

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜN YETMEZLİKLERDEN SENDROMİK İMMÜN YETMEZLİKLERİN
KLİNİK VE LABORATUAR OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUSTAFA SAİT YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜN YETMEZLİKLERDEN SENDROMİK İMMÜN YETMEZLİKLERİN
KLİNİK VE LABORATUAR OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUSTAFA SAİT YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ŞÜKRÜ NAİL GÜNER

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam Sayın Doç.Dr. Şükrü Nail Güner'e,

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dursun Odabaş olmak üzere, Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan sevgili anneme, babama, ablama ve kardeşime,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Melike'ye ve varlığıyla hayatıma neşe katan oğlum Mehmet Sinan'a sonsuz teşekkür ederim.

Şubat, 2018

Dr. Mustafa Sait Yılmaz

ÖZET

İMMUN YETMEZLİKLERDEN SENDROMİK İMMUN YETMEZLİKLERİN KLİNİK VE LABORATUAR OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUSTAFA SAİT YILMAZ

UZMANLIK TEZİ, 2018

Sendromik özelliklere sahip hastalarda sıklıkla tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu görülür ancak iyi bilinen Down ve DiGeorge sendromları gibi bazı kromozomal patolojiler dışındaki diğer sendromik hastaların immünolojik özellikleri ve klinik gidişatları üzerine çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmada hastanemize başvuran tanımlanmış veya henüz tanı almamış sendromik özellikleri bulunan hastaların laboratuvar ve klinik parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006- Aralık 2016 arasında sendromik immün yetmezlik tanısı alan 77 vakanın dosyası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, şikayetlerinin başlangıç ve tanı yaşları, aile öyküsü, klinik özellikleri, enfeksiyon sıklıkları ve immünolojik verileri dosya kayıtlarından elde edilerek kaydedildi.

Toplam 77 hastanın 25'inde (%32,4), Di George 24'ünde (%31,1) Ataksi Telenjiyektazi, 5'inde (%6,4) Kabuki Make-Up Sendromu tanısı mevcuttu. Nijmegen Breakage ve ICF sendromu tanıli ikişer; Phelan Mcdermid, Cole Huges, Bloom, Wiscott Aldrich sendromu tanıli birer vaka belirlendi. Hastaların yaş ortancası 49 ay (4-208) idi. Hastaların 37'si (%48,1) kız, 40'ı (%51,9) erkekti ve ebeveynler arasındaki akrabalık oranı % 70,1 olarak belirlendi. Hastaların şikayetlerinin başlama ve tanı alma yaşı ortanca değerleri sırasıyla 10 ay (1-64) ve 36 ay (1-204) olarak belirlendi. Tanıda gecikme ortanca değeri 24 ay (1-186) olduğu saptandı.

Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü ve sendromik görünümü olan hastalarda immün yetersizliklerin ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastalıkların erken dönemde tanı almasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: İmmun yetmezlikler, sendromlar, genetik, tekrarlayan enfeksiyon, akrabalık, immünolojik değerlendirme,

ABSTRACT

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF SYNDROMIC IMMUNODEFICIENCIES

DR. MUSTAFA SAİT YILMAZ

SPECIALTY THESIS, 2018

Recurrent respiratory tract infections frequently occur in patients with syndromic features but very few is known about immunological features and clinical course of patients with syndromes other than some chromosomal pathologies such as Down and DiGeorge syndromes. In this study, it was aimed to evaluate laboratory and clinical parameters of the patients with diagnosed or not yet diagnosed syndromic features who admitted to our hospital.

Datas of 77 cases which were diagnosed with syndromic immunodeficiency between January 2006 and December 2016 in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Division of Pediatric Allergy and Immunology were included in the study. Patients' demographical characteristics, ages at the time complaints began and at the time of diagnosis, family histories, clinical features, frequencies of infections and immunological data were obtained from file records and then recorded.

Of a total of 77 patients; 25 (32.4%) had diagnosis of DiGeorge, 24 (31.1%) of Ataxia-Telangiectasia, 5 (6.4%) of Kabuki Make-Up Syndrome. Two cases for each of Nijmegen Breakage and ICF syndromes and one case for each of Phelan Mcdermid, Cole Huges, Bloom and Wiscott Aldrich syndromes were determined. Patient's median age was determined to be 49 months (4 -208). Of the patients; 37 (48.1%) were female and 40 (51.9%) were male and the ratio of consanguinity between parents was determined to be 70.1%. Median age values of patients' age at the time complaints began and at the time of diagnosis were determined to be 10 months (1-64) and 36 months (1-204), respectively. The median delay in diagnosis was determined to be 25 months (1-104).

More frequent consideration of immunodeficiencies in differential diagnosis in patients with a history of recurrent infections and syndromic appearance, and conduction of immunological evaluation in priority will allow early diagnosis of these diseases.

Keywords: Immunodeficiencies, syndromes, genetic, recurrent infection, consanguinity, immunological evaluation

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 İmmün Sistem Fonksiyonları	2
2.1.1 Doğal İmmun Sistem	3
2.1.2 Edinsel (Özgün) İmmun Sistem	3
2.1.3 İmmünoğloblinler	4
2.2 Klinik Bulgular	5
2.3 Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları	9
2.3.1 Wiskott Aldrich Sendromu (WAS)	10
2.3.2 DNA Tamir Defektleri	11
2.3.3 Di George Sendromu (DGS)	14
2.3.4 İmmün Osseoz displazi	16
2.3.5 Comel Netherton Sendromu	17
2.3.6 Kabuki Make-Up Sendromu	17
2.3.7 Phelan-McDermid Sendromu	17
2.4 Laboratuvar	17
2.5 Tedavi	20
2.5.1 İntravenöz İmmüoglobulin Tedavisi	21
2.5.2 Subkutan İmmüogloblin Tedavisi	22
2.5.3 Antibiyotik Profilaksisi	22

2.5.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN).....	22
2.5.5 Gen Tedavisi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Çalışma Şekli.....	25
3.2 İstatistiksel Analiz	26
3.3 Etik Kurul.....	27
4. BULGULAR	28
4.1 Genel Özellikler.....	28
4.2 Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri.....	28
4.3 Klinik ve Laboratuar Özellikleri	31
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1 Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	2
Tablo 2.2 İmmünolojik değerlendirme yapılması gereken durumlar.	6
Tablo 2.3 Sık enfeksiyona yol açan immün yetmezlik dışı nedenler.	7
Tablo 2.4 Primer immün yetmezlik düşündüren ek klinik özellikler	8
Tablo 2.5 Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları	9
Tablo 2.6 PİY ayırıcı tanısında başlıca tarama testleri.....	19
Tablo 2.7 İmmün yetmezliklerde tedavi yaklaşımı.	20
Tablo 2.8 İmmünglobulin tedavisi gereken primer immünyetmezlikler.	21
Tablo 2.9 Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılan primer immün yetmezlikler	23
Tablo 4.1 Hastaların doğum şekli ve doğum ağırlığı özellikleri ve bu özelliklerin hastalık gruplarına ait verileri.	29
Tablo 4.2 Hastaların tekrarlayan enfeksiyon özellikleri ve bu özelliklerin hastalık gruplarına ait verileri.....	30
Tablo 4.3 Hastaların hemogram düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.4 Hastaların immünglobulin düzeyleri ve yaşa, hastalık gruplarına göre düşük olan hasta yüzdeleri	32
Tablo 4.5 Hastaların periferik lenfosit alt gruplarının düzeyleri ve yaşa, hastalık gruplarına göre düşük olan hasta sayısı ve yüzdeleri	33
Tablo 4.6 Hastaların immünglobulin alt grup düzeyleri ve yaşa, hastalık gruplarına göre düşük olan hasta sayısı ve yüzdeleri	35
Tablo 4.7 Diğer sendromlar olarak adlandırılan gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 4.8 Diğer sendromlar olarak adlandırılan gruptaki hastaların laboratuvar özellikleri	37
Tablo 4.9 Hastaların immünoglobulin ve periferik lenfosit alt gruplarının başvuru anındaki verilerinin kontroldeki veriler ile karşılaştırılması	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

PİY : Primer immün yetmezlikler
XLA : X'e bağlı agammaglobulinemi
Ig : İmmüngloblin
MHC : Majör doku uygunluk kompleksi
ANS : Mutlak nötrofil sayısı
ALS : Mutlak lenfosit sayısı
CD : Yüzey farklılaşma antijeni
IRAK: İnterlökin-1 reseptör ilişkili kinaz
LAD : Lökosit adezyon defekti
DGS : Di George sendromu
WAS : Wiscott Aldrich sendromu
CHS : Chediak Higashi sendromu
A-T : Ataksi telenjektazi
ATLD: Ataksi telenjektazi benzeri hastalık
ALPS: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
NBS : Nijmegen Breakage sendromu
BS : Bloom sendromu
HIES : Hiper İmmüngloblin E sendromu
KMS : Kabuki Make-Up sendromu
PMS : Phelan McDermid sendromu
YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik
KİY :Kombine immün yetmezlik
AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik
XLP : X-linked lenfoproliferatif sendrom
ESID : Avrupa immün yetersizlik topluluğu
PAGID: Amerikan immün yetersizlik grubu

NBT : Nitroblue tetrazolium testi
CRP : C-reaktif protein
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli
IVIG : İntravenöz immünglobulin
 α FP :Alfa fetoprotein
VSD : Ventriküler septal defekt
dL : Desilitre
EOS : Eozinofil sayısı
ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı
g : Gram
Hgb : Hemoglobin
kg : Kilogram
L : Litre
mg : Milligram
mm : Milimetre
 mm^3 : Milimetre küp
Plt : Trombosit
u : Ünite
WBC : Beyaz küre sayısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin değişik bileşenlerinin gelişimi ve/veya fonksiyonlarında genetik bozukluklar sonucunda ortaya çıkan, klinik ve immünolojik olarak heterojen özellikler ve seyir gösteren bir grup hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde toplumda görülme sıklığı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Batılı ülkelerde X'e bağlı resesif geçişli PİY'ler yaygın olmasına karşın, ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda otozomal resesif geçişli formlar sık görülmektedir.

İmmün yanıtın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak, bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır. Nitekim, ilk primer immün yetmezlik hastalığı olan X'e bağlı hipogammaglobulineminin (Bruton hastalığı) tanımlandığı 1952'den bu yana 300'den fazla primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır.

PİY'e yönelik olarak toplumlarda artan farkındalık düzeyi, her yıl saptanan yeni gen defektleri ve mutasyonlar sayesinde PİY repertuarı hızla büyümekte ve tüm dünyada yaygın olduklarına dair veriler artmaktadır. İmmün defektlerin sıklığı hakkındaki oranlar dünyanın değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir.

Konjenital hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun vadede yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Yeni bulunan moleküller, yakın gelecekte yeni tedavi yöntemlerine ışık tutacaktır.

Akraba evliliği genetik hastalıkların epidemiyolojisini etkileyen önemli durumlardan biridir. Aynı tip hastalıklı genle karşılaşma riski ebeveyn akrabalığı olduğunda daha yüksek olacağından, özellikle ailesinde otozomal resesif geçişli hastalık bulunan bireylerin mutlak genetik danışmanlık almaları ve yakın akrabası ile evlenmiş olmaları durumunda riskli durumlar hakkında bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Bu çalışmada bölgemizdeki sendromik immün yetmezliklerin özelliklerinin araştırılması ve tekrarlayan enfeksiyonların altında yatabilecek immün yetmezliklerin taranmasının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İmmün yetersizlik; bağışıklık sisteminin bir ya da daha fazla hücre, hücre ligandı, sitokin, sitokin reseptörü ve hücre içi uyarı sistemleri için gerekli proteinlerin eksikliği ile meydana gelen, enfeksiyonlara eğilimi arttıran hastalıkları kapsar. 1952’de Bruton’un X’e bağlı agammaglobulinemiyi (XLA) tanımlamasından bugüne teknolojiadaki gelişmelere bağlı olarak 300’den fazla primer immün yetersizlik tanımlanmış; yaklaşık % 80’inde altta yatan moleküler bozukluk belirlenebilmiştir (Picard ve ark 2015, Aydoğmuş 2010).

Primer immün yetmezlikler doğumsal ve kalıtsal hastalıklar olup genellikle erken çocukluk döneminde semptom verir, morbidite ve mortaliteye yol açar. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, genetik danışma ve prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetersizliklerin ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastalıkların erken dönemde tanı almasını sağlayacaktır. Primer immün yetmezliklerin son yapılan ve en çok kabul gören sınıflaması 2015 yılında yapılmıştır ve Tablo 2.1’de görülmektedir (Picard ve ark 2015).

Tablo 2.1 Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması

-
1. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri
 2. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
 3. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
 4. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları
 5. Fagositik sistemin sayı ve işlev bozukluğu
 6. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
 7. Otoinflamatuar hastalıklar
 8. Kompleman eksiklikleri
 9. Fenokopiler
-

2.1 İmmün Sistem Fonksiyonları

İmmün sistem, dış etkenlerden vücudumuzu hücreler ve hücresel moleküller aracılığıyla iletişim kurarak, konağa ait olan ve olmayanı ayırt edebilme yeteneği ile korumaktadır. İmmün sistem öncelikle doğal immün yanıtı daha sonra etkene yönelik edinsel immün yanıtı oluşturur (Buckley 2016).

Çocuklarda antikor yanıtlarının gelişimi tamamlanmamıştır. Yenidoğan döneminden başlayarak hem hümmoral, hem de hücressel immünitede süregelen bir gelişme ve olgunlaşma söz konusudur. Genellikle IgA adolesan dönemde, IgM bir yaşında yetişkin düzeylerine ulaşmaktadır. IgG ise plasental geçiş nedeniyle doğumda anneyle aynı düzeydedir, yaşamın 4-6. aylarında düşer, sonra yaşla birlikte artarak 6 yaş civarında erişkin düzeyine ulaşır (Rich ve ark 2008).

2.1.1 Doğal İmmün Sistem

Spesifik olmayan ilk savunmayı temsil eder ve özgül olmayan yanıt özelliği taşırlar. Deri ve müköz membranların fiziksel bariyerleri, kan ve dokularda bulunan fagositik hücreler (makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler), akut faz proteinleri, sitokinler ve kompleman sistemi doğal immün sistemin başlıca elemanlarıdır. Bunlar yabancı ve zararlı olan maddeleri ayırma yapmadan, engelleyerek ya da elimine ederek organizmayı korurlar. Doğal immün yanıt ilk 0-4 saat içinde gelişir ve uzun süreli bir bağışıklık sağlamazlar. Hafızaları yoktur ve yabancı ile tekrar karşılaştıklarında aynı şiddette karşılık verirler. Yabancı antijenleri edinsel immün sistem elemanlarına tanıtım ve uyarı görevini gerçekleştirirler (Abbas 2014).

2.1.2 Edinsel (Özgün) İmmün Sistem

Edinsel immün sistem antijene spesifiktir ve hafıza oluşturma özelliği vardır. Ayrıca uzun süreli bağışıklık sağlar (antikor ve hafıza T hücreleri ile). Yabancı bir ajan ile karşılaşmada uyarılarak spesifik yanıt veren, aynı ajanla tekrar karşılaşmada hafızası olduğundan, tanıyıp daha kuvvetli yanıt veren bir sistemdir. Edinsel immüitenin başlıca elemanları T ve B lenfositleri, antikorlar ve sitokinlerdir (Abbas 2014).

2.1.2.1 T Lenfositler

T hücreleri timusta olgunlaşır, işlevsel özellik kazanır. Timus pozitif seçicilik ile MHC Ag'lerini tanıyan T hücre klonlarının çoğalmasını, olgunlaşmasını sağlarken, negatif seçicilik ile T hücrelerinin kendi vücut hücrelerini yok eden otoreaktif klonlarını yok eder ve çoğalmalarını önler. Böylece vücuda zarar verecek klonlar ortadan kalkarken diğer klonlar çoğalır (The Immun System in Health & Disease2005).

T ve B lenfositler yüzey membranlarındaki reseptörler ile tanınırlar. Bu reseptörlere karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Bu antikorlar floresan boyalarla işaretlenmekte ve akım sitometresi yöntemi ile sayılabilmektedir. Monoklonal antikorlarla saptanan bu yüzey antijenleri CD (farklılaşan antijen grupları) olarak adlandırılır. Timusta pre T hücreleri CD-2, CD-5, CD-7 taşıırken, olgun T lenfositleri CD4 ve CD8 olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Olgun T lenfositlerinin % 75'i helper (CD4) % 25'i sitotoksik (CD8) T hücreleridir. Bu hücreler postkapiller venül yoluyla dolaşıma geçerler (Chinen ve ark 2006).

