (%2,5) NFKB1 defekti, 1 hastada (%2,5) CD40 defekti, 1 hastada (%2,5) CD40L defekti, 1 hastada (%2,5) BTK defekti, 1 hastada (%2,5) IL21 defekti ve 1 hastada (%2,5) GIMAP5 defekti görülmüştür. ICOS gen defekti, IL21 ve GIMAP5 eksikliği saptanan 3 olguya kök hücre nakli uygulanmış, genetik analizle YDİY fenotipine kombine immün yetmezliğin neden olduğu anlaşılan 3 olguda (CD40 L, CD40 ve ICOS defekti) ise tedavi değişikliğine gidilmiştir. Westh ve arkadaşlarının 179 YDİY hastayı değerlendirdiği çalışmada 14 hastaya genetik analiz yapılmış ve 2 hastada TACI, 1 hastada ICOS defekti saptanmıştır (3). Gathmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2212

YDİY hastasından 60'ında (%2,7) genetik mutasyon rapor edilmiştir. Bu hastaların 46'sında TACI geninde, 6'sında ICOS geninde, 4'ünde CD19 geninde, 4'ünde BAFFR geninde defekt bulunmuştur. Abolhassani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nden 235 YDİY hastasında, İsveç'ten 128 YDİY hastasında, İran'dan 208 YDİY hastasında WES çalışılmış ve sırası ile hastaların %31, %36 ve %54'ünde genetik mutasyon saptanmıştır. Amerikan kohortunda en yaygın varyasyon TACI geninde görülmüştür. İsveç kohortunda genetik varyasyon en çok TACI ve LRBA genlerinde eşit saptanmıştır. İran kohortunda ise en yaygın varyasyon LRBA geninde görülmüştür (8). Amerikan kohortuna ve diğer yapılan çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da saptanan en yaygın defekt TACI genindeydi.

YDİY'de Ig replasman tedavisi, enfeksiyonların sıklığını azaltır ve sağkalımı artırır. Ancak otoimmünite, granülatöz hastalık, gastrointestinal inflamatuvar hastalık gibi enfeksiyöz olmayan komplikasyonlara karşı koruyucu değildir (3,48,70). Çalışmamızda hastaların %71,4'ünde tanı öncesi enfeksiyonla hastane yatışı var iken, Ig replasman tedavisi sonrası bu oran %9,8'e gerilemişti. Literatüre uyumlu olarak Ig replasman tedavisinin enfeksiyon sıklığını azalttığı çalışmamızda da görüldü.

Splenomegalisi olan YDİY hastalarında, otoimmün sitopeni daha sık saptanmıştır (54). Wehr ve arkadaşları tarafından yapılan, 303 YDİY olgusunu değerlendirildiği çalışmada otoimmün hastalıklar splenomegali ile ilişkili bulunmuştu (63). Çalışmamızda da otoimmün hastalığı olanlarda splenomegali görülme oranı, otoimmün hastalığı olmayanlarda splenomegali görülme oranından anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,048$).

İmmünofenotipleme, YDİY hastalarının kliniğindeki heterojenliği anlamaya ve YDİY hastalarını sınıflamaya fayda sağlamaktadır (54). Bateman ve arkadaşlarının 58 YDİY hastasının T hücre subgruplarını değerlendirdiği çalışmada, otoimmünite ve lenfoproliferasyonu olan YDİY olgularında CD4 deneyimsiz T hücre düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (77). Çalışmamızda ise lenfoproliferasyonu olan grubun CD4 deneyimsiz T hücre değeri, lenfoproliferasyonu olmayan grubun değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,005$) ancak otoimmün hastalık ile bir korelasyon görülmedi. Ayrıca çalışmamızda malignite olan grubun CD4 deneyimsiz T hücre değeri, malignite olmayan grubun değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,006$). Poplonyk ve arkadaşlarının yaptığı 39 pediatrik hastanın değerlendirildiği çalışmada lenfoproliferasyonu olan hastaların RTE düzeyi, lenfoproliferasyonu olmayan hastaların RTE düzeyinden anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (53). Çalışmamızda da lenfoproliferasyonu olan hastaların RTE düzeyi, lenfoproliferasyonu olmayan hastaların RTE düzeyinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,001$). Wehr ve

arkadaşlarının 303 YDİY hastasını değerlendirdiği çalışmada splenomegalisi olan hastaların CD21^{lo} B hücre değeri splenomegalisi olmayan hastaların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde splenomegalisi olan hastaların CD21^{lo} B hücre değeri splenomegalisi olmayan hastaların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,016).