2.1.2.2 B Lenfositler

B lenfositler dolaşımdaki lenfositlerin % 5-15'ini oluşturur. Sentezledikleri immünglobulinler yüzey membranlarında bulunur ve bu moleküller antijenler için özgün reseptör görevi görürler. B hücreleri MHC klas-2 antijenleri aracılığı ile T lenfositlerle etkileşirler. Periferik dolaşımdaki B lenfositlerin çoğunda IgM ve IgD bulunur. IgA taşıyan B lenfositler daha çok barsak mukozasındadır. B lenfositlerin belirteçleri olarak CD19, CD20, CD22 molekülleri kullanılmaktadır. Fetusta B lenfositler, kök hücrelerin ilk yapıldığı yer olan karaciğer ve dalakta gelişmeye başlar, kemik iliğinde olgunlaşmaya devam eder. Yüzeyinde IgM ve IgD bulunanlar olgun B lenfositleridir. Daha sonra B lenfositler antijenik uyarı sonrası plazma hücrelerine dönüşür ve immünglobulinleri (Ig) salgılar (Chinen ve ark 2006).

Antikor üretimi, makrofaj, Th-2 ve B lenfosit işbirliği ile gerçekleşir. B lenfositler çoğalır ve antikor sentezleyen plazma hücresine dönüşür. T hücresinden bağımsız antijenler (polisakkaridler) doğrudan B lenfositlerini uyarabilirler ancak bu yanıt daha zayıftır ve sadece Ig M üretimi ile sonuçlanır (izotip değişimi gerçekleşmez). En iyi antijenik özellik gösteren maddeler proteinlerdir. Proteinler, hem IgM hem IgG yapımını uyarır. Antijenle ilk karşılaşmadan 7-10 gün sonra IgM arkasından IgG üretilir. İkinci karşılaşmada 2-3 gün içinde çok daha yüksek titrelerde IgG üretilir ve etkisi uzun sürer (Behrman ve ark 2015).

2.1.3 İmmünogloblinler

B hücrelerinin ürünleri olan immünoglobulinler belirgin şekilde heterojen, neredeyse sınırsız antijen bağlama kapasiteli moleküllerdir. Her molekül ikişer ağır ve ikişer hafif zincir olmak üzere dört polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Ağır zincirlerden her biri yaklaşık olarak 50.000 Dalton ve hafif zincirlerden her biri yaklaşık olarak 23.000 Dalton molekül ağırlığındadır. Zincirler disülfid bağlarıyla birleşir ve Y konfigürasyonunda kalır. Y şekilli Ig molekülü değişken (V) ve sabit (C) bölgelerine sahiptir. C bölgesi için her Ig sınıfı için ayırıcı olan, nispeten sabit aminoasit dizilimine sahiptir (Abbas ve ark 2014).

Ig, antijen bağlayan Fab ve kristalize olabilen Fc parçalarından oluşur. Fab hafif zincir ve bir parça ağır zincirlerden oluşur ve Ig'nin V bölgesini içerir. Fc ise C bölgesinin çoğuna sahiptir ve bu bölge kompleman aktivasyonundan sorumludur. IgG, IgM, IgA, IgD, IgE' de sırası ile mü, gama, alfa, delta, epsilon ağır zincirleri bulunur. İnsandaki bu beş Ig sınıfında kappa ve lambda olmak üzere sadece iki tip hafif zincir bulunur. Böylece on farklı tip Ig molekülü oluşabilir (Carroll ve Fischer 1997).

2.2 Klinik

Primer immün yetmezliklerde ortak klinik bulgu enfeksiyonlara artmış duyarlılık ve "sık enfeksiyon geçirme" dir. Klasik olarak immün yetmezlikler, tekrarlayan, ağır ve tedaviye iyi yanıt vermeyen, komplikasyonların ortaya çıktığı ve ya atipik yerleşim gösteren mikroorganizma ile enfeksiyon öyküsü olan çocuklarda düşünülmelidir. Bunun yanında virulansı düşük mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, Serratia marcescens, Pneumocytis jiroveci, Burkholderia cephalica gibi) enfeksiyonlara duyarlılık da belirti olarak karşımıza çıkabilir. Erken tanı konamamış olgularda, canlı aşılarla fatal ve yaygın enfeksiyon gelişim de ilk klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir (Stray-Pedersen ve ark 2000,  zg r 2008).

Solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda ensık görülen ve ortalama yılda 4-9 kez oluşan enfeksiyonlardır. Yaşamın ilk 10 yılında normal immün sistemi olan bir çocukta, yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu, 2-3 yaşa kadar 6 otitis media ve yılda 2-4 gastroenterit atağı beklenebilir (Campi 2002).

Bu sayılar, kardeş veya kreşteki çocuklarla temas mevcutsa artış gösterir. İmmünolojik olarak normal çocukta solunum yolu enfeksiyonları genellikle hafiftir, yalnızca birkaç gün sürer, ayrıca  ocuk enfeksiyonlar arasında tamamen düzelir. Sıklığı artmış, süresi uzun, alışılmışın dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlar ve enfeksiyonun atipik yerleşimini her zaman immün yetmezlik için dikkat çekicidir. Bu nedenle, enfeksiyonların özelliklerinin ve belirtilerin baslangıç yaşının değerlendirilmesi çok aydınlatıcıdır. Ancak ağır fırsatçı bir enfeksiyon, BCG enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simpleks ensefaliti, menenjit, selülit ya da sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar durumunda tek enfeksiyonun varlığı bile immün yetmezlik d ş nd rebilir. İmmünolojik değerlendirme yapılması gereken durumlar Tablo 2,2'de gösterilmiştir (Aydoğm ş ve şiraneci 2010).

Bazı immün yetmezliklerde; IRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase4) eksikliği ve HSE (Herpes Simpleks Ensefaliti)'nde olduğu gibi enfeksiyonlar erken dönemde ortaya çıkıp spontan olarak düzelebilir ve relaps olmayabilir (Sancho-Shimizu ve ark 2007).

Tablo 2.2 İmmünolojik değerlendirme yapılması gereken durumlar

Enfeksiyonlar:

- **Sık enfeksiyon:** 8 kez / yıl Akut otitis media, 2 kez/yıl ciddi sinüzit, 2 kez/yıl pnömoni, menejit, selülit yada sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar
- **Enfeksiyonun tipi:** Yineleyen doku ya da organ abseleri, >1 yaş persiste eden oral ya da cilt mantarı, persistan diyare veya periodontit
- **Enfeksiyonun şiddeti:** Alışılmıştan daha ağır veya komplikasyonlu seyir
- **Enfeksiyonun süresi:** Uzun süren veya persiste eden
- **Tedaviye yanıt:** İki ay süreli antibiyotik tedavisine yantısızlık ve/veya IV antibiyotik gereksinimi
- **Enfeksiyöz ajanın tipi:** Fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon (P. carinii, mantar vb.)
- **Uygun kan ya da kan ürünü sonrası reaksiyon**
- **Canlı aşıları izleyen sistemik hastalık gelişimi**
- **Büyüme gelişme geriliği**
- **Gecikmiş yara iyileşmesi, göbeğin geç düşmesi**
- **Kronik akciğer hastalığı, bronşiektazi**
- **Primer immün yetersizlik veya erken çocukluk döneminde ölümlere dair aile öyküsü**
- **Anormal laboratuvar bulgusu:** Lenfopeni, nötropeni, trombositopeni, hipo/disgama globulinemi

Fizik muayenede immün yetersizlik düşündürecek bulgular:

- Yineleyen veya süreklilik gösteren ateş
- Büyüme geriliği, malnütrisyon
- Deri bulguları (mantar enf., dermatit, ağır egzema, yaygın sebore, teleenjektaziler, kanamaya eğilim, parsiyel albinizm)
- Lenfoid doku ve/veya tonsil yokluğu
- Lenfoid hiperplazi, hepatosplenomegali
- Kısa ekstremiteler ile giden cücelik, kıkırdaksaç hipoplazisi, artropati

İmmün yetmezlik açısından, enfeksiyonlar değerlendirilirken, yapısal anatomik defektler ve immün sistemle ilgili olmayan nedenlerin dışlanması önemlidir (Tablo 2.3). Eğer tek belirti, solunum yolu enfeksiyonu düşündüren tekrarlayan semptomlar ise allerjide düşünülmelidir (Buckley 2016).

Tablo 2.3 Sık enfeksiyona yol açan immün yetmezlik dışı nedenler

-
- Yabancı cisim
 - Atopi/astım
 - Gastroözofajiyal reflü
 - Anatomik defektler:
 - Osteomeatal kompleks obstrüksiyonu
 - Yarık damak
 - Velokardiyofasiyal sendrom
 - Ürogenital sistem anomalileri
 - Pasif sigara içimi ya da diğer iritanlara maruz kalma
 - Enfeksiyöz ajanlara maruz kalma:
 - Kalabalık ev ortamı/kreşe katılım
 - Aile bireylerinde strep./staf. kolonizasyonu
 - Aile bireylerinin hastane/bakım evi gibi yerlerde çalışması
 - Dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon
 - Kistik fibrozis
 - Alfa 1 antitripsin eksikliği
 - Primer Silier Diskinezi
-

İmmün yetmezliklerin tipi hakkında öyküde en iyi ipucu bulguların başlama yaşıdır. Hümorale immünyetmezlikler, anneden geçen antikorların korunması sebebiyle ortalama 6. aydan itibaren bulgu vermeye başlarken, hücresel veya kombine immün yetmezliklerde çocuk genellikle ilk 3ay içinde semptomatik (fagositer ve kompleman sistemindeki yenidoğan döneminden itibaren) olur. Sekonder immünyetmezlikler, altta yatan etmene bağlı olarak yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir (Javier ve ark 2000).

Büyüme geriliği ve malnutrisyon genellikle hücresel immün yetmezliklere veya kombine immün yetmezliklere eşlik eder. B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında, komplikasyon gelişmediyse gelişme geriliği pek beklenmez (Behrman ve ark 2015).

Geç iyileşen yaralar, derin dokularda apseler, katalaz pozitif mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar, periodontit ve oral kandidiazis birlikteliğinde de fagositer sistem defektleri olabileceği düşünülmelidir (Segal ve Holland 2000).

Deri tutulumu da çok önemlidir. T hücre defektlerinde mantar enfeksiyonları, ağır kombine immün yetmezlikte ise yaygın dermatit dikkat çekicidir. Wiskott-Aldrich ve HiperIgE sendromunda ağır egzema olabilir ve fagositer sistem defektlerinde fronkül ve apseler gelişir. Immün sistem regülasyon bozukluğu olan Chediak Higashi sendromu, Griscelli sendromu ve PAİD sendromu gibi immün yetmezliklerde ise tipik olarak parsiyel albinizm görülür (Bonilla ve Geha 2003).

Immün yetmezlikli hastalar ve ailelerinde, otoimmün hematolojik hastalıklar ve neoplazi insidansında artış olduğu unutulmamalıdır (Sandoval ve Swift 2003).

Primer immün yetmezlik düşündüren ek klinik özellikler Tablo 2.4’de gösterilmiştir (Behrman ve ark 2015).

Tablo 2.4 Primer immün yetmezlik düşündüren ek klinik özellikler

-
- Erken yaşlarda açıklanamayan enfeksiyonla kaybedilmiş kardeş hikayesi
 - Göbek kordonunun düşmesinin gecikmesi (>3hafta) → Lökosit Adezyon Defekti (LAD)
 - Yara iyileşmesinin iyi olmayışı → LAD
 - Kilo alamama, büyüme geriliği → özellikle T hücre yetmezlikleri
 - Hipokalsemik nöbetler→ Di George sendromu (anomalisi)
 - Egzema → Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)
 - Trombositopeni, küçük trombosit→WAS
 - Neonatal eritrodermi → Omenn sendromu, Graft versus host hastalığı (GVHD) (AKİY’li hastada maternal “engrafment” veyakan transfüzyonu sonucu)
 - Parsiyel albinizm → Chediak Higashi Sendromu (CHS), Griscelli Sendromu (gümüş rengi saç)
 - Fagositlerde dev granüller→CHS
 - İlerleyici serebellar ataksi → Ataksi-Telanjektazi
 - Otoimmün hastalıklar → Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), kompleman komponent eksiklikleri
 - Lenfadenopati, hepatosplenomegali → Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), kronik granülomatoz hastalık
 - Kaba yüz görünümü → Otozomal dominant veya sporadik Hiper IgE Sendromu
 - Kronik meningoensefalit → X’e bağlı agamaglobulinemi (XLA)
-

2.3 Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları

İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları grubunda her geçen gün yeni hastalıklar tanımlanmaktadır. Hastalar karakteristik fenotipik özellikleri veya laboratuvar bulguları ile sendromik immün yetmezlik tanısı almaktadırlar. Primer immün yetmezliklerin alt grubu olan diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları Tablo 2.5'te gösterilmiştir (Ming 2008, Picard ve ark 2015).

Tablo 2.5 Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları

1. Wiskott Aldrich Sendromu

2. DNA tamir bozuklukları

- a) Ataksi Telenjektazi
- b) Ataksi telenjektazi benzeri hastalık (ATLD)
- c) Nijmegen Breakage sendromu
- d) Bloom sendromu
- e) ICF sendomu
- f) PMS2 eksikliği

3. Timus eksikliği

- a) Di George Sendomu
- b) CHARGE Sendromu

4. İmmün-osseo-displazileri

- a) Kıkırdak saç hipoplazisi
- b) Schimke Sendromu

5. Comel-Netherton sendomu

6. Hiper IGE sendromu

- a) Otozomal dominant HIES
- b) Otozomal resesif HIES
- c) TYK2 eksikliği
- d) DOCK8 eksikliği

7. Kronik mukokutanöz candidiasis

8. İmmün yetersizlikle seyreden hepatik-veno-oklüzif hastalık (VODI)

9. Diskeratozis Kongenita

2.3.1 Wiskott Aldrich Sendromu (WAS)

WAS küçük trombositlerle birlikte trombositopeni, egzema, hücrel ve humoral immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve hematolojik malignitelere artmış risk ile karakterize, X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir immün yetmezliktir. Hastalık Xp11.23'de lokalize WASP (Wiskott–Aldrich Sendrom Proteini) gen mutasyonu nedeni ile oluşur (Yeganeh ve ark 2008).

Hastalık 10.000 ile 100.000 canlı doğumda bir görülür. Klasik WAS, trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Ancak bu klasik üç bulgu tanıda olguların yalnız % 30'unda görülmektedir (Yapıcı ve Kılıç 2008).

Klasik WAS olgularında prognoz kötüdür. Ölüm nedenleri arasında enfeksiyonlar % 44 ile birinci sırada yer alırken, malignite gelişimi % 26, kanama ise olguların %23'ünde ölüm nedeni olmuştur (Orange ve ark 2004).

Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Amerikan İmmün yetersizlik grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Grimbacher 2014).

Kesin

Erkek hastada konjenital trombositopeni (trombosit sayısının 70.000/mm³'den az olması), küçük plateletler ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması

- 1) WASP geninde mutasyon
- 2) Lenfositlerin northern blot analizinde WASP mRNA'sının yokluğu
- 3) Lenfositlerde WASP proteininin yokluğu
- 4) Anne tarafından kuzenler, dayılar veya yeğenlerde trombositopeni ve küçük plateletler.

Kuvvetle Olası

Erkek hastada konjenital trombositopeni (trombosit sayısının 70.000/mm³'den az olması), küçük plateletler ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması

- 1) Ekzema
- 2) Polisakkarid antijenlere karşı anormal antikor yanıtı
- 3) Tekrarlayan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar
- 4) Otoimmün hastalıklar
- 5) Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü

Olası

Erkek hastada trombositopeni (trombosit sayısının 70.000/mm³'den az olması), küçük plateletler; ya da trombositopeni nedeniyle splenektomi yapılan erkek hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması :

- 1) Ekzema
- 2) Polisakkarid antijenlere karşı anormal antikor yanıtı
- 3) Tekrarlayan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar
- 4) Otoimmün hastalıklar
- 5) Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü

WAS'lı olgularda kök hücre transplantasyonu veya gen tedavisi kür sağlayan tek tedavi yöntemidir. Sekonder enfeksiyonlara karşı profilaktik antimikrobiyal tedavinin gelişmesi ve profilaktik IVIG tedavisi beklenen yaşam süresini uzatmaktadır (Yapıcı ve Kılıç 2008).

2.3.2 DNA Tamir Defektleri

a. Ataksi Telenjiektazi:

Ataksi-Telenjiektazi (A-T); ilerleyici serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiektaziler, humoral ve hücrel immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize, nadir görülen ve OR geçiş gösteren bir multisistem hastalığıdır (van OS ve ark 2017).

Dünya genelinde görülme sıklığı 40000-100000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Sorumlu mutant gen (ATM), 11. kromozomun uzun kolunda (11q22-23) haritalanmış ve klonlanmış, fosfatidil inositol-3-kinaz benzeri proteinini kodlayan ve DNA onarımında önemli rolü olduğu düşünülen bir genidir. Oluşan DNA hasarı, DNA'ya bağımlı bir gen ürünü olan protein kinazın oluşamaması sonucu tamir edilemez ve kontrolsüz hücre çoğalmasına eğilime neden olur (Rothblum-Oviatt ve ark 2016).

A-T'de ilk bulgu, çocuğun yürümeye başlamasıyla fark edilen serebellar ataksidir. Nadiren ataksinin ortaya çıkışı 4-5 yaşa kadar gecikebilir. İlerleyici özellik gösterir ve olguların çoğu 10 yaş civarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler. A-T'de ataksi dışında intensiyonel tremor, segmental myoklonus, okulomotor apraksi, parmakların progresif distonisi, nistagmus gibi nörolojik bulgular da görülebilir (Perlman ve ark 2003).

Alfa fetoprotein (α FP) düzeyi olguların % 95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal α FP düzeylerine sahip A-T olguları da gösterilmiştir. Prognoz kötüdür. Hastalar enfeksiyon veya malignite ile kaybedilir (Rothblum-Oviatt ve ark 2016).

Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Amerikan İmmün yetersizlik grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Grimbacher 2014).

Kesin

Kültür hücrelerinde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış veya ilerleyici serebellar ataksisi olan erkek veya kız hastada ATM geninin her iki allelini etkisiz kılan mutasyonların gösterilmesi.

Kuvvetle Olası

İlerleyici serebellar ataksisi olan erkek veya kız hastada aşağıdaki dört bulgudan en az üçünün varlığı:

1. Gözde veya yüzde telanjiektaziler
2. Serum IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD düşük olması
3. Alfa fetoprotein düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD yüksek olması
4. Kültür hücrelerinde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış

Olası

İlerleyici serebellar ataksisi olan erkek veya kız hastada aşağıdaki dört bulgudan en az birinin varlığı:

1. Gözde veya yüzde telanjiektaziler
2. Serum IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD düşük olması
3. Alfa fetoprotein düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD yüksek olması
4. Kültür hücrelerinde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış

Ayrıncı Tanı

Nijmegen breakage Sendromu

Bloom Sendromu

b. Nijmegen Breakage Sendromu

Nijmegen Breakage sendromunun (NBS) önemli özellikleri genellikle mental retardasyonun eşlik etmediği mikrosefali (% 99.7), alının geride olduğu tipik yüz görünümü, yüzün orta kısmında belirginlik, mandibulada gerilik, uzun burun ve uzun filtrumdur (Chrzanowska ve ark 2012).

NBS OR geçişli birkromozomal instabilite sendromudur. NBS geni 8q21'de lokalize edilmiş ve nibrin ya da NBS1 olarak adlandırılan proteini kodladığı gösterilmiştir. Diğer eşlik edebilecek önemli özellikleri arasında café au lait lekeleri, vitiligo, klinodaktili ve sindaktili vardır. Tüm NBS hastalarında kromozomal instabilite, X-ray aşırı duyarlılığı ve malignensi riskinde artma görülür. Hastaların % 50'sinden fazlasında 18 yaşından önce T veya B hücre

kaynaklı lenfoma gelişir. Birçok hastada antikor eksikliği ile ilişkili olarak tekrarlayan bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonları görülür (Chrzanowska ve ark 2012).

Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Amerikan İmmün yetersizlik grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Grimbacher 2014).

Kesin

Kromozom 8q21 üzerinde bulunan NBS-1 geninin iki allelinde defekt saptanan erkek veya kız hastada mikrosefali veya radyasyonla indülenen kromozom kırıklarında artma olması

Kuvvetle Olası

Erkek veya kız hastada aşağıdaki 5 bulgudan 3'ünün bulunması:

1. Mikrosefali
2. Tipik yüz görünümü
3. Lenfoma, lösemi
4. Serum IgG ve IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD altında olması
5. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenmiş kromozom kırıklarında artma

Olası

Erkek veya kız hastada aşağıdaki 5 bulgudan en az 1'inin bulunması:

1. Mikrosefali
2. Tipik yüz görünümü
3. Lenfoma, lösemi
4. Serum IgG ve IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD altında olması
5. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenmiş kromozom kırıklarında artma

c. Bloom Sendromu:

Düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, güneş ışığına duyarlılık, iyi belirlenmiş hiper ve hipopigment deri lezyonları, malar hipoplazi, yüzde telanjiektazi ile karakterize 11q23'da haritalanmış nadir görülen OR geçişli kromozomal instabilite sendromudur. Erken çocukluk döneminde diyabet gelişebilir. Aşkenazi yahudilerinde artan sıklıkta bildirilmiştir. Lösemi ve lenfoma riski çok artmıştır ve genellikle de ölümün en sık nedenidirler. Hem hümmoral hem de hüresel immün yetmezlik bulunabilir ve uzamış düşük IgM seviyeleri bildirilmiştir. IgM⁺ B hücreleri normal sayılardadır, IgM salgılanması için B hücre maturasyonunda defekt görülür (Cunniff ve ark 2016).

Bloom sendromu için klinik tanı kriteri mevcut değildir. Tanı klinik olarak şüphelendiren bulguların varlığı ve hastanın fenotipi değerlendirilerek konulur. Sitogenetik

olarak tanı doğrulaması BLM geninde bialelik mutasyonların tesbiti ile yapılır (Cunniff ve ark 2016).

d. ICF Sendromu

‘İmmünodeficiency, Centromeric region instability, Facial anomalies’ (ICF) sendromu, değişken düzeyde immün yetmezlik, fasial dismorfizm, büyüme geriliği ile 1. 9 ve 16. kromozomları içeren kromozomal instabilite ve sentromerik dekonduksiyon ile karakterize OR geçiş gösteren nadir görülen bir sendromdur (Yeganeh ve ark 2008).

Oküler hipertelorizm, basık burun kökü, epikantal katlantı ve düşük yerleşimli kulak bulguları olan karakteristik yüz görünümü mevcuttur. ICF sendromlu hastalarda mental retardasyon sıklıkla görülmektedir (Ming ve Stiehm 2008).

En az iki immünoglobulin izotipinin eksik olması veya önemli oranda azalması görülmektedir. ICF sendromunda hipoglobülinemi veya agamaglobülinemi nedeniyle tekrarlayan, sıklıkla fatal seyreden respiratuar, kutanöz ve gastrointestinal enfeksiyonlar görülmektedir (Thijssen ve ark 2015).

ICF sendromunda klastojenik ajanlara hipersensitivite olmaması ile diğer kromozom instabilite sendromlarından ayrılırlar. Mutasyonların yerine göre 4 farklı ICF tipi tanımlanmıştır. Tip 1 ICF sendromunda DNMT3B geninde, Tip 2’de ZBTB24 geninde Tip 3’de CDCA7 geninde ve Tip 4’de HELSS geninde mutasyon görüldüğü saptanmıştır (Thijssen ve ark 2015).

2.3.3 Di George Sendromu (DGS)

DGS ilk kez 1965’te Di George tarafından timus ve paratiroid bezlerin yokluğu ile giden bir sendrom olarak tanımlanmış, 1979’da Conley ve arkadaşları fasyal dismorfizm ve kardiyak defektleri sendroma eklemişlerdir. İlerleyen yıllarda sitogenetik ve moleküler çalışmalar olguların % 90’ında 22q11 delesyonunun olduğunu göstermiştir. 10p13 delesyonu ise olguların % 10’undan daha azında saptanmaktadır. Hastalığın OD geçiş gösterdiği düşünülmektedir. Sıklığı yaklaşık 4000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (Haskoğlu ve İkinciogulları 2014).

DGS ile benzer fenotipik özellikler gösteren velokardiyofasial sendrom (VCFS) ve kono-trunkal anomali yüz sendromlarında (CTAFS) da aynı delesyonun gösterilmesi, bu 3 klinik tablonun, aynı hastalığın fenotipik varyantlarını oluşturduğunu göstermiş ve bu hastalık 22q11 delesyon sendromu olarak adlandırılmıştır (Kılıç ve Aydoğdu 2004).

Klinik bulgular olgudan olguya, hatta aynı aile içerisinde bile değişkenlik gösterir. Olguların çoğunda timik hipoplaziye bağlı T hücre sayıları düşüktür. Olguların % 1'inden oluşan ve T hücre sayısının çok düşük, fonksiyonunun bozuk olduğu grup komplet DGS, Thücre sayısının düşük ancak fonksiyonların normal olduğu grup ise kısmi DGS olarak sınıflandırılmaktadır. Kısmi DGS'li hastalarda anormal lokalizasyonlu veya küçük hacimli bir timus vardır (Morsheimer ve ark 2017).

B hücre sayısı normal veya artmış bulunur. T hücre yetmezliğinin sonucu olarak bu olgularda viral enfeksiyonların ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların sayısı artmıştır. DGS'de otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır (Kılıç ve Aydoğdu 2004).

Olguların % 17-66'sında görülen hipokalsemi sıklıkla yenidoğan döneminde semptom verir ve genellikle hayatın ilk yılı içerisinde düzelir. Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, VSD, trunkus arteriosus sıklıkla saptanan kardiyak anomalilerdir (Fomin ve ark 2010).

Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Amerikan İmmün yetersizlik grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Grimbacher 2014).

Parsiyel Di George Sendromu

Kesin

Yaşamın ilk 3 yılında $CD3^+$ T hücrelerde azalma ($< 500/mm^3$) ile birlikte aşağıdaki kriterlerin enaz birinin olması:

1. Konotrunkal kardiyak defekt ve hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
2. Konotrunkal kardiyak anomaliler ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması
3. Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması
4. Konotrunkal kardiyak defect, hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması

Kuvvetle Olası

Yaşamın ilk 3 yılında $CD3^+$ T hücrelerde azalma ($< 1500/mm^3$) ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması

Olası

Yaşamın ilk 3 yılında $CD3^+$ T hücrelerde azalma ($< 1500/mm^3$) ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

1. Kardiyak defekt
2. Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
3. Dismorfik yüz görünümü ya da damak anomalileri

Komplet Di George Sendromu

Kesin

CD3⁺ T hücrelerin azalması veya tamamen yokluğu (<50/mm³) ve aşağıdaki kriterlerin tümü:

1. Timusa göç eden hücrelerin 50'den az olmasıyla kanıtlanmış atimi (CD3⁺CD45RA⁺CD62L⁺ hücre/mm³) ve/veya TREC<100/100000 T hücre
2. Hipoparatiroidi hypoparathyreosis
3. Kalp defektleri

Kardiyak anomaliler için cerrahi öncesi ekokardiyografik değerlendirme, anjiyografi ve MRG ile ek damarsalanomali, bronş basısı araştırılıp cerrahi planı yapılmalıdır. Hipokalsemi tedavisi için kalsiyum ve vitamin D desteği gereklidir. Ancak birçok hasta kalsiyum desteğine ihtiyaç duymaz. İmmün sistemin rekonstitüsyonunu sağlayabilmek için yapılan; kemik iliği, periferik kan ve timus nakli ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (Haskoğlu ve İkinioğulları 2014).

2.3.4 İmmün Osseoz displazi

İmmün ve iskelet sisteminde kombine anomalilerle karakterize bir grup heterojen bozukluklardır. Sıklıkla gövdeden daha çok ekstremiteleri etkiler. Bu bozukluklar iskelet anomalileri nedeni ile doğumda belirgindir (Ming ve ark 2003).

a. Kıkırdak Saç Hipoplazisi: İlk kez 1965 yılında Mc Kusick tarafından tanımlanmıştır. Orantısız boy kısalığı, metafizel displazi, saç değişiklikleri ve immün sistemde değişik derecede bozuklukla karakterize, OR geçişli bir hastalıktır. RMRP gen mutasyonu sonucu gelişmektedir (Notarengelo 2010, Ming ve ark 2003).

b. Schimke Sendromu: OR geçiş gösteren spondiloepifizyal displazi, intrauterin büyüme geriliği, nefropati ve lenfopeni ile karakterize multisistemik bir bozukluktur. Bazı vakalarda hipotroidi, kemik iliği yetmezliği, erken başlangıçlı serebral iskemik ataklar ve migren tipi baş ağrıları bulunabilir. SMARCAL1 gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (Yeganeh ve ark 2008).

2.3.5 Comel Netherton Sendromu

Netherton sendromu olarak ta bilinen bu hastalık deri, saç ve immün sistemde bozukluk ile karakterize, OR geçişli nadir görülen bir sendromdur. Konjenital liktiyozis, trikoreksis invaginata (bambu saç) ve egzemaya benzer döküntü, atopik dermatit, angioödem,

ürtiker, serum IgE yüksekliği ve hipereozinofili gibi atopi ile karakterizedir. SPINK 5 adlı serin proteaz inhibitörünü kodlayan gende mutasyon saptanmıştır (Ming ve ark 2003).

2.3.6 Kabuki Make-Up Sendromu

Kabuki Make-Up Sendromu (KMS) multipl konjenital anomaliler ve mental retardasyonla seyreden, nedeni bilinmeyen bir sendromdur. Sendromun yüz görünümü geleneksel Japon tiyatro sanatı olan Kabuki aktörlerinin makyajlarına benzediği için bu ismi almıştır. Kalıtım şekli tam bilinmeyen sendroma otozomal dominant bir mutasyonun neden olduğu düşünülmektedir (Niikawa ve ark 1988).

Hastaların yaklaşık % 60'ında sık enfeksiyon görülmektedir. IgG düşüklüğü ve IgA seviyesinin çok düşük olarak görüldüğü hipogammaglobinemili hastalar bildirilmiştir. Otoimmün hemolitik anemi ve idiopatik trombositopenik purpuranın görüldüğü bildirilmiştir ve bunun da alt da yatan immün disfonksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Ming ve ark 2003).

2.3.7 Phelan-McDermid Sendromu

Phelan-McDermid sendromu olarak da bilinen 22q13.3 delesyon sendromu, global gelişme geriliği, gecikmiş ve gelişmemiş konuşma, jenaralize hipotoni ve minör fiziksel anomaliler ile karakterizedir. Delesyon tipik olarak 22q13.3'ün terminal bandını içermekte ve ailesel veya denovo translokasyon ile ilişkilidir (Phelan ve McDermid 2011)

2.4 Laboratuvar

İmmün yetmezlik düşünülen çocuklarda öncelikle yapılması gereken testler tam kan sayımı ve periferik yaymadır (Behrman ve ark 2015).

Tam kan sayımında ilk değerlendirilecek olan formül lökosit. Yenidoğandöneminden itibaren aya ve yaşlara göre total lenfosit sayısı ve formül lökosit değerlerinin normalleri kontrol edilmelidir (Bonilla ve ark 2005).

Örneğin, bir yaş altında en az 3000/mm³ lenfosit sayısı olmalıdır. Bir yaş üstünde lenfopeni sınırı ise 1500/mm³'tür. Bu basit ve çoğu yerde yapılabilen tetkiklerin dikkatli değerlendirilmeleri ile hem olası immün yetmezliklerin erken dönemde tanı alması hem de hastalara gereksiz tetkik yapılmaması sağlanmış olur (Behrman ve ark 2015).

Süt çocukluğu döneminde süregelen lenfopeni saptanması T hücre yetmezliğini düşündürür; normal ya da yüksek değerler ise primer immün yetmezlik olasılığını tam olarak dışlamasa da hücrel immün yetmezlikten uzaklaştırır (Stray-Pedersen ve ark 2000).

Nötrofil sayısı da fagositer sistemle ilgili bilgi verebilir. Normal nötrofil sayısı, konjenital ve edinilmiş nötropenilerin dışlanmasını sağlar (Farhoudi ve ark 2005).

LAD, enfeksiyon olmadığı dönemler de dahil olmak üzere devamlı nötrofil yüksekliği ile seyrettiğinden nötrofil değerleri normal saptandığında LAD ekarte edilmiş olur (Bonilla ve ark 2005). Nötropeni varsa sıklık olup olmadığını saptamak üzere 6 hafta süre ile haftada iki kez nötrofil sayımı yaparak nötrofil sayısı monitorize edilebilir. Kemik iliğinde myeloid serinin değerlendirilmesi nötropeni nedeni hakkında bilgi verebilir (Özgür 2008). Normal trombosit sayısı ve hacmi Wiskott Aldrich sendromunu ekarte ettirir (Campi 2002).