YDİY hastalarında tanıda gecikme ve tedaviye geç başlanması, geri dönüşümsüz komplikasyonlarda ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Çalışmalarda YDİY hastalarında mortalitenin %15 ile 29 arasında olduğu gösterilmiştir (78). Resnick ve arkadaşlarının 473 YDİY tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmada mortalite oranı %19,6 olarak saptanmıştır. Hastaların lm nedenindeki en sık sebep kronik akciğer hastalığı, ikinci en sık sebep lenfoma olarak görülmüştü (48). Çalışmamızda mortalite oranı %3,9 olarak değerlendirildi. Kaybedilen olgulardan biri GIMAP5 defekti ve tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma tanısı olan, karaciğer transplantasyonu yapılmış, kök hücre nakli sonrası erken dönemde kaybedilen bir olguydu. İkinci olgu ise genetik defekti bulunmayan, inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi için sistemik steroid kullanırken septik şok gelişen bir hastaydı.

YDİY olguları enfeksiyöz ve noneenfeksiyz çok esitli klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Bu hastalarda erken tanı ve erken tedavi, organ hasarı gelişimini azaltıp hayat kalitesini artırabilir. YDİY kliniği ile başvuran her olguda genetik analiz yapılmalıdır. Bu olgularda genetik defektin saptanması, immnopatogenezin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak, farklı ve yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirecektir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim dalına Ocak 2002-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran, 2014 öncesi ESID/PAGID 1999 tanı kriterleri, 2014 sonrası ise ESID 2014 tanı kriterlerine göre Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik tanısı alan ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik fenotipi ile takip edilen 51 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Hastaların semptom başlama median yaşı 6,87 yıl, tanı anındaki median yaş 11,08 yıl, ortalama tanı gecikmesi $6,20 \pm 4,94$ yıl olduğu görüldü.
2. Hastaların %62,8'inde anne ve baba akrabalığı ve 8'inde ailede benzer hastalık öyküsü vardı.
3. Hastalarda en sık görülen klinik bulgu %96,1 ile sinopulmoner enfeksiyonlar olduğu görüldü. Hastaların %46,7'sinde sık geçirilmiş sinopulmoner enfeksiyon nedeni ile bronşiektazi vardı.
4. Otoimmün hastalıklar hastaların %31,4'ünde görüldü. Otoimmün tiroidit %11,8 sıklığı ile en sık görülen otoimmün hastalık olarak saptandı.
5. Lenfoproliferasyon hastaların %43,8'inde, alerjik hastalık hastaların %25'inde, enteropati hastaların %11,8'inde, malignite hastaların %5,9'unda vardı.
6. Hastaların 34'ünün toraks BT/HRCT'si vardı. Değerlendirilen 34 hastanın %57,1'inde bronşiektazi, %29,4'ünde hiler lenfadenopati, %20,6'sında konsolidasyon saptandı.
7. Gastrointestinal yakınması olan 24 olgunun 16'sına endoskopi yapıldı ve %18,8'i chron hastalığı, %12,5'i ülseratif kolit, %18,8'i kolit olarak değerlendirildi.
8. 51 olgunun 40'ına genetik analiz yapılmış ve genetik test yapılan hastaların %35'inde genetik defekt saptandı. TACI %8,9 oranı ile en sık görülen genetik defekt olarak değerlendirildi.
9. Hastaların %71,4'ünde tanı öncesi enfeksiyonla hastane yatışı var iken, tedavi sonrası hastaların %9,8'nde enfeksiyonla hastane yatışı vardı.
10. Mortalite oranı %3,9 olarak değerlendirildi.
11. Bronşiektazi ve enteropati varlığı ile tanıda gecikme süresi açısından anlamlı farklılık görülmedi.

12. Otoimmün hastalık ve splenomegali ilişkisi değerlendirildi ve otoimmün hastalığı olanlarda splenomegali görülme oranı (%53,3), otoimmün hastalığı olmayanlarda splenomegali görülme oranından (%24,2) anlamlı şekilde yüksek bulundu.
13. Lenfoproliferasyonu olan hastaların RTE değeri, lenfoproliferasyonu olmayan hastaların RTE değerinden anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü.
14. Lenfoproliferasyon olan grubun CD4+ deneyimsiz T hücre değeri, lenfoproliferasyon olmayan grubun değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu.
15. Malignite olan grubun CD4+ deneyimsiz T hücre değeri, malignite olmayan grubun değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu.
16. Bronşiektazi olan hastaların izotip değişimi yapmış hafıza B hücre değeri bronşiektazi olmayan hastaların değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu.
17. Splenomegalisisi olan hastaların CD21^{lo} B hücreleri değeri splenomegalisi olmayan hastaların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu.

9. KAYNAKLAR

1. Pandit C, Hsu P, van Asperen P, Mehr S. Respiratory manifestations and management in children with Common Variable Immunodeficiency. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jun;19:56–61.
2. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016 Sep;15(9):877–82.
3. L W, Th M, Ls D, Jm BJ, T K, Ae H, et al. Identification and Characterization of a Nationwide Danish Adult Common Variable Immunodeficiency Cohort. *Scand J Immunol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2022 Aug 12];85(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370285/>
4. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14–34.
5. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, Baere ED, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016 Sep 1;53(9):575–90.
6. Kartal Ö. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik. *Türkiye Klin İmmünoloji Alerji - Özel Konular*. 2017;10(2):64–71.
7. ESID - European Society for Immunodeficiencies [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
8. Abolhassani H, Hammarström L, Cunningham-Rundles C. Current genetic landscape in common variable immune deficiency. *Blood*. 2020 Feb 27;135(9):656–67.
9. Ameratunga R, Allan C, Woon ST. Defining Common Variable Immunodeficiency Disorders in 2020. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 Aug;40(3):403–20.
10. R A, St W, D G, W K, R S. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Aug 12];174(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23859429/>

11. Pescador Ruschel MA, Vaqar S. Common Variable Immunodeficiency. In Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
12. Abul Abbas, Andrew Lichtman, Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 10th Edition. Elsevier;
13. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb 1;125(2):S33–40.
14. LaRosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. J Allergy Clin Immunol. 2008 Feb 1;121(2, Supplement 2):S364–9.
15. by Robert M. Kliegman, MD, Bonita M.D. Stanton, MD, Joseph W. St. Geme III, MD and Nina F Schor, MD, PhD. Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier, 20th Edition.
16. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002 Apr;109(4):581–91.
17. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. J Allergy Clin Immunol. 2013 Apr;131(4):959–71.
18. Abul Abbas, Andrew Lichtman, Shiv Pillai. Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System. 4th Edition. Elsevier;
19. Robert R. Rich, Thomas A Fleisher, William T. Shearer, Harry Schroeder, Anthony J. Frew, Cornelia M. Weyand, editor. Clinical Immunology: Principles and Practice. 4th edition. Elsevier;
20. Warnatz K, Schlesier M. Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. Cytometry B Clin Cytom. 2008 Sep;74(5):261–71.
21. Maurice R.G. O’Gorman, Albert D. Donnenberg, editor. Handbook of Human Immunology. CRC Press; 2008.
22. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S41-52.
23. Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. Vaccine. 2010 Aug 31;28:C2–13.
24. Kumar BV, Connors T, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life. Immunity. 2018 Feb 20;48(2):202–13.
25. Kathleen E. Sullivan, E. Richard Stiehm, editor. Stiehm’s Immune Deficiencies - Inborn Errors of Immunity. 2nd Edition. Elsevier;
26. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary

immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019 May;99:52–72.

27. Nima Rezaei, Asghar Aghamohammadi, Luigi D. Notarangelo, editor. *Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management.* 2nd ed. 2017. Springer;
28. Rattay B, Benndorf RA. Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 13;12:727717.
29. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022 Jun 24;1–35.
30. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24–64.
31. Nikita Raje, Chitra Dinakar. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* In: *Overview of Immunodeficiency Disorders.* Elsevier; p. Pages 599-623.
32. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96–128.
33. Fudenberg H, Good RA, Goodman HC, Hitzig W, Kunkel HG, Roitt IM, et al. Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organization Committee. *Pediatrics.* 1971 May;47(5):927–46.
34. ESID - European Society for Immunodeficiencies [Internet]. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics>
35. Alkan G, Keles S, Reisli İ. Evaluation of Clinical and Immunological Characteristics of Children with Common Variable Immunodeficiency. *Int J Pediatr.* 2018;2018:3527480.
36. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-Cell Immunodeficiencies. *Hum Immunol.* 2019 Jun;80(6):351–62.
37. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(1):22–35.