Ig düzeyleri B hücre yetmezliklerinin çoğunda tanı koydurucudur. Hastada IgA, IgG, IgM düşükse X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA), YDİY veya protein sentezinde sorun olan veya kaybettiren sistemik bir hastalık (siroz, nefrotik sendrom, malnutrisyon) düşünülmelidir (Notarangelo 2010).

İmmünglobulin düzeylerinde belirgin düşüklük saptandığında B hücre sayısının yanında T hücre yetmezliği olup olmadığını değerlendirmek amacıyla T ve B hücre mutlak sayı, oranları ve fonksiyonlarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (Notarangelo 2010, Campi 2002).

Lenfosit altgruplarının immünoloji laboratuvarı ve immünologları olan merkezlerde değerlendirilmesi daha uygundur. En çok kullanılan lenfosit "marker"ları CD3⁺; Tlenfosit, CD3⁺/CD4⁺; yardımcı T lenfosit, CD3⁺/CD8⁺; sitotoksik T lenfosit, CD3⁺/HLA-DR⁺; aktive T lenfosit, CD19⁺ veya CD20⁺ ; B lenfosit ve CD16 ve/veya CD56⁺; NK hücrelerdir (Madkaikar ve ark 2013).

Hastada özellikle T hücre yetmezliğini düşündüren özellikler ön planda ise erken dönemde ileri tetkikler için immünoloji bölümü olan bir merkeze refere edilmelidir. Özellikle cilt, mukoz membranlar, akciğer, karaciğer gibi iç organlar ve kemiklerde başlıca ağır veya tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden fagositer sistem hastalıklarında, bu sisteme yönelik defektleri saptamak üzere nötrofil sayısı dışında NBT, IgE düzeyleri çalışılmalıdır. Beyaz küre sayısı inatçı olarak yüksek bulunan hastalarda LAD yönünden CD11/CD18/CD155 ve kemotaksis çalışılmalıdır (Aydoğmuş ve Şiraneci 2010, Notarengelo 2010). Hangi immün sistem komponentin defektif olduğunu değerlendirilebilmek için yapılması gereken tarama ve daha ileri testler Tablo 2.7'de belirtilmiştir.

Tablo 2.6 PİY ayırıcı tanısında başlıca tarama testleri

1. B hücre yetmezliği:

- a- Serum IgA, G, M ve E düzeyleri
- b- İzohemaglutinin titresi (12 aydan sonra bilgi verir)
- c- Spesifik antikor yapımı

2. T hücre yetmezliği:

- a- Total lenfosit sayısı
- b- Serum IgA, G, M ve E düzeyleri
- c- T ve B lenfosit sayısı
- d- HIV antikor
- e- Toraks filmi ile timus boyutu değerlendirmesi

3. Fagositer sistem hastalıkları:

- a- Total notrofil sayısı
- b- Beyaz küre morfolojisi (dev granül, iki loblu nükleus gibi)
- c- Serum IgE düzeyi
- d- Hastanın görüldüğü merkezde bakılabiliyorsa NBT testi

4. Kompleman eksiklikleri:

- a- CH50 (komplemanın total hemolitik aktivitesi-klasik yol) ve AH50
- b- C3 ve C4 düzeyleri

Aslında tüm immün yetmezliklerde spesifik genetik analiz kesin tanı, genetik danışma ve prenatal tanı için gereklidir. Bunların dışında hastanın klinik özelliklerine göre seçilecek, yeni tarif edilen spesifik immün yetmezlikler yönünden spesifik testler (MSMD için hücre yüzeyinde IL-12R β 1, IFN γ R1 ekspresyonunun flow sitometrik yöntemle değerlendirilmesi) yapılmalıdır. Özellikle bir veya bir grup organizmaya yatkınlıkla giden yeni immün yetmezliklerle ilgili elde edilen bilgiler nadir görülen hastalıklar olarak bilinen primer immün yetmezliklerin aslında nadir hastalıklar olmadığına işaret etmektedir (Casanova ve Abel 2007).

Yalnızca bir veya bir grup mikroorganizma yayatkınlık gösteren hastaların saptanması yeni defektlerin tanımlanmasını, spesifik mikroorganizmalarla ilgili mekanizma ve moleküllerin ortaya çıkarılmasını kolaylaştırmaktadır. Zamanla immün mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça immün yetmezliklerin tanısı için yeni laboratuvar testleri gelişecek ve bu

hastalıklarla ilgili klinik fenotiplerin tanımlanması mümkün olacaktır (Madkaikar ve ark 2013)

2.5 Tedavi

İmmün yetmezliklerin tedavisi esas olarak; altta yatan hastalıkların tedavisi, immün sistemin desteklenmesi ve enfeksiyonların tedavisi kapsamlarında değerlendirilir. Güncel tedavi yaklaşımı Tablo 2.7’de gösterilmiştir (Campi 2002, Ochs ve Petroni 2017).

Tablo 2.7 İmmün yetmezliklerde tedavi yaklaşımı

Destekleyici Tedavi	Kesin Tedavi
Hücreyel İY	
- İmmünglobulin replasman tedavisi	-KHN
-Antibiyotik profilaksisi	-Gen tedavisi
-Antifungal profilaksi	
-Enfeksiyonların uygun ajanlarla tedavisi	
-Enfeksiyonların hastaneye yatırılarak tedavisi	
-Canlı aşılardan kaçınılması	
Hümmoral İY	
-İmmünglobulin replasman tedavisi	-Gen tedavisi
-Antibiyotik profilaksisi	
-İşitmenin değerlendirilmesi	
-Pulmoner durum ve fonksiyonun değerlendirilmesi	
-Korbiditeler için yakından izlenmesi	
Doğal İY, Fagositler, Kompleman ve Diğer İY	
-Antibiyotik profilaksisi	-KHN
-Antifungal profilaksisi	-Gen tedavisi
-Sitokin replasmanı (IFN gamma)	
-Aşılar(ör.meningokok)	
-Bazı endikasyonlarda immünglobulin replasman tedavisi	

2.5.1 İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi

Standart intravenöz immünglobulin (IVIG) preparatları yaklaşık olarak 10000-60000 donör plazmasından elde edilmektedir. Çok sayıda donörden hazırlanması nedeniyle

donörlerin doğal enfeksiyon ve immünizasyon ile oluşmuş çok çeşitli tipteki antikorlarını içerirler. Kullanımda olan IVIG preparatları, IgA ve IgG subgrupları yönünden aralarında minör farklılıklar içerirler. Ticari bir IVIG preparatı % 95 ve üzeri IgG, % 2.5'den az IgA ve IgM içerir. IgG subgrupları ise donör havuzunun içeriğine göre; IgG1 % 55-70, IgG2 % 30-38, IgG3 % 0-6, IgG4 % 0.7-2.6 şeklinde değişen oranlarda bulunur. Pürifiye immünglobulin glukoz, maltoz, glisin, sukroz, mannitol veya albumin ile stabilize edilir. IVIG'in ortalama yarı ömrü üç haftadır (Berger 2008).

Üç haftada bir 400-600 mg/kg/gün dozda IVIG tedavisi ile pulmoner fonksiyonların düzeldiği ve bronşektazinin önlendiği gösterilmiştir. IVIG tedavisi planlanırken tedavi bireyselleştirilmeli ve serum IgG düzeylerine göre ayarlama yapılmalıdır. Tedavi boyunca serum IgG düzeyleri 4-6 g/L ya da daha yüksek seviyede olacak şekilde sürdürülmelidir (Sriaroon ve Ballow 2015).

Tablo 2.8 Immünglobulin tedavisi gereken primer immünyetmezlikler

Antikor eksiklikleri:

- Konjenital agamaglobulinemiler (X-linked ve otozomal resesifler)
- Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)
- Hiper-IgM ile giden immün yetmezlikler (HIGM)
- Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (bazı hastalarda)
- IgG alt grup eksikliği + IgA eksikliği (bazı hastalarda)
- Ig leri normal olan özgül antikor eksikliği

Kombine yetmezlikler:

- Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) (tüm tipleri)
 - WAS
 - Ataksi-telenjiektazi
 - Kısa ekstremiteli cücelik
 - X-linked lenfoproliferatif sendrom (XLP)
-

2.5.2 Subkutan İmmüngloblin Tedavisi

İmmün yetersizlikli hastada intravenöz infüzyona alternatif olarak immünglobülin, Subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilmektedir. İmmün yetersizliği olan hastaya % 10-16'lık immünglobülin 0.05-0.20 ml/kg/saatte, yavaş, subkutan enjeksiyon şeklinde önerilmektedir. Rutin idame dozu 100 mg/kg/haftadır (Gardulf 2007).

En çok kullanılan uygulama infüzyon pompasıyla yaklaşık iki saatte verilmesi şeklindedir. Bir uygulama sırasında aynı anda birden çok bölgeye ilaç verilebilir. Deri altı IgG uygulamasının bir başka alternatifi pompa kullanmaksızın kelebek iğne ile deri altı hızlı gönderilmesidir (Shapiro 2010).

Deri altı IgG tedavisinin avantajları yan etkilerinin az olması/emniyeti, damaryoluna gereksinim olmaması, evde kullanım kolaylığı, daha kararlı serum IgG düzeyleri ve enfeksiyonlara karşı etkin koruma olarak özetlenebilir (Gardulf 2007).

2.5.3 Antibiyotik Profilaksisi

İmmün yetmezliği olan hastalarda en önemli enfeksiyon lokalizasyonları üst ve alt solunum yollarıdır. Bu nedenle bu hastalarda sıklıkla tekrarlayan ve rutin tedavilere cevap vermeyen otitis media ve pnömoni gibi klinik bulgulara rastlanır. Bu vakalarda enfeksiyon tablosu geliştikten sonra uygun anti-mikrobiyal ajanı yeterli dozda ve uygun süre kullanmak gereklidir. Ancak immün yetersizliği olan hastalarda bu tabloların oluşmasını engellemek için birçok hastaya kemoprofilaksi verilebilmektedir. Antibakteriyel profilaksi için trimetoprim-sulfametaksazol, azitromisin, amoksisilin gibi ajanlar kullanılırken antifungal profilaksi için itrakanazol önerilmektedir. Wiscott aldrich sendromu, hiper immünogloblin E sendromu, WHIM sendromu ve Di George sendromunda 5 mg/kg/gün trimetoprim-sulfametaksazol profilaktik olarak önerilmektedir (Kuruvilla ve Morena 2013).

2.5.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN)

HKHN 50 yılı YAKIN bir süredir birçok hastalıkta yaşam kurtarıcı bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde HKHN yapılan hastaların çoğunu edinsel hastalıklar olan lösemi, lenfoma ve aplastik anemi oluştursa da, ilk HKHN 1968'de AKİY ve WAS'lı iki çocuğa başarılı bir şekilde uygulanmıştır ve HKHN sonrası ilk uzun süreli yaşam AKİY'li hastalarda sağlanmıştır (Bach ve ark 1968, Gatti ve ark 1968). Allojenik HKHN'nin bu iki hastanın immün sisteminde tam bir rekonstitüsyon sağlaması, PİY hastaları için büyük bir umut kaynağı olmuştur. Günümüzde HKHN, PİY'lerin önemli bir kısmının tek küratif tedavisidir. Tam uygun kardeş donör varlığında, HKHN ile AKİY hastalarında % 90'a kadar yaşam şansı elde edilebilmektedir. Aynı şekilde AKİY dışı immün yetmezliklerde de HKHN ile % 79'a kadar 3 yıllık yaşam sağlamaktadır (Worth ve ark 2013).

1980'lerin başından itibaren donörlerden alınan kemik iliğinin olgun T lenfositlerden temizlenmesi (deplezyon) metodlarının geliştirilmesi, daha sonra da periferik kandan kök hücre elde edilmeye başlanmasıyla HLA haplo-identik ve akraba olmayan HLA identik donörlerden kök hücre izole edilip HKHN yapılabilmektedir. Ayrıca HLA uygun kordon kanı da kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir (Gennery ve ark 2010). HKHN yapılan yapılan primer immün yetmezlikler Tablo 2.9' da gösterilmiştir (Roifman ve ark 2010).

Tablo 2.9 Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılan primer immün yetmezlikler

-Ağırkombine immün yetmezliklerin tümü
-Wiskott-Aldrich sendromu
-X-linked hiper IgM sendromu
-Kronik granulomatoz hastalık
-Chediak-Higashi sendromu
-Griscelli sendromu
-Kostmann sendromu (bazı hastalar)
-Interferon gama reseptör defekti
-Omenn sendromu
-Lökosit adezyon defekti

2.5.5 Gen Tedavisi

Gen tedavisinin başarıyla uygulandığı ilk hastalık primer immün yetmezlik hastalıkları olup X-linked SCID ve ADA eksikliğine bağlı SCID'li hastalarda tam immünolojik düzelme sağlanmıştır. Yapılan bir çalışmada X-linked SCID'li 5 hastada gen tedavisi uygulanmış ve 4'ünde başarılı olmuştur. Ancak 2002'nin sonuna kadar tedavi edilen 10 X-linked SCID'li hastadan 2'sinde T-hücre kökenli lösemi gelişmesi bu hastalarda gen tedavisinin risklerini tartışmaya açmıştır. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Onkogenesis riskine karşın özellikle HLA uygun donörü bulunmayan hastalarda GVHD ve greftin atılımı riski taşımayan gen tedavisi HKHN'ye iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir (Ghosh ve Gaspar 2017).

Wiscott Aldrich sendromunda gen tedavisi uygulanmaya başlamış ve bir çalışmada 7 hastanın 6'sında başarılı sonuç alınmıştır (Hacein-Bey Abina ve ark 2015).

Primer immün yetmezliklerde gen tedavisinin uygun görülmesinin diğer nedenleri:

-Hastalıkların çoğu monozigotiktir, yani tek bir gendeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır.

-Hastalıkların çoğunda sorumlu olan genler saptanmış, DNA sekansları vefizyolojik rolleri bilinmektedir.

-Genlerin protein ürünleri hematopoetik sistemde bol miktarda eksprese edilmektedir.

-Allogeneik HKHN ile başarıyla tedavi edilebilen bu hastalıklarda genin doğru kopyasının hematopoetik kök hücreye eklenmesi immün sistem hücrelerinin fonksiyonunu kalıcı olarak düzeltebilecektir.

-Gen düzeltilmesi için target olarak kullanılacak hematopoetik kök hücrenin hastadan kolaylıkla elde edilmesi, hücre seçimi ile zenginleştirilebilmesi, muamelenin vücut dışında yapılabilmesi ve kemik iliğinde yerleşmek üzere IV olarak geri verilebilmesidir (Cavazzana-Calvo ve ark 2000, Ghosh ve Gaspar 2017).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1 Çalışma Şekli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji İmmünoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006- Aralık 2016 arasında sendromik immün yetmezlik tanısı alan 77 vakanın dosyası çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar çok görülen sendrom sıklıklarına göre 4 ana gruba ayrıldı (Ataksi telenjektazi, Di George, Kabuki Make-Up Sendromu ve diğer sendromlar).

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanıyaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi, hastaların başvuru anındaki boy ve vücut ağırlığı bilgileri, doğum ağırlığı, göbek düşme zamanı ve doğum şekilleri kaydedildi. Hastaların immün yetmezlik tarama formundaki bilgileri tekrarlayan ishal, tekrarlayan lenfadenit, tekrarlayan cilt enfeksiyonu, tekrarlayan moniliasis, tekrarlayan pnömoni, tekrarlayan otit, tekrarlayan menenjit geçirip geçirmediği, aşı bilgileri, alerji öyküsü, adenoid semptomları olup olmadığı kaydedildi.

Hastaların başvuru anındaki klinik durumları, hemogram verileri, serum immünglobülin seviyeleri, serum IgG subgrup, sedim, CRP, Anti-Hbs, periferik kan lenfosit alt grupları, izohemaglutinin seviyeleri, tetanoz ve pnömokok aşı yanıtları, aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastalara ait veriler, hastane dosyası ve Pediatrik İmmünoloji kartlarındaki kayıtları kullanılarak toplandı.

Akraba evliliği birinci dereceden (kardeş çocukları, kuzen), ikinci dereceden (kardeş torunları, kuzendışı), üçüncü derece (aynı köy) akrabalıklar olmak üzere sınıflandırıldı. Boy, kilo ölçümlerinin cinsiyete göre belirlenmiş kantitatif değerlerin 2SS'nın altında olması büyüme geriliği olarak kabul edildi.

Hastaların akciğer grafileri ve çekilmiş akciğer tomografileri tutulum olup olmaması açısından kaydedildi.

Laboratuvar testlerinde; Ig'lere, izohemaglutinin titrelerine (Anti-A, Anti-B), periferik kan lenfosit alt gruplarına (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD 16/56, HLA Class1. HLADR seviyeleri), fitohemaglutinin (PHA) lenfopoliferatif yanıtı bakıldı.

Hastaların serum immünoglobulin (IgG, A, M, E) ve IgG subgrup düzeyleri, periferik lenfosit alt gruplarının yaşa göre 2 SS'un altında olması düşük, üzerinde olması yüksek ve normal olup olmadıkları kayıt edildi.

Di George Sendromu, Ataksi-Telenjektazi ve Wiscott Aldrich tanıları European Society of İmmünodeficiency (ESID) kriterlerine uygun alınarak konuldu. Di George Sendromuna ve ICF sendromuna ait mustasyon analizleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümünde yapıldı.

Kabuki make-up tanısı fenotipik, klinik ve morfolojik özellikler ile koyuldu.

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

Serum immünglobulin ve alt grupları, nefelometrik yöntemle (Date Behring MarburgGmbH, Germany) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı.

Periferik lenfosit alt gruplarının analizi 4 renkli flow cytometry (BD FACS Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, USA) yöntemle yapıldı. İn vitro lenfosit proliferasyon fitohemaglutinin (Irvine Scientific, 2511 Daimler street, Santa Ana, California) kullanılarak yapıldı.

İzohemaglutinin titreleri kolon aglutinasyon yöntemi ile A, B ve O kan gruplarında hastanemiz kan bankasında saptandı.

Anti-tetanoz antikor düzeyleri serolojik test olan ELISA yöntemi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında tesbit edildi.

Anti-pnömonokok antikor düzeyleri serolojik test olan mikroelisa yöntemiyle TheBinding Side LTD., United Kingdom, tarafından üretilmiş olan BINDAZYME Anti-PCP IgG Enzyme İmmünoassay Kit'i ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında bakıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde "The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 22.0" istatistik analiz programı kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık oranları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi.

Normal dağılıma uyan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten düşük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3 Etik Kurul

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 17 Mart 2017 tarih ve 2017/840 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006- Aralık 2016 arasında sendromik immün yetmezlik tanısı alan 77 vakanın dosyası çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar cinsiyet, yaş, büyüme özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş, klinik bulgular, laboratuvar bulgular ve aldıkları tedavi yönüyle değerlendirildi. Hastalar çok görülen sendrom sıklıklarına göre 4 ana gruba ayrıldı (Ataksi Telenjiektazi, Di George, Kabuki Make-Up sendromu ve diğer sendromlar). Bu 4 grubun da klinik ve laboratuvar özellikleri ayrı ayrı ve grup olarak karşılaştırmaları yapıldı.

4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya 77 vaka dahil edildi. Bunların 37'si (% 48,1) kız, 40'ı (% 51,9) erkekti. Yaş ortalaması $59,7 \pm 57,4$ ay ve ortancası 49 ay (4-208) olarak belirlendi. Kız hastaların ortalama yaşları $56,6 \pm 57,1$ ay; ortanca yaşları 32 (1-198) aydı. Erkek hastaların ortalama yaşları $67,4 \pm 65,5$ ay; ortanca yaşları 42 (2-204) aydı.

Toplam 47 (% 61,03) hastanın vücut ağırlığı 3-10 persentil, 30(% 38,96) hastanın vücut ağırlığı 10-90 persentil arasında bulundu. Ortalama vücut ağırlığı $16,66 \pm 12,7$ kg olarak bulundu. Hastaların vücut ağırlıkları 10 persentilden düşükler zayıf 10-90 persentil arası normal olarak değerlendirildi. 47 hasta zayıf ve 30 hasta normal olarak bulundu.

Hastaların boyları ölçüldü. 41 (% 53,2) hastanın boyu 3-10 persentil, 36 (% 46,7) hastanın boyu 10-90 persentil arasında bulundu. Ortalama boy $97,87 \pm 33,03$ cm bulundu.

Hastaların 59'u (% 76,6) merkezde, 18'i (% 23,4) taşrada ikamet ediyordu.

4.2 Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri

Hastaların doğum öyküleri sorgulandığında 26'sının (% 33,8) sezaryen ve 51'inin (% 66,2) normal vajinal yol ile doğduğu belirlendi. Hastaların ortalama doğum ağırlığı $2759,2 \pm 595,1$ gr olarak bulundu. Ortanca doğum ağırlığı 2750 gr (900-4500) olarak bulundu.

Hastalarda immün yetmezlik araştırılması açısından kuşkulandırıcı bulgulardan olan tekrarlayan enfeksiyonlar ayrı ayrı sorgulandı. Hastaların 25'inde (% 32,5) tekrarlayan moniliyaz vardı. Hastaların 14'ünde (% 18,2) tekrarlayan ishal vardı. Hastaların 47'sinde (% 50,6)

61,0) tekrarlayan pnömoni vardı. Hastaların 2'sinde (% 2,6) tekrarlayan cilt enfeksiyonu vardı. Hastaların 2'sinde (% 2,6) tekrarlayan lenfadenit vardı. Hastaların 15'inde (% 19,5) tekrarlayan otit vardı. Hastaların 1'inde (% 1,3) tekrarlayan menenjit vardı.

Hastaların tüm aşıları tamamlama oranı % 97,4'tü. Hastaların 16'sında (% 20,8) alerji öyküsü vardı. Hastaların 14'ünde (% 18,2) adenoid semptomu vardı. Hastaların 51'inde (% 66,2) bilinen ek hastalıklarının olduğu görüldü.

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri ve bu özelliklerin hastalık gruplarına ait verileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların doğum şekli ve doğum ağırlığı özellikleri ve bu özelliklerin hastalık gruplarına ait verileri

		Di George (n=25)	Ataksi Telanjektazi (n=24)	Kabuki Make- up (n=5)	Diğer Sendromlar (n=23)	Tüm Hastalar (n=77)
Cinsiyet n(%)	Kadın	13(52,0)	11(45,8)	2(40,0)	11(47,8)	37(48,1)
	Erkek	12(48,0)	13(54,2)	3(60,0)	12(52,2)	40(51,9)
Doğum şekli	C/S n (%)	8 (32,0)	7 (29,2)	1 (20,0)	10 (43,5)	26 (33,8)
	ND n (%)	17 (68,0)	17 (70,8)	4 (80,0)	13 (56,05)	51 (66,2)
Doğum ağırlığı (gram)	ort±ss	2694±2750	3012±667	2480±496	2625±489	2759±595
	Ortanca (min-maks)	2750 (900-1700)	3000 (1950-4500)	2500 (1800-3200)	2520 (1600-3570)	2750 (900-4500)
Tanı yaşı (ay)	ort±ss	61,8±70,0	70,4±50,9	48,0±51,4	57,45±66,1	62,2±61,5
	Ortanca (min-maks)	20(1-198)	59(2-180)	19(6-128)	15(2-204)	36(1-204)
Şikayet başlama yaşı(ay)	ort±ss	12,8±16,6	23,4±19,5	16,6±24,9	11,5±16,0	16,0±18,4
	Ortanca (min-maks)	6(1-60)	17(3-60)	3(1-60)	4(1-64)	10(1-64)
Akrabalık	n (%)	15(60,0)	20(83,3)	2(40,0)	17(73,9)	54(70,1)

C/S: sezeryan; ND: Normal spontan vajinal doğum; ort±ss: Ortalama±standart sapma; min-maks: minimum-maksimum

Tablo 4.2 Hastaların tekrarlayan enfeksiyon özellikleri ve bu özelliklerin hastalık gruplarına ait verileri

	Di George (n=25)	Ataksi Telanjeiktazi (n=24)	Kabuki Make-up (n=5)	Diğer Sendromlar (n=23)	Tüm Hastalar (n=77)
Tekrarlayan Moniliasis	10 (40,0)	6 (25,0)	2 (40,0)	7 (30,4)	25 (32,5)
Tekrarlayan İshal	6 (24,0)	5 (20,8)	1 (20,0)	2 (8,7)	14 (18,2)
Tekrarlayan Pnomoni	13 (52,0)	15 (62,5)	5 (100,0)	14 (60,9)	47 (61,0)
Tekrarlayan Cilt Enfeksiyonu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (2,6)
Tekrarlayan Lenfadenit	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (4,3)	2 (2,6)
Tekrarlayan Otit	4 (16,0)	7 (29,2)	2 (40,0)	2 (8,7)	15 (19,5)
Tekrarlayan Menenjit	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)

Hastaların 23'ünde (% 29,9) akrabalık yoktu. Hastaların 34'ünde (% 44,2) 1.derece akrabalık, 6'sında (% 7,8) 2. derece akrabalık varken, 14'ü (% 18,2) ise aynı köyden idi.

Hastaların 24'ünde (% 31,2) kardeşlerinde, 24'ünde (% 29,9) babalarının kardeşlerinde, 27'sinde (% 35,1) annelerinin kardeşlerinde, 16'sında (% 20,8) kuzenlerinde ölüm öyküsü vardı.

Hastaların şikayet başlama yaşı ortalama $16,01 \pm 18,36$ ay, ortalanca şikayet başlama yaşı 10,00 ay (1-64) olarak bulundu.

Hastaların tanı alma yaşı ortalaması $62,2 \pm 61,5$ ay , ortalanca tanı alma yaşı 36 ay (6-204) olarak saptandı. Tanıda gecikmenin ortalama $48,89 \pm 44,3$ ay, ortalanca değerinin 24 ay (1-186) olduğu saptandı.

Hastaların 22'sinde (% 28,6) ailelerinde benzer hastalık öyküsü vardı. Hastaların 51'inde (% 66,2) eşlik eden ek hastalık vardı. Hastaların 44'ü (% 57,1) düzenli IVIG alıyordu. Hastaların 54'ü (% 70,1) düzenli bactrim profilaksisi alıyordu.

4.3 Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tüm hastaların hemogram düzeyleri değerlendirildi. Hastaların hemogram düzeyleri ve bu düzeylerin hastalık gruplarına ait verileri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların hemogram düzeylerinin karşılaştırılması

	Di George (n=22)	Ataksi Telanjektazi (n=24)	Kabuki Make-up (n=5)	Diğer (n=23)	Toplam (n=75)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9320±2979	7050±2750	8860±3279	8760±4107	8415±3383
ANS ($10^3/\mu\text{L}$)	4560±2543	4204±2457	3960±1745	4573±3107	4414±2620
ALS ($10^3/\mu\text{L}$)	3564±3200	1795±1010	3880±2573	3200±1483	2924±1754
EO ($10^3/\mu\text{L}$)	281±208	214±191	288±295	176±166	229±198
HGB (g/dL)	11,5±1,81	12,1±1,2	11,6±1,6	11,1±1,8	11,5±1,6
HTC (%)	35,0±5,7	36,3±3,6	34,2±5,1	33,4±4,7	34,8±4,8
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	242±70	365±133	365±98	314±158	310±13
MPV (fL)	9,8±1,9	8,1±1,7	7,4±1,4	8,3±1,6	8,7±1,8

WBC: Total beyaz küre; ANS: Mutlak nötrofil sayısı; ALS: Mutlak lenfosit sayısı; EO: Eozinofil; HGB: Hemogloblin; HTC: Hematokrit; PLT: Trombosit; MPV: Ortalama trombosit hacmi

Hastalar immünolojik açıdan; Ig A, G, M ve E; Ig G alt grupları (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) düzeyleri, sedimentasyon hızı, c-reaktif protein (CRP), izohemaglutinin titresi, hepatit B virus antikor (antiHbs) düzeyleri, periferik lenfosit alt grupları, pnömokok ve tetanoz antikor titreleri ile değerlendirildi. Elde edilen değerler yaş gruplarına göre normal, düşük, yüksek olarak sınıflandırıldı.

Hastaların immonogloblin düzeyleri ve bu düzeylerin hastalık gruplarına ait verileri Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4 Hastaların immüngloblin düzeyleri ve yaşa, hastalık gruplarına göre düşük olan hasta yüzdeleri

		Di George (n=22)	Ataksi Telanjektazi (n=24)	Kabuki Make-up (n=5)	Diğer (n=23)	Toplam (n=75)
IgG	ort±ss	962±372	721±396	998±.457	767±435	828±412
(mg/dL)	n (%) *	1 (4,0)	15 (62,5)	1 (20,0)	10 (43,5)	24 (32,0)
IgM	ort±ss	82±45	166±107	87±95	66±47	104±82
(mg/dL)	n (%)	8 (34,8)	3 (12,5)	0 (0,0)	11 (47,8)	22 (29,3)
IgA	ort±ss	79±58	47±46	81±6	50±41	60±54
(mg/dL)	n (%)	1 (4,5)	15 (62,5)	1 (20,0)	10 (43,5)	27 (36,5)
IgE	ort±ss	46±65	21±36	159±152	72±240	55±154
(IU/dL)						

*±2 SS değerinden düşük olan hasta sayı ve yüzdeleri, ort±ss: Ortalama±standart sapma

Hastaların periferik lenfosit alt gruplarının düzeyleri bulundu. Tüm hastalardaki ortalama±SS değerleri, yaşa ve hastalık gruplarına göre ±2 SS değerinden düşük olan hasta sayı ve yüzdeleri Tablo 4.5’de verilmiştir.

Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın CD3 düzeyleri karşılaştırıldığında 1 (% 1,4) hastada yaşa göre ±2 SS değerinden yüksek değer bulundu. Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın CD4 düzeyleri karşılaştırıldığında 2 (% 2,7) hastada yaşa göre ±2 SS değerinden yüksek değer bulundu. Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın CD8 düzeyleri karşılaştırıldığında 9 (% 12,3) hastada yaşa göre ±2 SS değerinden yüksek değer bulundu. Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın CD16 düzeyleri karşılaştırıldığında 20 (% 27,0) hastada yaşa göre ±2 SS değerinden yüksek değer bulundu. Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın CD56 düzeyleri karşılaştırıldığında 19 (% 25,7) hastada yaşa göre ±2 SS değerinden yüksek değer bulundu. Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın CD19 düzeyleri karşılaştırıldığında 4 (% 5,4) hastada yaşa göre ±2 SS değerinden yüksek değer bulundu.

Tablo 4.5 Hastaların periferik lenfosit alt gruplarının düzeyleri ve yaşa, hastalık gruplarına göre düşük olan hasta sayı ve yüzdeleri

		Di George (n=24)	Ataksi Telanjektazi (n=24)	Kabuki Make-up (n=4)	Diğer (n=22)	Toplam (n=75)
CD3⁺	ort±ss n (%) *	47±16 16 (66,7)	51±14 13 (54,2)	61±15 1 (25,0)	68±12 2 (9,1)	55±16 32 (43,2)
CD3⁺CD4⁺	ort±ss n (%)	27±10 11 (45,8)	22±8 16 (66,7)	24±6 2 (50,0)	39±11 4 (18,2)	29±12 33 (44,6)
CD3⁺CD8⁺	ort±ss n (%)	23±10 4 (16,7)	18±13 5 (20,8)	37±9 0 (0,0)	28±8 0 (0,0)	27±11 9 (12,3)
CD3⁺CD16⁺	ort±ss n (%)	20±10 1 (4,2)	31±16 0 (0,0)	12±7 1 (25,0)	11±9 7 (31,8)	20±14 9 (12,2)
CD3⁺CD56⁺	ort±ss n (%)	18±10 1 (4,2)	31±16 0 (0,0)	21±18 1 (25,0)	11±9 7 (31,8)	20±15 9 (12,2)
CD19⁺	ort±ss n (%)	23±15 7 (29,2)	9±7 15 (62,5)	21±17 2 (50,0)	13±11 12 (54,5)	15±13 36 (48,6)

*±2 SS değerinden düşük olan hasta sayı ve yüzdeleri, ort±ss: Ortalama±standart sapma

Hastaların CRP düzeyi ortalama 14,2±18,7 mg/dL, ortanca 5,9 mg/dL (0,49-86,6) olarak bulundu. 13 hastada (% 16,88) CRP düzeyleri ≤2 mg/dL bulundu. Hastaların sedimentasyon düzeyi ortalama 20,4±23,8, ortanca sedimentasyon düzeyi 12,0 (1-114) olarak bulundu.

Hastaların 57'sinde (% 74,00) antiHbs düzeyine ulaşılabildi. Ortalama antiHbs düzeyi 205,3±327,0 mg/dL, ortanca antiHbs düzeyi 37,2 mg/dL (0-1000) olarak bulundu. 19 (% 24,67) hastada antiHbs düzeyi 10 ve 10'un altında bulundu. 2 (% 2,64) hastanın aşısı eksikti. Aşısı eksik olan 1 (% 1,32) hastada antiHbs yanıtı bulunmazken 18 (% 23,37) hasta aşı olmasına rağmen antiHbs yanıtı mevcut değildi.

Hastaların 48'inde (% 62,33) izohemaglutinin titre düzeylerine ulaşılabildi. 7 (% 9,09) hastanın kan grubu AB Rh pozitif, bu hastalarda Anti-A ve Anti-B titreleri doğal olarak negatifti. 22 (% 28,57) hastanın izohemaglutinin titreleri yaşa göre istenen düzeyden düşüktü.

Hastaların 20'sinde (% 26,0) anti-tetanoz antikor düzeyine ulaşılabilirdi. Ortalama anti-tetanoz antikor düzeyi $0,60 \pm 0,88$ IU/ml, ortanca anti-tetanoz antikor düzeyi 0,19 IU/ml (0,01-2,75) olarak bulundu. Anti-tetanoz antikor düzeyi bakılan hastalarımızdan 8'inde (% 10,3) ELISA yöntemi ile saptanan antikor düzeylerine göre koruyucu olmayan düzey olan 0,1 IU/ml ve altı değeri saptandı. Bu 8 hastanın sadece 1'isinin (% 1,2) aşıları tam değildi.

Hastaların 23'ünde (% 29,9) anti-pnömonokok antikor düzeyine ulaşılabilirdi. Ortalama anti-pnömonokok antikor düzeyi $2385,30 \pm 48,86$ mg/L, ortanca anti-pnömonokok antikor düzeyi 1900,00 mg/L (0-9171) olarak bulundu. Anti-pnömonokok antikor düzeyi bakılan hastaların 1'inde (% 1,2) aşıları tam değildi. Hastaların 5'inde (% 6,4) antikor düzeyi 10 mg/L'nin altındaydı.

Hastaların immünoogloblin alt grup düzeyleri ve bu düzeylerin hastalık gruplarına ait verileri Tablo 4.6'da verilmiştir. Diğer sendromlar olarak adlandırılan gruptaki hastaların, 2'si Nijmegen Breakage (NBS), 1'i Phelan Mcdermid Sendromu (PMS), 2'si ICF sendromu, 1'i Cole Huges Sendromu (CHS), 1'i Bloom Sendromu (BS), 1'i Wiscott Aldrich Sendromu (WAS) tanısı almıştı (Tablo 7.7 ve Tablo 7.8). Hastalarımızdan 15'i sendromik özellikleri olup immün yetmezlik tanısı almış ancak tanımlanmış bir sendromu olmayan hastalardı.

Çalışmamızda da Ataksi Telanjiektazi tanılı hastalarda serum α FP düzeyinin ortalama $182,0 \pm 156,8$ ng/mL, ortanca değeri 162,5 ng/mL (21-717) bulundu ve tüm Ataksi Telanjiektazili hastalarda normal sınır üst limitinden 2 kat daha yüksek olduğu görüldü. Nijmegen Breakage Sendromu tanısı alan 2 hastamızın vücut ağırlıkları 10 persentilin altındaydı. Hastaların birisinde 1. derece akrabalık (kuzen) varken diğerinde 2. derece akrabalık (kardeş torunları, kuzen dışı) vardı. Her iki hastada ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Hastaların birinde IgA, IgM ve $CD3^+CD16/56^+$ NK hücre düzeyleri yaşa göre ± 2 SS değerinden düşüktü. Her iki hastada da $CD19^+$ B lenfosit ve izohemaglutinin titre düzeyleri yaşa göre ± 2 SS değerinden düşüktü.

Tablo 4.6 Hastaların immünglobulin alt grup düzeyleri ve yaşa, hastalık gruplarına göre düşük olan hasta sayı ve yüzdeleri

		Di George (n=12)	Ataksi Telanjektazi (n=11)	Kabuki Make- up (n=3)	Diğer (n=12)	Toplam (n=38)
IgG1	ort±ss	7,5±2,7	6,9±4,5	6,1±3,8	3,5±1,6	5,7±3,5
(g/L)	n (%) *	1 (8,3)	3 (27,2)	1 (33,3)	4 (25,0)	9 (23,6)
IgG2	ort±ss	2,8±1,4	9,6±6,2	1,3±1,4	1,4±0,7	4,3±2,6
(g/L)	n (%)	1 (8,3)	4 (36,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	6 (15,7)
IgG3	ort±ss	8,4±6,3	0,3±0,2	0,5±0,1	0,4±0,4	3,0±1,6
(g/L)	n (%)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (5,2)
IgG4	ort±ss	5,0±4,1	0,4±0,3	0,2±0,2	0,2±0,2	1,9±0,8
(g/L)	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

*±2 SS değerinden düşük olan hasta sayı ve yüzdeleri, ort±ss: Ortalama±standart sapma

ICF sendromu tanısı alan kardeş iki hastanın vücut ağırlıkları 10 persentilin altındaydı. Hastaların ebeveynleri arasında 1. derece akrabalık (kuzen) vardı. Hastaların genetik analizlerinde 2q31.1 kromozomunda CDCA7 (Cell Division Cycle-Associated Protein 7) mutasyonu vardı. ICF-1 de anemi ve trombositopeni; izohemaglutinin titresi, IgA, IgM ve CD3⁺CD4⁺T lenfosit düzeyleri yaşa göre ±2 SS değerinden düşük olduğu belirlendi. ICF-2’de bu düzeyler normaldi. Her iki hastada da CD19⁺ B lenfosit düzeyi yaşa göre ±2 SS değerinden düşüktü.

Cole Huges sendromu tanısı alan hastanın vücut ağırlığı 10 persentilin altındaydı. Anne baba arasında akraba evliliği ve ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Hastanın IgA, IgG, IgM, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ T lenfosit, CD3⁻CD16/56⁺ NK hücre düzeyleri yaşa göre ±2 SS değerinden düşüktü.

Bloom sendromu tanısı alan hastanın vücut ağırlığı 10 persentilin altındaydı. Hastanın ailesinde 3. derece akrabalık (aynı köy) vardı. Hastanın ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Hastanın hemogramında belirgin nötropeni ve lenfopenisi vardı, izohemaglutinin titresi, CD19⁺ B lenfosit düzeyi yaşa göre ±2 SS değerinden düşük olduğu belirlendi.

Wiscott Aldrich sendromu tanısı alan 1 hastamızın anne baba arasında akraba evliliği yoktu. Hastanın ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Hastanın genetik sonuçlarında WAS 2.ekzon c.290 C>T mutasyonu mevcuttu. Hastanın hemogramında trombositopenisi vardı.

Hastanın IgM, CD3⁺CD16⁺/56⁺ NK hücre ve CD19⁺ B lenfosit düzeyi yaşa göre ± 2 SS değerinden düşüktü.

Tablo 4.7 Diğer sendromlar olarak adlandırılan gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri

	NBS1	NBS2	PMS	ICF1	ICF2	CHS	BS	WAS
Cinsiyet	E	K	E	K	E	E	E	E
C/S ile doğum	-	-	+	+	-	-	+	-
Doğum ağırlığı(gr)	2300	2240	3000	2250	3000	3000	2500	3150
Tanı yaşı(ay)	5	11	179	3	11	15	88	181
Şikayet başlama yaşı (ay)	2	6	24	2	3	4	64	16
Akrabalık	+	+	+	+	+	-	-	-
Tekrarlayan Moniliasis	+	-	+	+	-	+	-	-
Tekrarlayan İshal	-	-	-	-	+	-	-	-
Tekrarlayan Pnomoni	+	-	-	-	+	-	-	+
Tekrarlayan Cilt Enfeksiyonu	+	-	-	-	-	-	+	-
Tekrarlayan Otit	-	-	-	-	+	-	-	-
IVIG Tedavisi	+	+	-	+	+	+	+	+

NBS: Nijmegen Breakage Sendromu; PMS:Phelan Mcdermid Sendromu; CHS: Cole Hugues Sendromu; BS: Bloom Sendromu; WAS: Wiscott Aldrich Sendromu

Tablo 4.8 Diğer sendromlar olarak adlandırılan gruptaki hastaların laboratuvarözellikleri

	NBS-1	NBS-2	PMS	ICF-1	ICF-2	CHS	BS	WAS
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	5800	7200	3200	7900	8500	12900	800	7900
ANS ($10^3/\mu\text{L}$)	1700	3300	2000	2900	900	6400	300	3100
ALS ($10^3/\mu\text{L}$)	3500	3200	700	4000	5900	4700	200	3600
IgG (mg/dL)	1530	1490	502	610	1640	520	940	1130
IgM (mg/dL)	4.5	28	40	41	17	37.2	74	41
IgA (mg/dL)	5.5	18	30	41	6	24.4	121	117
IgE (IU/dL)	17	18.3	7	18	18	18	18	5
CD3⁺ (%)	92	71	50	74	73	37	77	90
CD3⁺CD4⁺ (%)	49	39	16	48	27	20	50	43
CD3⁺CD8⁺ (%)	38	29	20	27	44	19	27	43
CD16⁺CD56⁺ (%)	0	12	33	19	27	3	8	3
CD19⁺ (%)	0	10	6	4	9	51	8	4
Anti HBS (mg/dL)	0	523	14	83		70	344	73
İzohemaglutinin	1/8	1/1	-	1/32	1/2	AB +	1/8	AB +

NBS: Nijmegen Breakage Sendromu; PMS: Phelan Mcdermid Sendromu; CHS: Cole Huges Sendromu; BS: Bloom Sendromu; WAS: Wiscott Aldrich Sendromu

Hastaların 49(% 63,6)'undakontrol IGG, IGM, IGA, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, HLADR verilerine ulaşıldı. Bu hastaların kontrol yaşları, kontrol vücut ağırlıkları, vücut ağırlığı persentilleri kayıt edildi. Hastaların ortalama kontrol yaşı 21,3±11,2 ay, ortanca kontrol yaşı 19,0 ay (3,9-62,9) olarak bulundu.

Kontrol vücut ağırlığı ortalama 21,3±11,4 kg, ortanca vücut ağırlığı 19,0 (3,90-62,90) olarak bulundu. 28 hastanın vücut ağırlığı 10 persentil ve altındaydı. Hastaların başvuru anındaki vücut ağırlığı persentilleri ile kontrol anındaki vücut ağırlığı persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,06).

Hastaların immüngloblin ve periferik lenfosit alt gruplarının başvuru anındaki verilerinin kontroldeki veriler ile karşılaştırılması Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların immüngloblin ve periferik lenfosit alt gruplarının başvuru anındaki verilerinin kontroldeki veriler ile karşılaştırılması

		İlk başvuru	Kontrol	P
IgE (IU)	ort±ss	55±154	40±58	0,13
IgG (mg/dL)	ort±ss	828±412	902±327	0,11
	n (%)	19 (26,0)	13 (26,5)	0,33
IgA (mg/dL)	ort±ss	60±54	73±68	0.02
	n (%)	21 (66,7)	21 (33,3)	1
IgM (mg/dL)	ort±ss	104±82	74±102	0,008
	n (%)	13 (27,1)	15 (31,3)	1
CD3⁺	ort±ss	55±16	58±16	0,63
	n (%)	17 (33,3)	19 (37,3)	0,18
CD3⁺CD4⁺	ort±ss	29±12	27±11	0.64
	n (%)	21 (41,2)	23 (45,1)	1
CD3⁺CD8⁺	ort±ss	27±11	26±12	0,36
	n (%)	5 (10,0)	11 (22,0)	0,11
CD3⁻CD16⁺56⁺	ort±ss	20±14	19±14	0,80
	n (%)	7 (14,0)	7 (14,0)	0,54
CD19⁺	ort±ss	15±13	15±11	0,67
	n (%)	26 (52,0)	23 (46,0)	0,04

ort±ss: Ortalama±standart sapma

Başvuru anında ve başvuru anından en az 6 ay sonra yapılan kontrol ölçümlerinde IGG, IGM, IGA, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD56⁺ değerleriyaşa göre düşük bulunan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte CD19⁺ B lenfosit düzeyleri yaşıya göre düşük olan hasta sayısı kontrol ölçümlerinde başvuru anına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,04).

Başvuru anında ve kontrolde bakılan IGG, IGE, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺56⁺, CD19⁺ B lenfosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte hastaların IGA düzeyi başvuru anına göre kontrol ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış bulundu (p=0,02). Hastaların IGM düzeyi ise başvuru anına göre kontrol ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış bulundu (p=0,008).



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006-Aralık 2016 arasında sendromik immün yetmezlik tanısı alan hastaları değerlendirildi. Bu çalışmanın esas amacı bölgemizdeki sendromik immün yetmezliklerin özelliklerinin araştırılması ve tekrarlayan enfeksiyonların altında yatabilecek immün yetmezliklerin taranmasının öneminin vurgulanmasıydı.

Konjenital hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde semptom verir, morbidite ve mortaliteye yol açar. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, genetik danışma ve prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır (Aydoğmuş 2010). Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan ve sendromik görünümü olan hastalarda immün yetersizliklerin ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması bu hastalıkların erken dönemde tanı almasını sağlayacaktır.

Akraba evliliklerinde OR geçişli hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır. Ortadoğu ülkelerinde yapılan çalışmalarda bu oranın % 20-70 arasında değiştiği belirlenmiştir (Bittles 2001). Ülkemizde de yetersiz eğitim ve geleneklere bağlı olarak akraba evliliği önemli bir sosyal ve sağlık sorunudur. Son bilgilere dayanarak ülkemizde akraba evliliği oranının % 21 olduğu belirtilmektedir (Azarsız ve ark 2011). Yorulmaz ve ark (2008) Konya yöresinde PIY'li hastalarda akraba evliliği oranını % 37,5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda akraba evliliği oranı % 70,1 bulunmuştur. Akraba evliliğinin ulusal bir sorun olarak ele alınması ve toplumun bu konuda eğitimi ile akraba evliliğinin önlenmesi, genetik geçişli immün yetmezlik sendromlarının görülmesini azaltacaktır.

Galal ve ark (2016) tarafından yapılan çalışmada immün yetmezlik tanısı alan 476 hastanın şikayetlerinin başlama yaşı ortalama 13,8 ay (1-108), tanı alma yaşı 39 ay (1-204) olduğu bildirilmiştir. Abolhassani ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada şikayetlerin başlama yaşı ortalamasının 18 ay, tanı alma yaşı ortalamasının 28,8 ay olduğu bildirilmiştir. Azarsız ve ark (2010) tarafından yapılan çalışmada şikayetlerin başlama yaşı ortalamasının $11,2 \pm 17,3$ ay (1-37), tanı alma yaşı ortalamasının $19,5 \pm 23,8$ ay (8-84) olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların şikayetlerinin başlama yaşı ortalaması $16,01 \pm 18,36$ ay (1-64), tanı alma yaşı ortalaması $62,2 \pm 61,5$ ay (6-204) olarak saptandı. Tanıda gecikmenin ortalama $48,89 \pm 44,3$ ay olduğu saptandı. Tanıda gecikmenin diğer çalışmalara göre geç olmasının nedeni çalışmamızda yer alan Ataksi Telenjipektazi gibi hastalıklarda şikayetlerin başlama yaşının geç olması, ailelerin çocuk allerji ve immünoloji bölümüne geç yönlendirilmesi ve

taniya yönelik gen analizlerinin şehir dışında, yurt dışında çalıştırıyor olmamız olabileceği düşünüldü.

Daha önce yapılan birkaç çalışmada primer immün yetmezliklerin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Razael ve ark (2006) tarafından yapılan çalışmada E/K oranını 1,7, Taşdemir ve ark (2011) 1,89, daha önce kliniğimizde Yorulmaz ve ark (2008) tarafından yapılan çalışmada 1,59, Kınalı ve ark (2012) tarafından yapılan çalışmada 1,59 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın cinsiyet oranları eşitti. Primer immün yetmezliklerin içinde iyi tanımlanmış immün yetmezliklerin ESID verilerine göre % 13,9, Latin Amerika immün yetersizlik grubu (LAGID) verilerine göre % 22,6 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Grimbacher 2014). Daha önce kliniğimizde Yorulmaz ve ark (2008) tarafından yapılan çalışmada % 1,7, Kınalı ve ark (2012) tarafından yapılan çalışmada % 4,9, Özdemir ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada % 8,6 oranında iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarının görüldüğü bildirilmiştir.

Abolhassani ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada 344 sendromik KİY'li hasta değerlendirilmiş, bunların %42,1'inin Ataksi Telenjektazi, %1,4'ünün Nijmegen Breakage sendromu, %2,0'nın Bloom sendromu, %29,3'ünün Hiper IgE sendromu, %8,4'ünün Wiscott Aldrich sendromu, %3,77'sinin Di George sendromu ve 48'inin tanımlanmamış sendromik KİY tanısı aldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 77 hastanın %32,4'ü Di George sendromu, %31,1'i Ataksi Telenjektazi, %6,4'ü Kabuki Make-Up sendromu, 2,5'i Nijmegen Breakage, %1,2'si Phelan Mcdermid sendromu, %2,5'i ICF sendromu, %1,2'si Cole Huges sendromu, %1,2'si Bloom Sendromu ve %1,2'si Wiscott Aldrich sendromu tanısı almıştır.

Di George sendromlu çoğu vakada genetik geçiş sporadiktir ancak otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtımda bildirilmiştir. Kromozom 22q11 delesyonu hastaların % 90'ından fazlasında, 10p13 delesyonu ise olguların % 10'undan daha azında saptanmaktadır (Kılıç ve Aydoğdu 2004). Di George sendromu sıklığı yaklaşık 4000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (Haskoloğlu ve İkinciogulları 2014). Hastalarımızın % 32,4'ü Di George sendromuydu. Bu 25 hastanın 22'sinde (% 88,0) genetik sonuçlara ulaşılabildi. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların 20'sinde (% 90,9) 22. kromozom üzerinde delesyon tesbit edildi. 2 hastada (% 9,1) 10. kromozom üzerinde delesyon tesbit edildi. Di George sendromlu hastalarımızın 15'inde (% 60,0) akrabalık vardı.

Cancrini ve ark (2014) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada 228 Di George sendromlu hastanın kız ve erkek oranları eşit olduğu (E/K oranı: 0,96), Montes ve ark (2013)

ise erkek popülasyonun daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (E/K oranı: 1,46). Çalışmamız Di George sendromlu 25 hastanın, % 48 erkek ve % 52,0'si kızdı (E/K oranı:0,92).

Hsu ve ark (2016) tarafından yapılan bir çalışmada 20 hastanın % 65'inde tekrarlayan otitis media, % 20'sinde tekrarlayan pnömoni görüldüğünü bildirilmiştir. Cancrini ve ark (2014) 165 hastanın % 22,0'sinde otit, % 6,0'sında sinuzit, %1'inde menenjit, % 8,0'inde gastroenterit, % 45,0'inde akciğer ile ilgili enfeksiyonlar görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda Di George sendromlu 25 hastanın %40,0'ında tekrarlayan moniliyazis, % 24,0'ünde tekrarlayan ishal, % 52,0'sinde tekrarlayan pnömoni, % 16,0'sında tekrarlayan otit, % 4,0'ünde tekrarlayan menenjit görüldü.

Hsu ve ark (2016) tarafından 22q delesyonlu 40 hastada yapılan çalışmada 5 hastada IgM, 2 hastada IgG ve 2 hastada IgA düzeylerinin yaşa göre düşük olduğu bildirilmiştir. Junker ve ark (1995) tarafından 13 Di George sendromu tanımlı hastada yapılan çalışmada 2 hastada IgG düzeyinin yaşa göre düşük, diğer hastalarda IgA ve IgM düzeylerinin yaşa göre normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda IgG düzeyinin 1 hastada, IgM düzeyinin 8 hastada ve IgA düzeyinin 1 hastada yaşa göre düşük olduğu saptanmıştır.

Di George sendromu ile ilgili yapılan çalışmalarda timik yetmezliğin derecesine bağlı olarak T lenfosit sayılarının düşük olduğu bildirilmiştir (Haskoğlu ve İkinciogulları 2014). Hsu ve ark (2016) tarafından yapılan çalışmada $CD3^+CD4^+$ ve $CD3^+CD8^+$ T lenfosit sayılarının yaşa göre düşük olduğu, $CD3^+CD16^+/CD56^+$ NK lenfosit ve $CD19^+$ B lenfosit sayılarının normal olduğu bildirilmiştir. Junker ve ark (1995) yaptıkları çalışmada $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ ve $CD3^+CD8^+$ T lenfosit sayılarının yaşa göre düşük olduğunu, $CD19^+$ B lenfosit sayılarının 5 hastada infant döneminde düşük olduğunu, $CD3^+CD16^+/CD56^+$ NK lenfosit sayılarının yaşa göre normal olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda 24 Di George sendromlu hastada periferik lenfosit alt grupları ölçülmüş ve %66,6'sında $CD3^+$ total T lenfosit, %45,8'inde $CD3^+CD4^+$ T lenfosit (helper), % 5,19'unda $CD3^+CD8^+$ T lenfosit (sitotoksik), %4,1'inde $CD3^+CD16^+/CD56^+$ NK lenfosit ve % 29,1'inde $CD19^+$ B lenfosit sayısının yaşa göre düşük olduğu saptanmıştır. T hücre sayılarındaki farklılıklarının timus doku büyüklükleri ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Ataksi Telenjektazili hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Çalışmamızın yapıldığı bölgede akraba evliliğinin yaygın olması otozomal resesif kalıtıma sahip Ataksi Telenjektazinin görülme sıklığını arttırmaktadır. Aktürk ve ark (2017) tarafından yapılan 91 Ataksi Telenjektazili hasta içeren bir çalışmada akraba evliliği oranının % 58,2 olduğu bildirilmiştir. Abolhassani ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada 145 Ataksi

Telenjektazili hasta değerlendirilmiş ve akraba evliliği oranının % 83,4 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 24 Ataksi Telenjektazi tanısı alan hastada akraba evliliği oranının % 83,3 olduğu bulundu. Hastaların 16'sında (% 66,6) 1. derece, 2'sinde (% 8,3) 2. derece, 3'ünde 3. derece akrabalık vardı.

Abolhassani ve ark (2017) tarafından yapılan bir çalışmada 145 Ataksi Telenjektazili hasta değerlendirilmiş ve 76 erkek, 69 kız hastanın klinik ve laboratuvar bulguları bildirilmiştir (E/K oranı: 1,10). Aktürk ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada 91 Ataksi Telenjektazili hastanın 45'inin erkek, 46'sının kız olduğu grlmştir (E/K oranı: 0,97). Çalışmamızda 24 Ataksi Telenjektazili hastanın 13' erkek, 11'i kızdı (E/K oranı: 1,18).

Nowak-Wegrzyn ve ark (2004) tarafından yapılan 100 Ataksi Telenjektazili hasta içeren bir çalışmada sinopulmoner enfeksiyonların yaygın görüldüğü, tekrarlayan otitis medianın % 46, tekrarlayan sinuzitin % 27, tekrarlayan bronşitin % 19 ve tekrarlayan pnömoninin % 15 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

Abolhassani ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada tekrarlayan enfeksiyonların % 83,4 oranında görüldüğünü bunların % 77,9'unun solunum yolları enfeksiyonları (% 45 pnömoni, % 37,9 st solunum yolu enfeksiyonları), % 33,1'inin cilt enfeksiyonu, % 18,6 ishal olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda Ataksi Telenjektazili 24 hastanın % 25,0'inde tekrarlayan moniliasis, % 20,8'inde tekrarlayan ishal, % 62,5'inde tekrarlayan pnömoni, % 29,2'inde tekrarlayan otit, %4,1'inde tekrarlayan lenfadenit görüldü.

Ataksi Telenjektazi tanılı hastalarda alfa fetoprotein (α FP) düzeyi olguların % 95'inden fazlasında yüksektir (Rothblum-Oviatt ve ark 2016, Grimbacher 2014). Abolhassani ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada α FP düzeyinin ortalama $267,6 \pm 232,1$ ng/mL olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da serum α FP düzeyi ortalama $182,0 \pm 156,8$ ng/mL olarak bulundu ve tüm Ataksi Telenjektazi tanılı hastalarda normal sınır st limitinden 2 kat daha yüksek olduğu görüldü.

Aktürk ve ark (2017) tarafından yapılan 91 ataksi telenjektazili hasta içeren bir çalışmada IgG düzeyi % 12,1'inde, IgA düzeyi % 41,8'inde, IgM düzeyi % 35,2'sinde yaşa göre düşük olduğu bildirilmiştir. Abolhassani ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada IgG düzeyinin ortalama 772 ± 568 mg/dL, IgM düzeyinin ortalama 296 ± 238 mg/dL, IgA düzeyinin ortalama 53 ± 43 mg/dL olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların % 62,5'inde IgG, % 12,5'inde IgM, % 62,5'inde IgA düzeyinin yaşa gredşk olduğu saptandı.

Aktürk ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada 91 Ataksi Telenjektazili hastanın % 16,5'inde IgG2 düzeyinin yaşa göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların % 27,2'sinde IgG1, % 36,3'ünde IgG2 ve % 9,1'inde IgG3 düzeyinin yaşa göre düşük olduğu saptandı.

Aktürk ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada 91 ataksi telenjektazili hastanın % 26,4'ünde CD3, % 35,2'sinde CD4, % 34,0'ünde CD8, % 41,8'inde CD19, % 3,3'ünde CD16/56 düzeyi yaşa göre düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %54,2'sinde CD3, % 66,7'sinde CD4, % 20,8'inde CD8, % 62,5'inde CD19 düzeyinin yaşa göre düşük olduğu saptandı.

Literatürde Kabuki Make-Up sendromu tanımlı hastalarda erkek ve kız oranları birbirine eşit olarak bildirilmiştir (Lin ve ark 2015, Niikawa ve ark 1988). Çalışmamızda 5 Kabuki Make-Up sendromlu hasta değerlendirildi 3'ü erkek ve 2'si kadındı (E/K oranı: 1,5).

Niikawa ve ark (1988) tarafından yapılan çalışmada 62 hastanın % 6,4'ünde akraba evliliği olduğunu ve bunların 3'ünde 1. derece, 1'inde 3. derece akrabalık olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda Kabuki Make-Up sendromu tanısı alan 5 hastanın 2'sinde (% 40) akrabalık vardı. Hastaların birisinde 1. derece akrabalık varken diğerinde 2. derece akrabalık vardı.

Niikawa ve ark (1988) tarafından yapılan çalışmada doğum ağırlığının ortalama 2868 ± 432 gr olduğunu bildirmişlerdir ve yine aynı çalışmada 62 hastanın % 81,0'inde boy kısalığı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ortalama doğum ağırlıklarının 2480 ± 496 gr olduğu bulundu. Çalışmamızda hastaların % 60'ında boy kısalığı mevcuttu.

Lin ve ark (2015) tarafından yapılan çalışmada 14 hastanın %85,7'sinde tekrarlayan otit görüldüğü bildirilmiştir. Niikawa ve ark (1988) tarafından yapılan çalışmada enfeksiyona yatkınlık 52 hastanın % 60'ında görüldüğü ve bunların %55'inde tekrarlayan otit görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda Kabuki Make-Up sendromlu 5 hastanın % 40'ında tekrarlayan moniliazis, % 20'sinde tekrarlayan ishal, tümünde tekrarlayan pnömoni ve % 40'ında tekrarlayan otit görüldü. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde enfeksiyona yatkınlık olduğu gözlemlendi.

Lin ve ark (2015) tarafından yapılan 14 Kabuki Make-Up sendromlu hasta içeren çalışmada %50'sinde antikor düzeyinde düşüklük, %28,5'inde IgA, %14,2'sinde IgG ve %7,1'inde IgG2 düzeyinde yaşa göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Hostoffer ve ark (1996)

tarafından yapılan çalışmada 19 aylıkken bakılan IgA düzeyinin düşük olduğu, aynı hastanın 9 yaşında tekrar bakılan immünoglobulin düzeylerinin hepsinin (IgA, IgM, IgG) yaşa düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %20'sinde IgG düzeyi ve %20'sinde IgA düzeyinin yaşa göre düşük olduğu saptandı.

Lin ve ark (2015) tarafından yapılan çalışmada hastaların %57,1'inde CD4, %78,5'inde CD19 düzeyinin yaşa göre düşük olduğunu ve %50'sinde Anti-Hbs düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Frans ve ark (2016) tarafından yapılan çalışmada 1 hastada CD4 ve CD8 düzeyinin yaşa göre düşük olduğunu ve Anti-Hbs düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %20'sinde CD3 düzeyi, %40'ında CD4 düzeyi, %20'sinde CD16/56 düzeyi, ve %40'ında CD19 düzeyinin yaşa göre düşük olduğu saptandı.

Nijmegen Breakage Sendromu (NBS) OR geçişli bir kromozomal instabilite sendromudur. Birçok hastada antikor eksikliği ile ilişkili olarak tekrarlayan bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonları görülür (Chrzanowska ve ark 2012). Van Engelen ve ark (2001) tarafından yapılan 74 NBS tanılı hasta içeren çalışmada hastaların %22,9'unda IgA, %36,4'ünde hastada IgG, %2,70'inde IgM, %24,3'ünde IgG2, %40,5'inde CD4 düzeyinin yaşa göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların birinde IgA, IgM ve CD3⁺ CD16/56⁺ NK hücre düzeyleri yaşa göre düşüktü. Her iki hastada da CD19⁺ B lenfosit ve izohemaglutinin titre düzeyleri yaşa göre düşüktü.

Phelan Mcdermid Sendromu global gelişme geriliği, gecikmiş ve gelişmemiş konuşma, jeneralize hipotoni ve minör fiziksel anomaliler ile karakterizedir (Phelan ve Mcdermid 2011). Çalışmamızda PMS tanısı alan hastanın vücut ağırlığı 10 persentilin altındaydı. Anne baba arasında akraba evliliği yoktu. Hastanın anne tarafında benzer hastalık öyküsü vardı. Hastada belirgin lenfopeni vardı, IgA, IgG, IgM, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺T lenfosit, CD19⁺B lenfosit düzeyleri yaşa göre düşük olduğu belirlendi. Literatürde PMS tanısı alan hastalarda immün yetmezlik bildirilmediği görüldü.

ICF sendromu değişken düzeyde immün yetmezlik, fasial dismorfizm, büyüme geriliği ile 1. 9 ve 16. kromozomları içeren kromozomal instabilite ve sentromerik dekonduksiyon ile karakterize OR geçiş gösteren nadir görülen bir sendromdur (Yeganeh ve ark 2008). Hagleitner ve ark (2008) tarafından yapılan 45 ICF sendromu tanılı hasta içeren çalışmada hastaların %40,0'ında astada ebeveynleri arasında akrabalık, %4,4'ünde benzer hastalık öyküsü, %86,6'sında hipoglobülinemi veya agamaglobülinemi, %4,4'ünde hastada CD4 düzeyinde düşüklüğü olduğunu bildirmişlerdir.

Mutasyonların yerine göre 4 farklı ICF tipi tanımlanmıştır. Tip 3'de CDCA7 geninde mutasyon görüldüğü saptanmıştır (Thijssen ve ark 2015). Çalışmamızda ICF sendromu tanısı alan kardeş iki hasta vardı. Hastaların genetik analizlerinde 2q31.1 kromozomunda CDCA7 (Cell Division Cycle-Associated Protein 7) mutasyonu vardı. Hastaların birisinde anemi, trombositopeni vardı ve izohemaglutinin titresi, IgA, IgM ve CD3⁺CD4⁺ T lenfosit düzeyleri yaşa göre düşüktü. Her iki hastada da CD19⁺ B lenfosit düzeyi yaşa göre düşüktü.

Cole Huges sendromu OD ailesel makrosefali ile seyreden belirgin obezite, kemik gelişiminde gerilik, karakteristik yüz görünümü ve mental retardasyonun eşlik ettiği bir sendromdur (Naqvi ve ark 2000). Çalışmamızda Cole Huges sendromu tanılı hastanın anne baba arasında akraba evliliği ve ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Hastanın IgA, IgG, IgM, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ T lenfosit, CD3⁻CD16/56⁺ NK hücre düzeyleri yaşa göre düşüktü. Literatürde CHS tanısı alan hastalarda immün yetmezlik bildirilmediği görüldü.

Bloom Sendromu nadir görülen OR geçişli kromozomal instabilite sendromudur (Cunniff ve ark 2016). Schoenaker ve ark (2018) tarafından yapılan 2 hastanın uzun dönem takibinde enfeksiyona yatkınlık görüldüğü bunların çoğunluğunun üst solunum yolu enfeksiyonları ve otitis media olduğu; serum IgG ve IgM düzeyinde, CD4⁺ T hücrelerinde yaşa göre düşüklük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda Bloom sendromu tanısı alan hastanın vücut ağırlığı 10 persentilin altındaydı. Hastanın ailesinde 3. derece akrabalık vardı. Hastanın hemogramında belirgin nötropeni ve lenfopenisi vardı, izohemaglutinin titresi, CD19⁺ B lenfosit düzeyi yaşa düşük olduğu belirlendi.

Wiscott Aldrich sendromu trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterize X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir immün yetmezliktir (Yapıcı ve Kılıç 2008). Li ve ark (2015) tarafından yapılan 132 WAS tanılı hasta içeren çalışmada tüm vakalarda kanama, egzema, enfeksiyona yatkınlık olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastaların %31,3'ünde CD3, %37,3'ünde CD4, %38,6'sında CD8 düzeylerinin düşük olduğunu ve %51,1'inde IgG, %43,3'ünde IgA, %40,0'ında IgE düzeylerinin yüksek ve %25,6'sında IgM düzeylerinin düşük olduğunu belirlenmiştir. Çalışmamızda Wiscott Aldrich sendromu tanısı alan bir hastamızın genetik sonuçlarında WAS 2.ekzon c.290 C>T mutasyonu mevcuttu. Hastanın hemogramında trombositopenisi vardı. Hastanın IgM, CD3⁻CD16⁺/56⁺ NK hücre ve CD19⁺ B lenfosit düzeyi yaşa göre düşüktü.

Sonuç olarak, hekinler arasında immün yetmezlik düşündüren bulgular konusunda farkındalığın arttırılması, sendromik görünümü olan ve tekrarlayan ve ağır seyirli enfeksiyonu immün yetmezlik sendromlarının ayırıcı tanıda düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını böylece de erken tedavi ya da koruyucu önlemlere ulaşımını sağlamaktadır. Bu amaçla tıp eğitiminde ve mezuniyet sonrası eğitimler sırasında immün yetmezlik hastaları için uyarıcı bulgular konusunda bilincin oluşturulması çok önemlidir. Sendromik immün yetmezlikli hastalarda erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet oranları eşitti (E/K oranı: 1,08).
2. Çalışmamızda hastaların şikayetlerinin başlama yaşı ortanca değeri 10 ay (1-64), tanı alma yaşı ortanca değeri 36 ay (6-204) olarak bulundu. Tanıda gecikmenin ortanca değeri 24 ay (1-186) ay olduğu görüldü. Tanıdaki gecikmenin nedeni olarak genetik mutasyon analizlerinin büyük kısmının merkezimiz dışında yapılması düşünüldü.
3. Akraba evliliklerinde OR geçişli hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır. Çalışmamızda akraba evliliği oranı % 70,1 olarak bulundu.
4. Hastaların % 61,03'ünün vücut ağırlığı 3-10 persentil aralığındaydı. Ortalama vücut ağırlığı $16,66 \pm 12,7$ kg olarak bulundu.
5. Hastaların % 53,2'inde boy kısalığı mevcuttu ve ortalama boy $97,87 \pm 33,03$ cm ölçüldü.
6. Hastaların doğum öyküleri sorgulandığında 26'sının (% 33,8) sezaryen ve 51'sinin (% 66,2) normal vajinal yol ile doğduğu belirlendi. Hastaların ortalama doğum ağırlığı $2759,2 \pm 595,1$ gr olarak bulundu.
7. Hastalarda enfeksiyona yatkınlık olduğu ve en sık tekrarlayan enfeksiyonun hastaların 47'sinde (% 61,0) pnömoni olduğu görüldü.
8. Hastaların 44'ünün (% 57,1) düzenli olarak IVIG aldığı ve 54'ünün (% 70,1) düzenli bactrim profilaksisi aldığı görüldü.
9. Hastaların ortalama antiHbs düzeyi $205,3 \pm 327,0$, ortanca antiHbs düzeyi 37,2 (0-1000) olarak bulundu. 19 (% 24,67) hastada antiHbs düzeyi 10 ve 10'un altında bulundu.
10. Hastaların 48'inde (% 62,33) izohemaglutinin titre düzeylerine bakıldı ve 22 (% 28,57) hastanın izohemaglutinin titreleri yaşa göre istenen düzeyden düşüktü.
11. Hastalarımızın 24'ünün (% 32,4) Di George sendromu tanısı vardı ve bu 25 hastanın 22'sinde (% 88,0) genetik sonuçlara ulaşılabildi. Çalışmamızda hastaların 20'sinde (% 90,9) 22. kromozom üzerinde delesyon tesbit edildi. 2 hastada (% 9,1) 10. kromozom üzerinde delesyon tesbit edildi. Di George sendromlu hastalarımızın 15'inde (% 60,0) akrabalık vardı.

12. Çalışmamızda Di George sendromlu hastalarda %66,6'sında $CD3^+$ total T lenfosit, %45,8'inde $CD3^+CD4^+$ T lenfosit (helper), % 5,19'unda $CD3^+CD8^+$ T lenfosit (sitotoksik), %4,1'inde $CD3^-CD16^+/CD56^+$ NK lenfosit ve % 29,1'inde $CD19^+$ B lenfosit sayısının yaşa göre düşük olduğu saptandı.
13. Çalışmamızda 24 (% 31,1) hastada Ataksi Telenjektazi tanısı vardı ve bunların akraba evliliği oranının % 83,3 olduğu bulundu.
14. Çalışmamızda da serum α FP düzeyi ortalama $182,0 \pm 156,8$ ng/mL olarak bulundu ve tüm Ataksi Telenjektazi tanılı hastalarda normal sınır üst limitinden 2 kat daha yüksek olduğu görüldü.
15. Çalışmamızda Ataksi Telenjektazili hastaların %54,2'sinde $CD3^+$ total T lenfosit, % 66,7'sinde $CD3^+CD4^+$ T lenfosit, % 20,8'inde $CD3^+CD8^+$ T lenfosit, % 62,5'inde $CD19^+$ B lenfosit düzeyinin yaşa göre düşük olduğu saptandı.
16. Çalışmamızda 5 (%6,4) hastada Kabuki Make-Up sendromu tanısı vardı.
17. Kabuki Make-Up sendromlu hastaların %20'sinde $CD3^+$ total T lenfosit, %40'ında $CD3^+CD4^+$ T lenfosit, %20'sinde $CD3^-CD16/56^+$ NK hücre, ve %40'ında $CD19^+$ B lenfosit düzeylerinin yaşa göre düşük olduğu saptandı.
18. Çalışmamızda 2 (%2,5) hastada ICF sendromu tanısı vardı ve bu iki hasta kardeşti. Hastanın birisinde IgM ve $CD3^+CD4^+$ T lenfosit düzeyleri yaşa göre düşüktü. Her iki hastada da $CD19^+$ B lenfosit düzeyi yaşa göre düşüktü.
19. Cole Huges sendromu tanısı alan bir hastada IgA, IgG, IgM, $CD3^+$ total T lenfosit, $CD3^+CD4^+$ T lenfosit, $CD3^-CD16/56^+$ NK hücre düzeyleri yaşa göre düşüktü. Literatürde PMS tanısı alan hastalarda immün yetmezlik bildirilmediği görüldü.
20. Bloom sendromu tanısı alan bir hastada 3. derece akrabalık vardı. Hastanın hemogramında belirgin nötropeni ve lenfopenisi vardı, izohemaglutinin titresi, $CD19^+$ B lenfosit düzeyi yaşa düşük olduğu bulundu.
21. Çalışmamızda Wiscott Aldrich sendromu tanısı alan genetik sonuçlarında WAS 2.ekzon c.290 C>T mutasyonu mevcuttu. Hastanın trombositopenisi vardı; IgM, $CD3^-CD16^+/56^+$ NK hücre ve $CD19^+$ B lenfosit düzeyi yaşa göre düşüktü.
22. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anında ve en az 6 ay sonra yapılan kontrol ölçümlerinde IGG, IGM, IGA, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD56^+$ değerleri yaşa göre düşük bulunan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bununla birlikte CD19⁺ B lenfosit düzeyleri yaşa göre düşük olan hasta sayısı kontrol ölçümünde başvuru anına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.04).

23. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anında ve kontrolde bakılan IGG, IGE, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺56⁺, CD19⁺ B lenfosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte hastaların IGA düzeyi başvuru anına göre kontrol ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış bulundu (p=0.02). Hastaların IGM düzeyi ise başvuru anına göre kontrol ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış bulundu (p=0.008).



7. KAYNAKLAR

- Abbas A.K .Andrew H. Lichtman, Pillai S. Cellular and molecular Immunology 7.Ed, 2014; 213-315
- Abbas AK,Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B Saunders Co, Updated edition 2006-2007
- Abolhassani H, Chou J, Bainter W, Platt CD, Tavassoli M, Momen T et al. Clinical, immunologic, and genetic spectrum of 696 patients with combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep 12. pii: S0091-6749(17)31436-7.
- Akturk H, Sutcu M, Somer A, Piskin S, Acar M, Ozmen M, Altinoglu U, Tatli B, Salman N. Ataxia telangiectasia in Turkey: multisystem involvement of 91 patients. World J Pediatr. 2017 Oct;13(5):465-471.
- Aydoğmuş Ç, Şiraneci R., İmmün yetmezlikte tanısal yaklaşım. JOPP Derg 2010;2(2):52-54.
- Azarsiz E, Gulez N, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Consanguinity rate and delay in diagnosis in Turkish patients with combined immunodeficiencies: a single-center study. J Clin Immunol. 2011 Feb;31(1):106-11.
- Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet. 1968 Dec 28;2(7583):1364-6.
- Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The Immunologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia. Elsevier. 2015.p 681-742.
- Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2008 May;28(2):413-37,x.
- Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. Clin Genet.2001 Aug;60(2):89-98.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 May;94(5 Suppl 1):S1-63.
- Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol. 2003 Feb;111(2 Suppl): S571-81.
- Buckley R.H Nelson textbook of pediatrics, 2016 elsevier 14;999-1022.
- Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R et al. Italian Network for Primary Immunodeficiencies. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr. 2014 Jun;164(6):1475-80.e2.
- Carroll MC, Fischer MB. Complement and the immune response. Curr Opin Immunol.1997 Feb; 9(1):64-9.
- Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. Science. 2007 Aug 3;317(5838):617-9.

- Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*. 2000 Apr 28;288(5466):669-72.
- Champi C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. *J Pediatr Health Care*. 2002 Jan-Feb;16(1):16-21.
- Chinen J, Finkelman F, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;118(2):489-95. Review. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):956.
- Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Feb 28;7:13. doi: 10.1186/1750-1172-7-13.
- Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. *Mol Syndromol*. 2017 Jan; 8(1):4-23.
- Del Carmen Montes C, Sturich A, Chaves A, Juaneda E, Orellana J, De Rossi R et al. Clinical findings in 32 patients with 22q11.2 microdeletion attended in the city of Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013 Oct;111(5):423-7.
- European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):602-10.e1-11.
- Farhoudi A, Aghamohammadi A, Moin M, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M et al. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(3):177-82.
- Fomin AB, Pastorino AC, Kim CA, Pereira CA, Carneiro-Sampaio M, Abe-Jacob CM. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(9):865-9.
- Frans G, Meyts I, Devriendt K, Liston A, Vermeulen F, Bossuyt X. Mild humoral immunodeficiency in a patient with X-linked Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Mar;170(3):801-3.
- Galal N, Meshaal S, Elhawary R, ElAziz DA, Alkady R, Lotfy S et al. Patterns of Primary Immunodeficiency Disorders Among a Highly Consanguineous Population: Cairo University Pediatric Hospital's 5-Year Experience. *J Clin Immunol*. 2016 Oct;36(7):649-55.
- Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs*. 2007;21(2):105-16.
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968 Dec 28;2(7583):1366-9.
- Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P et al. Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):602 10.e1-11.

- Ghosh S, Gaspar HB. Gene Therapy Approaches to Immunodeficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Oct;31(5):823-834.
- Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol.* 2014 Dec;178 Suppl 1:18-20.
- Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, Caccavelli L, Charrier S, Buckland K et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. *JAMA.* 2015 Apr 21;313(15):1550-63.
- Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P, Hultén M, Fryns JP, Schuetz C et al. Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet.* 2008 Feb;45(2):93-9.
- Haskoğlu Z. Ş., & İkinciogulları A. Kromozom 22q11. 2 Delesyon Sendromu (Digeorge Sendromu/Velokardiyofasiyal Sendrom). *Turk J Immunol* 2014;2(3):57-66
- Hostoffer RW, Bay CA, Wagner K, Venglaric J 3rd, Sahara H, Omair E, Clark HT. Kabuki make-up syndrome associated with an acquired hypogammaglobulinemia and anti-IgA antibodies. *Clin Pediatr (Phila).* 1996 May;35(5):273-6.
- Hsu P, Ma A, Barnes EH, Wilson M, Hoefsloot LH, Rinne T, Munns C, Williams G, Wong M, Mehr S. The Immune Phenotype of Patients with CHARGE Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jan-Feb;4(1):96-103.e2.
- Kılıç SŞ, Aydoğdu H. DiGeorge Sendromu. *Güncel Pediatri* 2004;2:98-100.
- Kınalı Y. Primer İmmün Yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi (Beş yıllık deneyim). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya; 2012
- Kuruilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):573-82.
- Kuruilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):573-82.
- Li W, Liu D, Zhang X, Ding Y, Zhao X. [Clinical features and genotype analysis of 132 patients with Wiskott-Aldrich syndrome]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015 Dec;53(12):925-30.
- Lin JL, Lee WI, Huang JL, Chen PK, Chan KC, Lo LJ, You YJ, Shih YF, Tseng TY, Wu MC. Immunologic assessment and KMT2D mutation detection in Kabuki syndrome. *Clin Genet.* 2015 Sep;88(3):255-60.
- Madhakar M, Mishra A, Ghosh K. Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. *Indian Pediatr.* 2013 Jun 8;50(6):579-86.
- Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003 Dec; 40(6): 587-642.
- Ming JE, Stiehm ER. Genetic syndromic immunodeficiencies with antibody defects. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008 Nov;28(4):715-36, vii.

- Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immunodeficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Sep;173(9):2366-2372.
- Naqvi S, Cole T, Graham JM Jr. Cole-Hughes macrocephaly syndrome and associated autistic manifestations. *Am J Med Genet*. 2000 Sep 11;94(2):149-52.
- Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriya S, Tonoki H et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet*. 1988 Nov;31(3):565-89.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S182-94.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S182-94. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.053. Epub 2009 Dec 29.
- Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004 Apr;144(4):505-11.
- Ochs HD, Petroni D. From clinical observations and molecular dissection to novel therapeutic strategies for primary immunodeficiency disorders. *Am J Med Genet A*. 2017 Sep 21.
- Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2004 Sep;61(18):2361-85.
- Özdemir O. Primer İmmün Yetmezlik tanısı alan hastalarımızın retrospektif değerlendirmesi; tek merkez deneyimi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya; 2017
- Özgür T, Sanal Ö. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2008; 2: 19-24
- Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol*. 2003 Sep;10(3):173-82.
- Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol*. 2012 Apr;2(3-5):186-201.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):696-726.
- Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al (eds). Development of the Fetal and Neonatal Immune System. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 3th ed. Philadelphia. Elsevier. 2008. p493-503.
- Roifman CM, Fischer A, Notarangelo LD, de la Morena MT, Seger RA. Indications for hemopoietic stem cell transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 May;30(2):261-2.

- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 25;11(1):159.
- Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L, Tardieu M, Rozenberg F, Jouanguy E, Casanova JL. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;7(6):495-505.
- Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Mar;40(3):162-6.
- Schoenaker MHD, Henriët SS, Zonderland J, van Deuren M, Pan-Hammarström Q, Posthumus-van Sluijs SJ, Pico-Knijnenburg I, Weemaes CMR, IJpeert H. Immunodeficiency in Bloom's Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):35-44.
- Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2000 Dec;47(6):1311-38.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Jul;111(1):51-5.
- Sorensen RU; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 May;94(5 Suppl 1):S1-63.
- Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Nov;35(4):713-30.
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol*. 2000 Nov;20(6):477-85.
- Taşdemir M. Çocuk immünoloji Departmanında Takip Edilen Primer İmmünyetmezlik Hastalarının Üç Yıllık Sonuçları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Samsun 2011
- Thijssen PE, Ito Y, Grillo G, Wang J, Velasco G, Nitta H et al. Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat Commun*. 2015 Jul 28;6:7870.
- van Engelen BG, Hiel JA, Gabreëls FJ, van den Heuvel LP, van Gent DC, Weemaes CM. Decreased immunoglobulin class switching in Nijmegen Breakage syndrome due to the DNA repair defect. *Hum Immunol*. 2001 Dec;62(12):1324-7.
- van Os NJH, Jansen AFM, van Deuren M, Haraldsson A, van Driel NTM, Etzioni A et al. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. *Clin Immunol*. 2017 May;178:45-55.
- Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immunodeficiency. *Curr Opin Hematol*. 2013 Nov;20(6):501-8.
- Yapıcı Ş, Kılıç SŞ. Wiskott Aldrich Sendromu. *Güncel Pediatri* 2008;6:119-123.

Yeganeh M, Gambineri E, Abolmaali K, Tamizifar B, Espanol T. Other Well-Defined Immunodeficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), Primary İmmünodeficiency Diseases (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.251-314.

Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Reisli İ. Primer İmmün yetmezlikli. 1054 olgunun retrospektif değeriendirilmesi. Astım Allerji. İmmünoloji 2008;6:127-34.