38. Qamar N, Fuleihan RL. The Hyper IgM Syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Apr 1;46(2):120–30.
39. Griffin DD, Dolen WK. B Cell Disorders in Children: Part II. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Aug 21;20(11):64.
40. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017;85(1):3–12.
41. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr*. 2011;53(4):364–8.
42. Justiz Vaillant AA, Wilson AM. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544356/>
43. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc*. 2004 Dec;76(4):707–26.
44. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2019 Nov;123(5):454–60.
45. Wang LA, Abbott JK. “Common variable immunodeficiency: Challenges for diagnosis.” *J Immunol Methods*. 2022 Oct 1;509:113342.
46. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency - from genetics to therapy: a review. *Eur J Pediatr*. 2022 Apr;181(4):1371–83.
47. Jeevarathnum AC, van Niekerk A, Kriel J, Green RJ. Common variable immunodeficiency disorders: What generalists should know. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2021;27(3).
48. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1650–7.
49. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Feb;4(1):38–59.

50. von Spee-Mayer C, Koemm V, Wehr C, Goldacker S, Kindle G, Bulashevsk A, et al. Evaluating laboratory criteria for combined immunodeficiency in adult patients diagnosed with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2019 Jun 1;203:59–62.
51. Więsik-Szewczyk E, Rutkowska E, Kwiecień I, Korzeniowska M, Słodacki D, Jahnz-Różyk K. Patients with Common Variable Immunodeficiency Complicated by Autoimmune Phenomena Have Lymphopenia and Reduced Treg, Th17, and NK Cells. *J Clin Med*. 2021 Jul 29;10(15):3356.
52. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:149.
53. Szczawińska-Popłonyk A, Ta Polska-Józwiak K, Schwartzmann E, Popłonyk N. Immune Dysregulation in Pediatric Common Variable Immunodeficiency: Implications for the Diagnostic Approach. *Front Pediatr*. 2022;10:855200.
54. Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jul;127(1):19–27.
55. Kutlu O, Tükek T, Eruzun H. YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETERSİZLİK. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg*. 2016 Dec 13;79(3):122–122.
56. Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D, Lougaris V, Buso H, et al. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. *Front Immunol*. 2021 Mar 10;12:627423.
57. Murat Yurdakök. *Yurdakök Pediatri*. Güneş Tıp Kitapevi;
58. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder. *Front Immunol*. 2014 Sep 15;5:415.
59. Ameratunga R, Gillis D, Steele R. Diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Sep 1;4(5):1017–8.
60. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Feb 1;10(2):183–6.
61. Salzer U, Grimbacher B. TACI deficiency — a complex system out of balance. *Curr Opin*

Immunol. 2021 Aug 1;71:81–8.

62. Ameratunga R, Woon ST. Perspective: Evolving Concepts in the Diagnosis and Understanding of Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Aug 1;59(1):109–21.
63. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):77–85.
64. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jun 1;9(6):561–75.
65. van Stigt AC, Dik WA, Kamphuis LSJ, Smits BM, van Montfrans JM, van Hagen PM, et al. What Works When Treating Granulomatous Disease in Genetically Undefined CVID? A Systematic Review. *Front Immunol*. 2020 Dec 17;11:606389.
66. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Nov 12;13(1):201.
67. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immünoglobülin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalık Derg*. 1996;
68. İkinciogulları A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli İ, Cin Ş, Babacan E. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2004;46(2):6.
69. Nepesov S, Aygun FD, Firtina S, Cokugras H, Camcioglu Y. Clinical and immunological features of 44 common variable immunodeficiency patients: the experience of a single center in Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 Nov 1;48(6):675–85.
70. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul 1;134(1):116-126.e11.
71. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 May 15;46(10):1547–54.
72. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical

- and Immunological Features of 65 Iranian Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005 Jul;12(7):825–32.
73. Baloh C, Reddy A, Henson M, Prince K, Buckley R, Lugar P. 30-Year Review of Pediatric- and Adult-Onset CVID: Clinical Correlates and Prognostic Indicators. *J Clin Immunol*. 2019 Oct;39(7):678–87.
74. Zainaldain H, Rizvi FS, Rafiemanesh H, Alizadeh M, Jamee M, Mohammadi S, et al. Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oman Med J*. 2020 Jul 30;35(4):e157.
75. Cabañero-Navalon MD, Garcia-Bustos V, Nuñez-Beltran M, Císcar Fernández P, Mateu L, Solanich X, et al. Current clinical spectrum of common variable immunodeficiency in Spain: The multicentric nationwide GTEM-SEMI-CVID registry. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 2];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1033666>
76. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz García-Cruz M, Terán-Juárez LM, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(3):235–40.
77. Bateman EAL, Ayers L, Sadler R, Lucas M, Roberts C, Woods A, et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. *Clin Exp Immunol*. 2012 Nov;170(2):202–11.
78. Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N, Yeganeh M, Movahedi M, Gharagolou M, et al. Mortality and Morbidity in Common Variable Immunodeficiency. *J Trop Pediatr*. 2007 Feb 1;53(1):32–8.

10. EKLER

Ek-1: Hasta Takip Formu

Ad Soyad:
Cinsiyet:
Doğum tarihi / Yaş:
Protokol:
Semptomların başlama yaşı:
Tanı tarihi / Yaş:
İletişim:

Tanıda gecikme süresi:

Sinopulmoner Enfeksiyonlar:

Sık ÜSYE:
Otit:
Sinüzit:
Konjunktivit:
Bronşit/Bronşiolit:
Pnömoni:
SYVBP:

Gastrointestinal Hastalıklar:

Tekrarlayan ishal:
Malabsorpsiyon:
Gaita PCR:

Diğer Enfeksiyonlar:

Menenjit:
Septik Artrit:

Otoimmün Hastalıklar:

Otoimmün Hemolitik Anemi:
Immün nötropeni:
Otoimmün tiroidit:
Artrit:

Immün trombositopeni:
Otoimmün hepatit:
Çölyak hastalığı:
Diğer:

Malignite:

Alerjik Hastalıklar:

Alerjik rinit:
Atopik dermatit:
Astım:

İnflamatuvar Barsak Hastalığı:

Chron:
Ülseratif Kolit:

Tanı öncesi hastane yatışı:

Ameliyat öyküsü:

Komplikasyonlar:

Bronşiektazi:
Amfizem:
Granülomatöz infiltrasyon:
İşitme kaybı:
Gelişme geriliği:

Tanı yaşı:
Tanı yaşı:
Tanı yaşı:
Tanı yaşı:

Soygeçmiş: Akrabalık: Aynı köyden:
Ailede benzer hastalık öyküsü:
Ölen Kardeş:
Ailede malignite:

Fizik Muayene: Tanıda Kilo: Persentil:
Tanıda Boy: Persentil:
LAP:
Splenomegali: Hepatomegali:
Solunum sesleri: Çomak parmak:

Tanıda Tetkikler:

WBC:
Hb:
PLT:
MCV:
RDW:
TLS:
TNS:
TES:
Albumin:
D.coombs:
Retikülosit:
Spot idrar prt/kre:

Kan grubu:
İzohemaglutinin: AntiA: AntiB:
AntiHbs:
Antirubella IgG:

Serum IgG:
Serum IgA:
Serum IgM:
Serum IgE:

CMV:
EBV:

Periferik kan lenfosit alt grupları:

CD3+CD16-CD56- :
CD3-CD16+CD56+ :
CD3+CD4+ :
CD3+CD8+ :
CD19+ :
CD20+ :

RTE:

Lenfosit Aktivasyonu:

CD3+CD25+:
CD3+CD69+:
CD4+CD25+:
CD4+CD69+:

B Lenfosit Alt Grubu:

CD19+CD27+IgD-IGM-(Switched Memory B hücre):

CD19+CD27+IgD+IGM-(Marginal Zon B hücre):

CD19+CD27+IgD-IGM-(Naive B hücre):

CD19+CD21 low (Aktive B):

T Lenfosit Alt Grubu:

CD4+CD45RA+CCR7+(Naive Th):

CD4+CD45RA-CCR7-(Effektor memory Th):

CD4+CD45RA-CCR7+(Central memory Th):

CD4+CD45RA+CCR7-(TEMRA Th):

Tanıda Radyolojik Bulgular:

PAAC gr:

Toraks BT/ HRCT:

Endoskopi:

Takip Sırasında Radyolojik Bulgular:

PAAC gr:

Toraks BT/ HRCT:

Endoskopi:

Genetik tanı : yapılmış:

yapılmamış:

Genetik tanı yapılmış ise:

Yöntem:

Sorumlu gen:

Genetik tanı tarihi:

Tedavi ve İzlem:

Önerilen tedavi:

IVIG/SCIG: İlk Doz:

İnfüzyon öncesi IgG: a) <500mg/dl

b) 500-800 mg/dl

c) 800-1000 mg/dl

d) >1000 mg/dl

Son Doz:

İnfüzyon öncesi IgG: a) <500mg/dl

b) 500-800 mg/dl

c) 800-1000 mg/dl

d) >1000 mg/dl

Antibiyotik profilaksisi: TMP-SMX prof:

Azitromisin prof:

Diğer:

Tedavisiz:

İzlem süresi:

Son kontrol tarihi:

Tedavi sonrasında yıllık enfeksiyon sayısı:

Tedavi sonrasında yıllık hastane yatışı:

İzlemde gelişen komplikasyonlar: