

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISINDA 10 UYARICI
İŞARETİN ÖNEMİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Özge DUR

**ANKARA
2015**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISINDA 10 UYARICI
İŞARETİN ÖNEMİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Özge DUR

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI**

**ANKARA
2015**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Özge Dur	Tarih: 06 / 08 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Aydan İkinçioğulları	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <i>Primer immün yetmezlik tanısında 10 uyoreci isaretin önemi</i>	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay


Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Aydan İkinçioğulları
Çocuk İmmünoloji- Allerji Bilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Caner Aytekin

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk İmmünoloji- Allerji Bilim Dalı



TEŞEKKÜR

Çalışma boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tez danıőmanım Prof. Dr. Aydan İkinçioğulları'na teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde emeğini bilgi ve deneyimleri ile özveri ile aktaran bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Aynı yolda bir arada yürüdüğümüz yan yana çalıőtıđımız iyi ve kötü bütün zamanlarda bir arada olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma ve tez yazım aşamasında yardımını esirgemeyen İmmünoloji Laboratuvarı çalıőanlarına teşekkür ederim

Asistanlık sürecinde ve tez yapım aşamasında büyük yardımları olan aileme teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARININ TARİHÇESİ VE SINIFLANDIRILMASI	4
2.2. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SIKLIĞI	5
2.3. SIK HASTALANAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM	8
2.4. PRİMER İMMÜN YETMEZLİĞİN UYARICI İŞARETLERİ	12
3. MATERYAL METOD	19
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	19
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	20
3.2.1. İstatistiksel Değerlendirme	20
4. BULGULAR	22
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANILARI.....	22
4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	23
4.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN PİY UYARICI İŞARETLERİ BAKIMINDAN ÖZELLİKLERİ.....	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	47
ÖZET	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

Ig	İmmünglobulin
PIY	Primer immün yetmezlik
CVID	Yaygın değişken immün yetmezlik
MHC	Major Histocompatibility
NK	Doğal öldürücü hücreler (Natural Killer)
OR	Otozomal Resesif
OD	Otozomal Dominant
Btk	Bruton Tirozin Kinaz
XLA	X'e bağlı Agamaglobulinemi
TNS	Toplam Lenfosit Sayısı
TNS	Toplam Nötrofil Sayısı
KİY	Kombine İmmün Yetmezlik
AKİY	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
AT	Ataksi Telenjektazi
JMF	Jefrey Modell Foundation
HİES	Hiper IgE Sendromu
AOM	Akut Otitis Media
XLP	X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık
ALPS	Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
HLH	Familial Hemofagositik Lenfohistiyositoz
IPEX	İmmüdisregölasyon Poliendokrinopati Enteropati X linked
HL	Hodkin Lenfoma

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	PİY Hastalıklarının Sınıflandırılması	5
Tablo 2.	Primer İmmün Yetmezliklerde Başlıca Enfeksiyon Etkenleri.....	11
Tablo 3.	Primer İmmün Yetmezliğin 10 Uyarıcı İşareti (JMF)	12
Tablo 4.	Primer İmmün Yetmezliklerde Diğer Uyarıcı İşaretler	14
Tablo 5.	Yaşamın İlk 1 Yılı İçin Önemli PİY Uyarıcı İşaretleri.....	18
Tablo 6.	Hasta Kayıt Formu	20
Tablo 7.	Çalışma Grubunda Yer Alan Olgular.....	22
Tablo 8.	PİY(+) Grupta Yer Alan Hastalarda PİY Alt Grupları.....	23
Tablo 9.	PİY (+) ve PİY (-) Hastaların Demografik Özellikleri.....	24
Tablo 10.	PİY Alt Gruplarında Yer Alan Hastaların Demografik Özellikleri	25
Tablo 11.	PİY (+) ve PİY (-) Hastalarda 10 Uyarıcı İşaret.....	26
Tablo 12.	PİY Alt Gruplarına Yer Alan Hastalarda 10 Uyarıcı İşaret	27
Tablo 13.	PİY(+) ve PİY(-) Hastalarda Ek Uyarıcı İşaretler.....	29
Tablo 14.	PİY Alt Gruplarına Ait Hastalarda Ek Uyarıcı İşaretler.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmunité canlı organizmanın kendine yabancı olan maddeleri (mikroorganizma, antijen) tanıyarak etkisiz hale getirebilme ve/veya yok edebilme yeteneğidir. Mikroorganizmalara, tümör antijenlerine veya yabancı olarak algılanan bir maddeye karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına İmmün Sistem adı verilir [1].

İmmün sistemin farklı komponentleri vardır. Bunlar: Enfeksiyon etkeninin vücuda girmesini engellemek amaçlı çalışan doğal immün sistemin parçası olan anatomik ve fizyolojik bariyerler; enfeksiyon etkeninin vücuda girmesiyle başlayan doğal immün sistemin (özellik olmayan bağışıklık) bir parçası olan fagositer sistem, kompleman sistemi ve doğal öldürücü hücreler; patojene özgül gelişen ve sonradan oluşan edinsel (adaptif) immün sistemi oluşturan antikor ve T hücre aracılı immün yanıtıdır. Kazanılmış immün sistem, doğal immün sistemden farklı olarak antijene özgüldür ve belleği vardır. Doğal ve kazanılmış immün sistem birlikte çalışarak vücutu yabancı antijenlere, yani hastalıklara karşı etkin bir şekilde korur [1].

İmmün sistemde doğum sonrası dönemden itibaren süren bir olgunlaşma süreci söz konusudur. Her bebek fizyolojik olarak immatür bir immün sistem ile doğar ve başta mikroorganizmalar olmak üzere karşılaştığı yabancı antijenler sayesinde immün repertuarı gelişir. Yaşamın ilk 4-6 ayında bebeği enfeksiyon ajanlarına karşı koruyan en önemli immün eleman anneden plasenta yolu ile bebeğe geçen IgG' dir. Bu nedenlerle süt çocukluğu ve erken çocukluk enfeksiyonların çok sık yaşandığı dönemlerdir.

Diğer yandan, primer (kalıtsal) ya da ikincil nedenlerle immün sistemin yapı taşları ve fonksiyonlarında ortaya çıkan bozukluklar sonucunda başta enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli patolojik bulgular ortaya çıkar. Primer İmmün Yetmezlik (PİY)

hastalıkları immün sistemin herhangi bir komponentinde gelişen genetik hatalar sonucunda klinik ve immünolojik olarak heterojenite gösteren hastalıklardır. Özellikle ağır seyirli PİY lerde erken tanı hayat kurtarıcı iken tüm PİY'lerde tüm dünyada ve ülkemizde PİY hastalıklarının tanısında gecikme vardır. Tanı gecikmesi etkin tedaviyi de olanaksız kılmaktadır. Erken tanının önünde yer alan başlıca bariyerler: PİY'lerin nadir olduğu düşüncesi, süt çocukluğu döneminde enfeksiyonların zaten sık olması, her hastada ailede PİY öyküsü olmaması, silik olması ya da alınamaması, maternal IgG'nin hastalıklara karşı vücudu bir süre koruması, multidisipliner farkındalık zayıflığı, sağlık uygulamalarının giderek daha kısıtlayıcı olması ve günlük hasta pratiğinde hastaya ayrılan zamanın giderek azalmasıdır.

PİY ile sonuçlanan genetik bozukların tanımlanması ve böylelikle erken tanıda, prenatal tanıda ve etkili tedavide daha güçlü yaklaşımların geliştirilmesi günümüzde genetik ve immünolojik tanı olanaklarındaki yeni gelişmelerle mümkün olmaktadır. Nitekim son yıllarda PİY'e yol açan 250 kadar genetik defekt tanımlanmış olup günümüzde 300 den fazla PİY den söz edilmektedir [2]. Bir diğer deyişle son 10 yıl içinde, yeni gelişmeler sayesinde, nadir hastalıklar olarak bilinen PİY'lerin, aslında tüm dünyada giderek artan sıklıkla tanımlandığı ve nadir olmadığı ortaya çıkmıştır [3].

Hastalarda tekrarlayan, ağır, kronik seyirli ve ölümcül enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce PİY tanısı konulması; hastalara etkin tedavi yaklaşımlarının sunulabilmesi, hastaların yaşam kaliteleri, prognozları ve ailelere gelecek kuşaklar için erken genetik danışım verilebilmesi yönünden çok önemlidir ve erken tanı yaşam kurtarır. Bu amacı kendilerine misyon edinerek ilk kez 1993 yılında ortak uzman görüşlerinin onayı ile **Jeffrey Modell Vakfı** tarafından yayınlanmış olan ve PİY tanısına ciddi katkısı bulunan aşağıda sıralanan maddeler PİY hastalıkları için 10 uyarıcı işaret olarak kabul edilmektedir [4, 5]. Bunlar;

1. Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu
2. Bir yılda 2 veya daha fazla sinüs enfeksiyonu
3. 2 ay veya daha uzun süren antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni

5. Büyüme ve gelişme geriliği
6. Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri
7. Ağızda veya ciltde uzun süren mantar enfeksiyonu
8. Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi
9. 2 veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon
10. Ailede immün yetmezlik öyküsü

Kliniklere sık hastalanma yakınması ile başvuran çocuk hastalardan iyi öykü alınması, klinik özelliklerin iyi araştırılması, ayrıntılı fizik muayene yapılmasına ek olarak *Jeffrey Modell Vakfı* tarafından tanımlanan PİY'in 10 uyarıcı işareti açısından değerlendirilmesi durumunda PİY erken tanısı mümkün olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalında 2009-2014 yılları arasında sık hastalanma yakınmasıyla kliniğe başvuran/takip edilen ve PİY tanısı alan/almayan hastaları geriye dönük olarak inceleyerek PİY tanısında kullanılan 10 uyarıcı işaretin tanıda ne denli önem taşıdığını ve yeterli olup olmadığını belirlemek ve PİY erken tanısı için uyarıcı olabilecek ve bu 10 uyarıcı işarete eklenebilecek başka işaretlerin var olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

PİY'ler immün sistemin gelişiminde veya fonksiyonunda bozukluk veya yetmezlikle giden çoğu mendelian geçiş gösteren hastalıklardır. Genellikle tek gen mutasyonları sonucu oluşan PİY'ler genetik defektlerdeki çeşitlilik ve penetrans farklılığı nedeniyle fenotipik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden farklı hastalık tabloları oluştururlar [6].

2.1. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARININ TARİHÇESİ VE SINIFLANDIRILMASI

PİY hastalıklarının ilki X'e bağlı hipogammaglobulinemi (Bruton hastalığı) 1952 yılında tanımlanmıştır [7]. Bir pediatrist olan Col. Odgen Bruton, 1950'lerin erken dönemlerinde Walter Reed Army Hastanesi'nde yaptığı çalışmalarda tekrarlayan enfeksiyonları ve sepsisleri olan küçük bir erkek çocukta yaptığı protein elektroforez incelemesinde, gamaglobulin fraksiyonunun olmadığını saptaması ile tekrarlayan enfeksiyon arasında bir ilişki kurmuş ve hastayı aylık gamaglobülin enjeksiyonları ile tedavi etmiştir [8]. Bu gelişmeyi Robert A Good ve Charles Janeway'in benzer hasta örneklerini 1952 yılında Society of Pediatric Research toplantısında sunmaları izlemiş ve güncel klinik immünolojinin ilk temeleri atılmıştır [9]. Aynı yıllarda İsviçre'de ciddi lenfopenisi olan ve yaşamın erken dönemlerinde ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla ölen infantlar tanımlanmış ve benzer klinik seyire ve patolojik bulgulara sahip hastalıklar swiss tip agamaglobulinemi olarak adlandırılmıştır [10].

1952 yılından günümüze kadar geçen 63 yıllık süreçte PİY'lerin moleküler temelini anlaşılmaması sayesinde birçok yeni gen defektinin PİY nedeni olduğu ortaya konmuştur ve yılda ortalama 10 yeni gen defekti tanımlanmaktadır. Günümüzde 250'den fazla değişik PİY hastalığı tariflenmiştir.

PİY sınıflaması Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından birçok merkezin ve uzmanın ortak değerlendirmeleri ile belirli aralıklarla güncellenmektedir. 2014 yılında yapılan son PİY sınıflamasına göre PİY'ler 9 ana gruba ayrılmaktadır. Her ana grup içinde çok sayıda PİY ve sorumlu genetik defekt yer almaktadır (3, 7).

Tablo 1. PİY Hastalıklarının Sınıflandırılması [11]

1. Kombine immün yetmezlikler
2. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
3. Sendromik durumlarla birlikte /ilişkili İmmün yetmezlikler
4. İmmün sistemin regülasyon bozukluguna bağlı hastalıkları
5. Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları
6. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. İmmün yetmezlik fenokopileri

2014 yılında güncellenen sınıflamaya 2011 den farklı olarak 30 yeni defekt daha eklenmiştir. Böylece PİY'e yönelik olarak toplumlarda artan farkındalık düzeyi ve her yıl saptanan yeni gen defektleri ve mutasyonlar sayesinde PİY repertuarı hızla büyümekte ve tüm dünyada bilinenin aksine, *nadir* değil *yaygın* olduklarına dair veriler artmaktadır.

2.2. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SIKLIğI

PİY'lerin insidansı, fenotipik ve genetik özellikleri toplumlara göre değişmektedir. İmmün yetmezlik hastalıklarının sıklığı hakkındaki oranlar dünyanın değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar gösterir. PİY'lerin dünyadaki genel prevalansı her canlı doğumda 1/2.000 -1/10.000 olarak belirtilir [12].

PİY hastalarını kayıt eden veri tabanlarının en büyüklerinden biri olan ESİD veri tabanının 2014 verilerine göre toplam 19.355 kayıtlı PİY hastası bulunmaktadır.

JMF' ye ait veri tabanı sisteminin 2013 verilerine göre 77.193 kayıtlı PİY hastası bulunmaktadır. Veri tabanı sistemlerinde kayıtlı PİY hastalıkları arasında antikor eksiklikleri JMF veri tabanında %48,6 ESİD veri tabanında %56,6 olarak saptanmıştır. Bunu ikinci sıklıkta JMF'de %14,2, ESİD'de %13,9 ile sendromik durumlarla ilişkili/birlikte görülen immün yetmezlikler izler. Kombine İmmün Yetmezlikler (KİY) JMF'ye göre %6,3 sıklık ile otoinflamatuar hastalıklardan sonra (%7,8) dördüncü, ESİD'e göre %7,47 ile fagositer sistem defektlerinden (%8,7) sonra dördüncü sıradadır.

Ülkemizde ulusal hastalık kayıt sistemleri, veri tabanları bulunmadığından ve PİY görülme sıklığına yönelik sınırlı sayıda çalışma olmasından dolayı PİY insidansı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, akraba evlilikleri oranı ülkemizde yüksek olduğundan PİY insidansının belirtilen rakamlardan daha yüksek olduğu öngörülmektedir.

Kılıç ve arkadaşlarının Türkiye'de 2 merkezin PİY hasta verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, PİY sıklığı 30,5/100 000 olarak saptanmıştır [13]. Bu çalışmada, PİY'lerin en büyük grubunu antikor eksiklikleri (%73,5) oluşturmuştur, diğerleri de sıklık sırasına göre; otoinflamatuar hastalıklar (%13,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (%5,5), fagositer sistem bozuklukları (%3,5), KİY (%2), doğal immün sistem defektleri (%1) ve immün disregülasyon bozuklukları (%0,7) şeklinde yer almıştır.

Bölgelere göre sıklığı değişmekle birlikte tüm dünyada en sık görülen PİY, selektif IgA eksikliği olup görülme sıklığı 1/300-700'dir. Türkiye'de Baştürk ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye'nin her bölgesini kapsayan 20.331 sağlıklı okul çocuğundan elde edilen verilere dayanılan çalışmada selektif IgA eksikliği prevalansı 1/188 olarak bildirilmiştir [14]. IgA eksikliği hariç tutulduğunda, diğer PİY'lerin prevalansı yaklaşık her canlı doğumda 1/10 000 dir.

Yorulmaz ve arkadaşlarının Konya'da 1054 PİY tanılı hastaları değerlendirdiği çalışmasında ise AKİY görülme sıklığının 1/10 000 olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, hastaların ağırlıklı grubunun (%92,8) antikor eksiklikleri, az bir kısmının ise (%2,4) AKİY olduğu belirtilmiştir [15].

Hacettepe Üniversitesi'nden Sanal ve arkadaşları 10 yıllık PİY hastalarının (n=1116) %42'sinin antikor eksiklikleri, %14'nün T hücre defektleri, %15'nin diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikleri, %10'nun fagositer sistem bozuklukları, %7'sinin otoimmün-immün disregülasyon sendromları, %3'nün otoinflamatuvar sendromları, %2'sinin kompleman sistem defektleri, %2'sinin doğal immün sistem defektleri, %5'inin sınıflandırılmayan immün yetmezlikler olduğunu bildirmişlerdir [16].

Kliniğimizde ise 2002-2012 yıllarını kapsayan 10 yıllık süreçte yapılan çalışmada 821 olguya PİY tanısı konmuştur. Bu olguların sıklığı PİY alt gruplarına göre değerlendirildiğinde antikor eksiklikleri %56,3 (n:462), kombine immün yetmezlikler %17,3 (n:142), sendromik durumlarla ilişkili immün yetmezlikler %11,3 (n:92), fagositer sistem defektleri %6,7 (n:55), immün disregülasyon bozuklukları %4,2 (n:35) olarak saptanmıştır [17].

Yukarıda da özetlenen çalışmalarda görüldüğü gibi, ülkemizde PİY'lerin gelişmiş ülkelerden bir takım farkları vardır. 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. Eş akrabalığı düzeyinin bölgelere göre %20-40 arasında değişmekte olduğu Ülkemizde AKİY sıklığının 1/10.000 civarında, oldukça yüksek bir oranda görülmekte olduğunu bildiren retrospektif veri bulunmaktadır [15].

Yapılan bu çalışmalarda sadece tanı konulabilen PİY hastalarının değerlendirildiği göz önüne alındığında, PİY hastalıklarının sanıldığından çok daha fazla görüldüğünü ortaya koymaktadır.

PİY hastalıklarının erken tanısını koyabilmek amacıyla ABD'de 2008 yılından beri giderek daha çok eyalette AKİY için yenidoğan tarama programı kullanılmaktadır. PCR tekniğine dayanan ve "Guthrie" kartlarındaki bir damla kandan gerçekleştirilen TREC (T cell Receptor Excision Circle) ölçümünün kullanılması ile PİY sıklığının yaklaşık 1/ 100 000'den 1/ 50 000'e yükseldiği bilgisi sunulmaktadır [18].

Erken tanı şansını yakalayan hastaların yaşam kalitesi büyük ölçüde artar, morbiditeleri azalır ve ailelerinin doğabilecek diğer çocukları için genetik danışma

veya prenatal tanı şansı mümkün olabilir. Böylelikle sağlıklı nesillerin doğmasına olanak sağlanmış olur. Sağlık ekonomisi anlamında da erken tanının katkısı yadsınamayacak kadar büyüktür [3].

2.3. SIK HASTALANAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Çocukluk yaş grubunda tekrarlayan enfeksiyonlar ve özellikle akut solunum yolu enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çocukluk çağında tekrarlayan enfeksiyonların varlığında; özellikle bu enfeksiyonlar beklenenden ağır seyrediyor; antibiyotik tedavileri ile tam düzelme olmuyor; uzamış antibiyotik tedavilerine gereksinim duyuluyor ve hastalık kronikleşiyor ise PİY 'den şüphelenilerek immün sistemin sayı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır [19].

İmmün sistemi normal olan ve başka risk faktörleri olmayan çocuklarda enfeksiyonların hızlı ve komplikasyonsuz düzelmesi beklenmektedir [20]. Ancak çocuklarda sık hastalanmaya zemin hazırlayan bazı nedenler olabilir. Bunlar arasında: İmmünolojik immatürite, uygunsuz sağlık ve beslenme koşulları, kalabalık ev ortamı, kreş-yuva ve okul ortamında hasta çocuklar ile sık temas, pasif sigara maruziyeti, okul çağında kardeşe sahip olma, alerjik hastalıklar, üst ve alt solunum yollarının anatomik defektleri sayılabilir [20, 21].

Vücutta immün sistem gelişimi bir olgunlaşma sürecini takip eder ve serum IgG düzeyleri 4-6 yaşından sonra, IgA düzeyleri ise 10-12 yaşta erişkin değerlerine erişir. Bu nedenle yaşamın ilk beş yılında çocuklar sıkça enfeksiyon geçirirler [22].

Sık hastalanan çocukları olağan enfeksiyonlar geçiren sağlıklı çocuklardan ayırt etmek gerekir. Beş yaşın altındaki normal immün sisteme sahip sağlıklı çocuklar bile 4-9 kez/yıl ÜSYE geçirebilmektedir [20]. 1 yaşından küçük sağlıklı çocukların %62 'sinin en az yılda bir kez, %17 'sinin yılda 3 veya 3 den fazla AOM geçirmesi normaldir. 3 yaşın altındaki çocukların %80 'inin en az 1kez, %46 'sının 3 veya daha fazla sayıda AOM geçirmesi beklenmektedir. 1-5 yaş arasındaki

çocukların %2'sinin semptomatik idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi, yılda 2-3 kez gastroenterit geçirmesi (yuvaya giden çocuklarda 5 kez/yıl) normal olarak tanımlanmaktadır. Beş yaşın altında, yukarıda verilen sayılardan daha sık hastalanma öyküsü olan çocuklar '*sık hastanan çocuk*' olarak tanımlanır [20].

Hayatın ilk beş yılı enfeksiyon hastalıklarına yatkın bir dönemdir, ancak PİY olan hastaların tanısı da büyük oranda ilk 5 yaş içinde konulmalıdır. Bu nedenle sık hastalanmaya başlama yaşı PİY açısından uyarıcı olabilir. AKİY olan hastalar hücresel ve antikor aracılı immünitinin her ikisinden de yoksun olmalarından dolayı enfeksiyon hastalıklarına yaşamın ilk aylarında yakalanma eğilimi gösterirler. Sadece B hücre yetmezliği olan X'e bağlı agamaglobulinemide (Bruton hastalığı) enfeksiyonlar genellikle 7-9 ay arası başlamaktadır. Bruton hastalığı olan çocuklar anneden plasenta aracılığı ile geçen IgG tipi antikorlar sayesinde enfeksiyonlara karşı 6 ay korunabilmektedirler. Ancak anneden geçen antikorların azalmasıyla birlikte enfeksiyon hastalıklarının sıklığının arttığı görülmektedir.

Sık hastalanan çocuklarda enfeksiyonların bulunduğu doku, süresi, ciddiyeti, komplikasyonları ve antimikrobiyal tedaviye verdiği yanıt şekli önem taşıyan konulardır. Multilober tutulumla seyredabilen pnömonilerde bronşiektazi gelişimi, tekrarlayan AOM'ler sonrası mastoidit ve menenjit gibi komplikasyonlar görülebilmekte ve bu durumlar bir PİY hastalığını işaret edebilmektedir. AOM, sinüzit, pnömoni, gingivitis, menenjit, sepsis, cilt enfeksiyonları, abseler ve daha birçok enfeksiyon PİY hastalıklarıyla ilişkili olabilmektedir.

Enfeksiyon hastalıklarının tipi bazı PİY hastalıkları ile yakından ilişkili olabilmektedir. Örneğin tekrarlayan ve persiste eden gingiviti, stomatiti veya deride abseleri olan hastalar fagositer sistem defektlerini veya nötropeniyi düşündürmelidir. [23]. Tekrarlayan sepsisler opsonizasyon defektlerini, klasik, alternatif ve geç kompleman yollarındaki spesifik opsoninlerin yokluğu veya spesifik IgG gelişim defektiyle ilişkili olabilmektedir. Göbek kordonunun doğumdan sonra 6-8 hafta içinde düşmemesi ve çevresindeki dokunun zayıf iyileşmesi lökosit adezyon defektlerini düşündürür.

T hücre defekti olan hastalar tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlara ek olarak fırsatçı mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlara da yatkındırlar. Tekrarlayan ve geçmeyen candidiazisler, sitomegalovirüs (CMV), pneumocystis jirovecii (carinii) gibi patojenlere bağlı pnömoniler nedeniyle mortal seyirler görülür.

Streptococcus pneumoniae ve haemophilus influenzae tip b gibi kapsüllü invaziv bakterilerle olan enfeksiyonlar antikör eksikliklerinde görülebilmektedir. IgA defekti ve yaygın değişken immün yetmezliği (CVID) olan hastalarda Giardia lambliaya bağlı uzamış gastrointestinal semptomlar görülebilmektedir. X'e bağlı hipogamaglobulinemisi (Bruton hastalığı) olan hastalarda enterovirüslere (echovirus, coxsackievirus) bağlı hastalıklara eğilim artmıştır. Bu hastalarda enterovirüsler özellikle meningoensefalit etkeni olabilirler [24].

Lenfadenitler, Stapylococcus aureusa bağlı cilt enfeksiyonları, abselerle başvuran çocuklarda kronik granüloamatöz hastalık gibi bir fagositer sistem defekti söz konusu olabilir [25]. Hiper IgE sendromu olan (HIES) çocuklarda tekrarlayan akciğer abseleri, AKİY olanlarda interstisyel pnömoniler görülebilmektedir [26].

Neisseria grubuna ait mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlara eğilim geç kompleman komponentlerini (C5-C8) etkileyen konjenital kompleman defektlerinin ayırıcı niteliklerinden biridir [27].

IFN- γ /IL-12 sitokin yolağında veya sitokin üretim/reseptör defektlerinde atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, non typhi Salmonella veya ciddi herpes virüs enfeksiyonları görülebilmektedir [28].

X'e bağlı lenfoproliferatif hastalığı (XLP) olan hastalarda EBV ile ilişkili enfeksiyonlar sonrası fulminan enfeksiyöz mononükleoz görülebilmektedir. NK hücre defektlerinde herpes virüslerle tekrarlayan enfeksiyonlara eğilim görülmektedir. Tedaviye dirençli siğiller ve genital tutulum ile seyreden HPV ilişkili enfeksiyonlar WHIM hastalığında sık görülebilmektedir [29].

Bacillus Calmette Guerin (BCG), poliovirüs, rotavirüs gibi canlı aşuların yapılımlı sonrası oluşabilecek yan etkiler PİY açısından uyarıcı olmalıdır [30].

Tablo 2. Primer İmmün Yetmezliklerde Başlıca Enfeksiyon Etkenleri

Mikroorganizma	Antikor eksiklikleri	Kombine yetmezlikler	immün	Fagositer defektler	Kompleman eksiklikleri
Viruslar	<i>Enteroviruslar</i>	Tüm viruslar, özellikle; CMV, RSV, EBV, Parainfluenza tip 3	-	-	-
Bakteriler	<i>S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis, P.aeruginosa, S.aureus, N.meningitidis, M.pneumoniae</i>	Antikor eksikliklerinde görülen bakteriler ve ek olarak: <i>S.typhi, L.Monocytogenes</i> ve enterik flora	<i>S.aureus, P.aeruginosa, N.asteroides, S.typhi</i>	-	Antikor eksikliklerinde görülen bakteriler, geç komponent eks.de <i>N.meningitidis</i>
Mikobakteriler	-	BCG dahil non-tuberküloz etkenler	-	BCG dahil non-tuberküloz etkenler	-
Mantarlar	-	<i>Candida</i> türleri, <i>Aspergillus</i> türleri, <i>C.neoformans, H.capsulatum</i>	-	<i>Candida</i> türleri, <i>Aspergillus</i> türleri,	-
Protozonlar	<i>G.lambliia</i>	<i>P.jiroveci, T.gondii, C.parvum</i>	-	-	-

Aghamohammadi A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekrarlayan kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları geçiren hastalar incelenmiştir. Çalışmaya alınan 103 hastanın %16,5' inde (n: 17) antikor eksikliğine bağlı PİY saptanmıştır. Hastaların 2'sine CVID, 4'üne IgA eksikliği, 3'üne IgG alt grup eksikliği, 8'ine polisakkarit antijenlerle aşılama sonrası spesifik antikor eksikliği tanısı konulmuştur [32].

Bu çalışmanın ve benzerlerinin de dikkat çektiği gibi PİY hastaları kliniklere genellikle tekrarlayan enfeksiyonlarla başvurmakla birlikte immün sisteminde eksiklikle doğan PİY'li çocuklar, immün sistemin koruyucu fonksiyonlarından mahrum kalarak ciddi, tekrarlayan, ölümcül seyirli enfeksiyon hastalıklarına ek olarak otoimmün, otoinflamatuvar, malign ve allerjik hastalıklarla da prezente olabilmektedirler. Bu nedenle PİY tanısını kolaylaştıracak çok çeşitli ipuçlarına ve uyarıcı işaretlere ihtiyaç vardır.

2.4. PRİMER İMMÜN YETMEZLİĞİN UYARICI İŞARETLERİ

PİY'ler sıklıkla tekrarlayan, tedaviye dirençli, ciddi ve kronik seyirli enfeksiyonlar şeklinde prezente olurlar ancak granülo-matoz hastalıklar, otoimmün/otoinflamatuar hastalıklar, maligniteler, allerjik hastalıklar gibi enfeksiyon dışı nedenlerle gelişen sağlık sorunları olan çocuklardan da PİY'leri dışlamak amacıyla detaylı öykü alınmalıdır. 10 uyarıcı işaretin öyküde dikkate alınması PİY erken tanısını kolaylaştırmaya katkıda bulunacaktır. PİY erken tanısı ile hastaların morbidite ve mortaliteleri azaltmakta, komplikasyonların gelişimini önlenmekte ve sağ kalım süresi uzatmaktadır (11).

Öyküde hastaların geçirmiş olduğu enfeksiyonların sayısı, niteliği, tedavi şekli ve tedavi süresi altta yatan PİY hastalıkları açısından ciddi ipuçları verebilir. Soygeçmişte anne ve baba arasındaki akrabalık varlığı ve derecesi, ailede PİY hastalığı olan birey varlığı ve kardeş ölüm öyküsü detaylıca sorgulanmalıdır. Fizik muayenede, özellikle yaşamın ilk 6 ayında başlayan ve tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği ve malnütrisyon sıklıkla görülür. Özellikle AKİY'li çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği yaşamın ilk aylarından itibaren dikkat çekmeye başlar.

Günümüzde hekimlerin ve sağlık çalışanlarının PİY hastalıklarına ilişkin fakındalık düzeyleri ve PİY'li hastaya yaklaşım hakkındaki deneyimleri halen yeterli değildir.

Bu amaçla hastalardan elde edilen öykü özelliklerinden, yapılan fizik muayenelerden derlenen bulgular ve ortak uzman görüşleri biraraya getirilerek **Jeffrey Modell Vakfı (JMF)** tarafından ilk kez 1993 yılında yayınlanmış olan ve PİY tanısına önemli düzeyde katkısı bulunan "Primer İmmün Yetersizlik Hastalıkları İçin 10 Uyarıcı İşaret" tanımlanmıştır. PİY şüphesi uyandıran her hastadan öykü alınırken 10 uyarıcı işaret listesinde belirtilen bilgiler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır [33, 34, 35, 36]. Jeffrey Modell Vakfınca tanımlanan PİY 'in 10 uyarıcı işareti Tablo 3'de gösterilmiştir

Tablo 3. Primer İmmün Yetmezliğin 10 Uyarıcı İşareti (JMF)

1. Bir yılda 4 veya daha fazla yeni kulak enfeksiyonu
2. Bir yılda 2 veya daha fazla yeni sinüs enfeksiyonu
3. 2 ay veya daha uzun süren antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni
5. Büyüme ve gelişme geriliği
6. Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri
7. Ağızda veya ciltde uzun süren mantar enfeksiyonu
8. Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi
9. 2 veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon
10. Ailede immün yetmezlik öyküsü

Gelişen teknoloji ve hızla artan PİY repertuarı nedeniyle 10 uyarıcı işaretin PİY tanısında yetersiz olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır [37, 38, 21, 39]. 10 uyarıcı işaret çok önemli olmakla birlikte bu işaretlerle ilgili genel kullanımı destekleyecek çalışma sayısı çok değildir ve bu çalışmalara göre 10 uyarıcı işaretin PİY tanısındaki etkinliği sorgulanmaktadır [40, 41, 42]. Tanıda sadece 10 uyarıcı işaret kullanıldığı taktirde allerji, otoimmünite, otoenflamasyon, malignite gibi başka semptomlarla prezente olan PİY hastalarının tanısı gecikebilir. Bu nedenle PİY tanısında bazı ek uyarıcı işaretlere gereksinim duyulduğuna ait veriler atmaktadır [37, 38, 39]. Ek bulgular ve uyarıcı işaretler sağlık alanında çalışan herkesin ilgilendiği alanları kapsamakla birlikte başta gastroenterolojik, romatolojik, dermatolojik, hematolojik, onkolojik alanlar olmak üzere birçok spesifik alanı da ilgilendiren çok geniş bir skalaya dağılmış bulunmaktadır [21].

Tablo 4. Primer İmmün Yetmezliklerde Diğer Uyarıcı İşaretler

• Canlı aşya yapılımlı sonrası oluşan komplikasyonlar (BCGitis)
• Kronik ishaller
• Nedeni bilinmeyen ve uzun süren ekzema (atopik dermatit)
• Otoimmün hastalıklar-sitopeniler
• Atipik mikobakterilere ikincil oluşan hastalıklar
• P. jiroveci pnömonisi
• Bazı maligniteler
• Hemofagositik sendrom
• Lenfoproliferatif hastalıklar
• Granulomatoz hastalıklar
• Anne baba arasında akraba evliliği
• Kardeş ölüm öyküsü

Kronik ishal, malabsorbsiyon, malnütriyon, organomegali, inflamatuvar barsak hastalıkları PİY ile ilişkili gastroenterolojik hastalıklardır. AKİY 'li hastalarda ciddi ishaller yaşamın çok erken döneminde başlayabilmektedir. Tekrarlayan ve kronik giardiasis antikor eksikliklerine bağlı olabilir [43]. Enfeksiyöz kolit ve ishal etkeni olarak rotavirüs, campylobakter, enterovirüsler, cryptosporidium parvum, salmonella spp ve clostridium difficile sık görülen etkenler arasındadır. KGH veya HİES olan hastalarda S.auerusa bağlı karaciğer abseleri de görülebilecek gastroenterolojik manifestasyonlardandır.

PİY'lerde otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların görülme riski artmıştır. 248 CVID hastasını içeren bir çalışmada 69 (%27,8) hastada otoimmün hastalık varlığı saptanmış olup bunlardan en sık görülenler trombositopeni (n:18), hemolitik anemi (n:12), romatoid artrit (n:5), juvenil romatoid artrit (n:4) olarak raporlanmıştır [44].

Bazı PİY'lerde immün disregülasyona otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir. Otoimmün lenfoproliferatif sendromu olan hastalarda jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipergamaglobulinemi, B hücre lenfositozu ve otoimmün manifestasyonlar görülmektedir. Bu hastalığa eşlik eden otoimmün süreçler sıklıkla

hemolitik anemi, glomerülonefrit, idiopatik trombositopenik purpura gibi hastalıklardır [45].

Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofinin eşlik ettiği bir sendrom olan APECED sendromunda otoimmün hastalıklar sık görülür. Regulator T hücrelerinde defekt görülmesi neticesinde ciddi ve mortal seyirli otoimmün hastalıklar IPEX sendromuna eşlik eder [46].

Kemik ve eklem anomalileri, artritler antikor eksiklikleriyle ilişkili olabilir. Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma spp. ciddi antikor eksikliği olan hastalarda artrit etkeni olabilir [43].

Aşı sonrası görülebilecek yan etkiler PİY işareti olabilir. B hücre defekti veya AKİY olan hastalarda canlı oral polio aşısı ile aşılama sonrası parolitik poliomyelit görülebilmektedir. Özellikle AKİY, KİY ve interferon gama ve IL-12 ilişkili PİY'lerde BCG aşısı sonrasında lokal ve/veya disemine mikobakteriyel enfeksiyonlar görülebilir [47].

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgA ya karşı gelişen IgE antikorları nedeniyle kan transfüzyonları sırasında anaflaktik reaksiyonlar görülebilmektedir [48].

PİY olan hastalarda birçok deri hastalığı görülebilmekte ve bu bulgular altta yatan hastalık türü açısından uyarıcı olabilmektedir. Gri saç, ciltte depigmentasyon, albinizm gibi cilt bulguları ise spesifik PİY hastalıklarının uyarıcıları olabilir [49]. Chediak-Higashi veya Griscelli sendromu olan hastalarda parsiyel albinizm ve gri saç görülebilmektedir.

Egzema ve yüksek serum IgE değerlerinin bir arada olması yaşamın ilk aylarında inek sütü proteini alerjisini ilk etapta akla getirirse de bu durumlar SCID, IPEX, WAS, DOCK 8 eksikliği ve HIES gibi birçok PİY hastalığında da görülebilmektedir ve bu hastalıklar açısından erken dönemde uyarıcı olabilir[50].

Atopik dermatit çok sık görülen egzematöz bir cilt hastalığıdır ve ciddi atopik dermatite neden olabilecek PİY hastalıkları bulunmaktadır. Bunlar; selektif IgA eksikliği, Wiskott Aldrich sendromu (WAS), X'e bağlı agamaglobulinemi, hiper IgE

sendromu (HİES) ve Omenn sendromunu içerir. Atopik dermatit PİY hastalıklarının tek prezentasyon şekli olabilir bu nedenle ciddi ve tedaviye dirençli atopik dermatiti olan hastalarda PİY varlığı açısından immün sistem değerlendirilmelidir [51].

Ciltte tekrarlayan veya persiste eden kandida enfeksiyonları, mukokütanöz kandidiazis, kandidaya bağlı paronişiler, granümatöz formasyonlar, eritroderma PİY'de görülebilecek hastalıklardır [52]. Fagositer, hücresel, kombine ve diğer birçok immün yetmezliklerde fungal enfeksiyonlara artmış eğilim vardır. CGD, SCID, HİES, IFN- γ IL-12 defektleri, Di George, CD40L defektleri, WAS ve CVID gibi birçok PİY hastalıklarında mantar enfeksiyonları görülmektedir [52]. Ayrıca jeneralize eritroderma Omenn sendromunda, telenjiektaziler Ataksi Telenjiektazide (AT) görülür. Otoimmün hastalıkların cilt bulguları olan raş, skleroderma, vaskülitik veya granümatöz cilt tutulumları PİY hastalarında görülebilmektedir.

Nörolojik semptom ve bulgular PİY hastalıkları açısından uyarıcı işaret niteliği taşımaktadır. AT'li hastaların nöromusküler gelişim açısından yaşlarına göre geri olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda sıklıkla geniş tabanlı yürüme ve serebellar ataksi yaşamın ilk bir/ iki yılında prezente olur. AT'li hastalarda İmmün sistem defektleri sıklıkla nörolojik defektlerin başlangıcından sonra belirmeye başlar. Bu nedenle erken tanıda nörolojik semptomlar önem kazanır. Chediak -Higashi sendromu olan hastalarda kognitif gelişme gerilikleri, nistagmus, serebellar, spinal ve periferik nöropatiler görülebilmektedir. Griscelli sendromunda nöbetler, ataksi, okulomotor ve reflex anomaliler görülebilir. Hipkalsemiye bağlı nöbetler Di-George sendromu açısından uyarıcı olabilir.

3. ve 4. branşial poşlardan kaynaklanan embriyolojik gelişim kusurları timus displazisi/aplazisi ile sonuçlanarak T hücre aracılı PİY'lere neden olur. Bu embriyolojik anomaliler sıklıkla timus ile birlikte paratiroid bezini, mandibulayı, bunlarla ilişkili büyük damarları ve kalbi etkileyen bir hastalık olan Di-George sendromu şeklinde karşımıza çıkar. Yenidoğan döneminde gelişen nöbetler, tetaniler, konjenital kalp hastalıkları, hipopolastik mandibula, yüksek damak, kısa filtrum, küçük ağız, düşük ve posterior yerleşimli kulak gibi bulguların varlığında Di George Sendromu (22del 11,2) akla gelmelidir.

Hematolojik defektler özellikle sitopeniler PİY hastalıklarına eşlik etmektedirler. Lökopeni ve lenfopeni PİY açısından uyarıcıdır. Konjenital nütropeni, XLA, CD40 Ligand defekti, CVID, SCID nütropeni görülebilen PİY'lerdir. WAS B ve T hücre fonksiyonunda olan defektlere ek olarak intrinsik trombosit anomalileri, düşük trombosit sayısı ve küçük trombositler ile seyrederek. Enfeksiyon belirtisi olmaksızın lökositoz ve nötrofili adezyon molekül eksikliğini (LAD1) düşündürür.

Nötrofillerin granüllerindeki birikimler (dev intrastoplazmik granüller, howell jolly cisimleri benzeri) Chediak-Higashi, veya aspleniye düşündürür [53].

PİY'lerde malign hastalıkların görülme riski sağlıklı çocuklara göre çok daha fazladır. Özellikle T hücre malignitelerinde artış vardır (lösemi riski 70 kat, lenfoma riski 250 kat artmıştır). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında B hücre malignitelerinde de artmış risk söz konusudur. Non Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin Lenfoma en sık görülen PİY ilişkili malignitelerdir [54].

En ciddi ve ölümcül seyirli PİY hastalıklarının yaşamın ilk 1 yılı içinde ortaya çıktığı ve bu hastalıkların pediatrik acil olarak kabul edilip tek yaşam şansının hematopoetik kök hücre nakli olduğu bilinmektedir. Bu durumlar göz önüne alındığında 10 uyarıcı işaretin daha çok çocuk ve adölesanları etkileyen PİY hastalıkları açısından uyarıcı olabileceği ve yaşamın ilk 1 yılı için ek uyarıcı işaretlere ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir [55]. Bu amaçla Brezilya'da Sampaio ve arkadaşları yaşamın ilk 1 yılı için PİY hastalıkları açısından bir grup uyarıcı işaret tanımlamıştır. Bu işaretlerin arasında 10 uyarıcı işaretten bazıları bulunmakla birlikte başka uyarıcı işaretler de listeye eklenmiştir [55]. Sampaio ve arkadaşlarının yaşamın ilk 1 yılı için tarifledikleri PİY erken tanısını kolaylaştırmak amaçlı uyarıcı işaretler Tablo 5'de sunulmaktadır.

Tablo 5. Yaşamın İlk 1 Yılı İçin Önemli PİY Uyarıcı İşaretleri

1. Ciddi ve/veya süreklilik gösteren fungal, viral, bakteriyel enfeksiyonlar
2. Canlı aşısı sonrası (özellikle BCG) görülen yan etkiler
3. Diabetes Mellitus gibi otoimmün ve/veya otoinflamatuar hastalıklar
4. Sepsis benzeri klinik tablo (mikroorganizma izolasyonu olmaksızın)
5. Kronik seyirli cilt lezyonları
6. Kronik seyirli ishal
7. Konjenital kalp hastalıkları (özellikle konotrunkal anomaliler)
8. Gecikmiş göbek kordonu ayrılması (>30 gün)
9. Ailede PİY öyküsü veya enfeksiyonlar nedeniyle erken ölüm öyküsü
10. Persisten lenfositopeni veya diğer sitopeniler, enfeksiyonsuz lökositoz
11. Hipokalsemi (nöbetle birlikte veya nöbetsiz)
12. Akciğer grafisinde timus gölgesinin bulunmaması

PİY erken tanısı bütün dünyada sağlık sektöründe çalışmakta olan herkesi ve tüm toplumu ilgilendiren ve farkındalığının artması açısından ciddi dikkat ve özveri gerektiren bir konudur. Farkındalık çalışmaları sağlık sektörü ve toplumun bilgi düzeyleri hedeflenerek yapılmalıdır. PİY hastalıkları açısından uyarıcı işaretlerin farkında olduğu takdirde PİY tanısı konması yaşamın erken döneminde mümkün olur ve bu binlerce PİY'li çocuğun hayata dönebilmesini ve sağlıklı yaşayabilmesini mümkün kılar. Bu amaçla tanımlanmış olan PİY'in 10 uyarıcı işareti PİY erken tanısı açısından çığır açmış olmakla beraber çağımızın hızlı tanı olanakları ve yeni tanı tetkikleri sayesinde her geçen gün artan PİY hastalıklarının erken tanısını kolaylaştırmak için 10 uyarıcı işarete eklenebilecek yeni uyarıcı işaretlere de ihtiyaç bulunmaktadır.

3. MATERYAL METOD

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmada, Ocak 2009- Ocak 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı Polikliniğine sık hastalanma yakınmasıyla başvuran PİY tanısı koyulan/koyulmayan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 2009 ve 2010 yıllarında başvuru yapan hastalara ait dosya ve bilgisayar kayıtlarına ulaşılamadığından bu dönemde başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı. Böylelikle; Ocak 2011-Ocak 2015 döneminde başvuran 0-18 yaş arası 607 hastanın dosya bilgileri incelendi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı alındı. 607 hastadan verilerine tam olarak ulaşılabilen 573 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait veriler, hastane dosyaları ve Avicenna bilgisayar veri tabanı sisteminden toplanarak, bu çalışma için oluşturulan hasta formuna kayıt edildi. Hasta kayıt formu Tablo 6'da sunulmaktadır.

Çalışmaya alınan 573 hastanın 393'ünde bir PİY hastalığı saptanırken, 180'inde saptanmadı. PİY saptanan hastalar PİY (+) ve saptanmayanlar PİY(-) olarak tanımlanarak 2 gruba ayrıldılar.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı/başvuru yaşları, aile öyküleri ve klinik özellikleri değerlendirildi. Bu bağlamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi ya da kardeş ölüm öyküsü, başvuruda JMF tarafından tanımlanan PİY'in 10 uyarıcı işaretinden ve bu 10 uyarıcı işarete eklenebilecek uyarıcı işaretlerden (ek uyarıcı işaretler Tablo 6'de sunulmuştur) var olanlar hasta kayıt formuna kayıt edildi.

Tablo 6. Hasta Kayıt Formu

HASTA KAYIT FORMU	
Formun doldurulduğu tarih/yaş:	Protokol No:
Ad Soyad:	Doğum Tarihi:
Cinsiyet:	Tanı:
İlk Başvuru Yaşı:	Semptom Başlama Yaşı:
Soy geçmiş: Akrabalık, <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok, Derece:	
<input type="checkbox"/> Ailede benzer hastalık öyküsü	
<input type="checkbox"/> Ölen Kardeş	
<u>Tanıda Semptomları: 10 uyarıcı işaret</u>	
<input type="checkbox"/> Yılda ≥ 4 yeni otit	
<input type="checkbox"/> Yılda ≥ 2 yeni sinüs enfeksiyonu	
<input type="checkbox"/> ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı	
<input type="checkbox"/> Yılda ≥ 2 yeni pnömoni	
<input type="checkbox"/> Gelişme geriliği	
<input type="checkbox"/> Tekrarlayan cilt ve organ abseleri	
<input type="checkbox"/> Persistan oral moniliazis	
<input type="checkbox"/> IV tedavi gereksinimi	
<input type="checkbox"/> ≥ 2 derin doku / fırsatçı mo. enfeksiyonu	
<input type="checkbox"/> Ailede immün yetmezlik öyküsü	
<u>Ek Bulgular: 10 uyarıcı işarete eklenebilecek işaretler</u>	
<input type="checkbox"/> İshal	<input type="checkbox"/> Malignite
<input type="checkbox"/> Egzema	<input type="checkbox"/> Allerjik hastalıklar
<input type="checkbox"/> Artrit	<input type="checkbox"/> BCG itis
<input type="checkbox"/> LAP ≥ 2 cm	<input type="checkbox"/> Otoimmünite
<input type="checkbox"/> Bronşiektazi	<input type="checkbox"/> Organomegali

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Ana Bilim Dalı'nda SPSS 16,0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare ya da Fisher'in Kesin ki-kare testleri kullanıldı. Çoklu lojistik regresyon analizi ile sonuç değişkeni üzerine etkili olan açıklayıcı

değişkenler incelendi. Lojistik regresyon analizinden elde edilen düzeltilmiş Odds oranı ve %95 güven aralıkları ilişki katsısı olarak verildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki farklılığı Mann-Whitney U testi ile incelendi. P değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANILARI

Ocak 2011-Ocak 2015 döneminde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı Polikliniğine sık hastalanma yakınması ile başvuran 0-18 yaş arası 573 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 573 hastanın 393'ünde bir PİY hastalığı saptanırken, 180' inde saptanmadı. PİY saptanan hastalar PİY (+) ve saptanmayanlar PİY (-) olarak tanımlanarak 2 gruba ayrıldı (Tablo 7). Çalışmamızda yer alan olgular bundan sonraki açıklamalarda PİY (+) ve PİY(-) olmak üzere yapılan gruplandırmaya göre tanımlanacaktır.

Tablo 7. Çalışma Grubunda Yer Alan Olgular

Sık hastalanma yakınması ile başvuran olgular (n=573)	n/(%)
PİY (+)	393/ 68,5
PİY (-)	180/ 31,4

PİY(+) grupta yer alan hastaların PİY alt gruplarına göre hasta sayıları Tablo 8'de sunulmaktadır. PİY (+) hastaların %81,4'ü (n:320) antikor eksikliği, %12,4'ü (n:49) kombine immün yetmezlikler, %2,2'si (n:9) sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezlikler, %0,5'i (n:2) immün sistem disregülesyon bozuklukları,%1,5'i (n:6) fagositer sistemin sayı ve/veya fonksiyonlarının konjenital bozuklukları, %0.25'i (n:1) doğal immün sistem defektleri, %0,5'i (n:2) otoinflamatuvar hastalıklar, %1'i (n:4) kompleman sistemi defektlerinden oluşmaktadır.

Tablo 8. PİY(+) Grupta Yer Alan Hastalarda PİY Alt Grupları

PİY alt grupları	n:	%
Antikor Eksikliğine Bağlı İmmün Yetmezlikler	320	81,4
Kombine İmmün Yetmezlikler	49	12,4
Sendromik Durumlarla ilişkili/Birlikte Olan İmmün Yetmezlikler	9	2,2
İmmün Sistem Disregülasyon Bozuklukları	2	0,5
Fagositer Sistemin Sayı/Fonksiyon Defektleri	6	1,5
Doğal İmmün Sistem Defektleri	1	0,25
Otoinflamatuvar Hastalıklar	2	0,5
Kompleman Eksiklikleri	4	1

4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

PİY (+) ve PİY (-) hastaların demografik özellikleri Tablo 9'da sunulmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların %39,6' sını (n:227) kız, %60,3' ü (n:346) erkekti. PİY (+) hastaların %36,9' u (n:145) kız, %63,1' i (n:248) erkekti. PİY (-) hastaların %54,6 'sını (n:86) kız,%54,4' ü (n:98) erkekti. Her iki grupta da erkek çocuklar fazla olmakla birlikte PİY (+) grupta erkek egemenliğinin sınırda da olsa anlamlı olduğu görüldü (p=0.049).

Semptomlarının başlama yaşı median (minimum/maximum) PİY (+) hastalarda 10 ay (0-204), PİY (-) hastalarda 18 ay (0-168) olarak saptandı. PİY (+) hastalar için tanı yaşı, PİY (-) hastalar için başvuru yaşı olarak ifade edildi. Tanı/başvuru yaşı PİY (+) hastalarda 36 ay (0-204), PİY (-) hastalarda 48 ay (1-104) olarak saptandı. PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında semptom yaşı ve tanı/başvuru yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi. PİY (+) olanların hem tanı/başvuru hem de semptom yaşı PİY (-) olanlara göre küçük bulundu (p<0,05).

Eş akrabalığı PİY (+) hastaların %25,6'sında (n:101), PİY(-) hastaların %21,7'sinde (n:30) vardı. PİY (+) ve PİY (-) gruplar arasında eş akrabalığı bakımından anlamlı fark bulunmadı (p=0,051).

Kardeş ölüm öyküsü PİY (+) hastaların %7,8' inde (n:31) ve PİY (-) hastaların %2,2'sinde (n:4) vardı. PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında kardeş ölümü bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$).

Tablo 9. PİY (+) ve PİY (-) Hastaların Demografik Özellikleri

	<i>PİY(+)</i> (n:393)	<i>PİY (-)</i> (n:180)	<i>p</i>
Cinsiyet (K/E)			
n	145 / 248	82 /98	0,049*
(%)	(36,9/63,1)	(45,6/54,4)	
Semptom Yaşı (ay)			
median(min/max)	10 (0-204)	18 (0-168)	0,001*
Tanı/Başvuru Yaşı (ay)			
median(min/max)	36 (0-204)	48 (1-204)	0,001*
Akrabalık (n:134)			
n	101	33	0,051
(%)	(25,8)	(18,3)	
Kardeş Ölümü (n: 36)			
n	31	4	0,007*
(%)	(7,8)	(2,2)	

PİY (+) grupta yer alan hastaların PİY alt gruplarına göre demografik özellikleri Tablo 10'da sunulmaktadır. 8 PİY grubundan sadece antikor eksiklikleri, kombine immün yetmezlikler ve fagositer sistem defektleri gruplarında elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiş, diğer alt gruplarda yeterli sayıda hasta yer almadığından değerlendirme yapılmamıştır. Antikor eksiklikleri ve KİY'ler açısından bakıldığında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Antikor eksiklikleri ve KİY saptanan grupta eş akrabalığı bakımından anlamlı farklar saptandı ($p<0,05$). Eş akrabalığı oranı antikor eksikliği grubunda %16, kombine immün yetmezlik grubunda %75,5 bulundu ($p<0,05$).

Antikor eksikliklerinde semptomların başlama yaşının 12 ay, hastaların tanı alma yaşının 42 ay, kombine immün yetmezlik grubunda ise semptomların başlama yaşı 2 ay, hastaların tanı alma yaşının 4 ay olduğu görüldü. Hem semptom hemde tanı yaşı KİY hastalarında diğer immün yetmezlik alt gruplarına göre belirgin düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 10. PİY Alt Gruplarında Yer Alan Hastaların Demografik Özellikleri

	<i>Cinsiyet</i>		<i>Akrabalık</i>		<i>Kardeş Ölümü</i>	<i>Tanı Yaşı(ay)</i>	<i>Semptom Yaşı (ay)</i>
	<i>Kız</i>	<i>Erkek</i>	<i>Yok</i>	<i>Var</i>		<i>med (min-mx)</i>	<i>med (min-mx)</i>
Antikor Eksikliği (n:320 /%81.4)	114 (%35,6)	206 (%64,4)	268 (%84)	51 (%16)	12 (%3,75)	42 (1-204)	12 (0-204)
KİY (n:49/ %12.4)	22 (%44,9)	27 (%55,1)	12 (%24,5)	37 (%75,5) *	13 (%26,5) *	4 (0-136)*	2 (0-72)*
Sendromik Durumlarla ilişkili İY. (n:9/ %2.2)	2 (%22,2)	7 (%77,8)	5 (%55,6)	4 (%44,4)	4 (%44,4)	30 (1-126)	6 (1-125)
İmm. Sist. Disregülasyon boz. (n:2/ %0.5)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	2 (%100)	1 (%50)	61 (2-120)	1 (1-1)
Fagositer sist Def (n:6/ %1.5)	2 (%33,3)	4 (%66,7)	2 (%33,3)	4 (%66,7)	1 (%16,6)	10,5 (0-48)	1 (0-6)
Doğal İmm. Sist. Def. (n:1/ %0.25)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	60 (60-60)	2 (2-2)
Otoinf. Hast. (n:2/ %0.5)	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)	0 (%0)	1 (%50)	48 (2-94)	2 (2-2)
Kompl. Eks. (n:4/ %1)	3 (%75)	1 (%25)	2 (%50)	2 (%50)	0 (%0)	108 (36-204)	30 (5-72)

4.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN PİY UYARICI İŞARETLERİ BAKIMINDAN ÖZELLİKLERİ

PİY (+) ve PİY (-) gruplarda JMF tarafından tanımlanan 10 uyarıcı işaretin bulunma sıklığı Tablo 11'de sunulmaktadır. PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında 10 uyarıcı işaretin herhangi birinin varlığı incelendiğinde PİY (+) 393 hastanın %54,7'sinde (n:215) 10 uyarıcı işaretin en az 1'i vardı. PİY (-) 180 hastanın %47,2'sinde (n:85) 10 uyarıcı işaretin en az 1'i vardı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Büyüme ve gelişme geriliği PİY (+) hastaların %19,1'inde, PİY (-) hastaların %10'unda vardı. PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında büyüme ve gelişme geriliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Ailede PİY öyküsü varlığı PİY (+) hastaların %5,1'inde, PİY (-) hastaların %1,1'inde vardı. PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında ailede PİY öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Diğer uyarıcı işaretlerin görülme oranları arasında PİY (+) ve PİY (-) hastalarda anlamlı fark bulunmadı. Yani; yılda ≥ 4 yeni kulak enfeksiyonu ve yılda ≥ 2 yeni sinüs enfeksiyonu, 2 ay veya daha uzun süren antibiyotik kullanımı, bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni, yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri, ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu, enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi, 2 veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon ve fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon uyarıcı işaretlerinin görülme sıklıkları PİY hastalarında istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. PİY (+) ve PİY (-) Hastalarda 10 Uyarıcı İşaret

	<i>PİY (+)</i> (<i>n=393</i>)	<i>PİY (-)</i> (<i>n=180</i>)	<i>P</i>
10 uyarıcı işaretten en az 1'inin varlığı	215 (%54,7)	85 (%47,2)	0,096
Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu	32 (%8,1)	9 (%5)	0,176
Bir yılda 2 veya daha fazla sinüs enfeksiyonu	20 (%5,1)	6 (%3,3)	0,349
2 ay veya daha uzun süren antibiyotik kullanımı	18 (%4,6)	5 (%2,8)	0,308
Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni	42 (%10,7)	14 (%7,8)	0,276
Büyüme ve gelişme geriliği	75 (%19,1)	18 (%10)	0,006*
Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri	11 (%2,8)	5 (%2,8)	0,989
Ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu	51 (%13)	14 (%7,8)	0,069
Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi	142 (%36,1)	57 (%31,7)	0,297
2 veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon	10 (%2,5)	1 (%0,6)	0,107
Ailede PİY öyküsü	20 (%5,1)	2 (%1,1)	0,021*

* $p<0,05$

PİY alt gruplarında yer alan hastalarda JMF tarafından tanımlanan 10 uyarıcı işaretin varlığı ile ilgili veriler Tablo 12'de sunulmaktadır.

Tablo 12. PİY Alt Gruplarına Yer Alan Hastalarda 10 Uyarıcı İşaret

	<i>Antikor Eksikliği</i>	<i>KİY</i>	<i>Sendromik Durumlarla ilişkili İY.</i>	<i>İmm. Sist. Disregülasyon Boz.</i>	<i>Fagositer Sist. Def.</i>	<i>Doğal İmm. Sist. Def.</i>	<i>Otoinf. Hast.</i>	<i>Kompl. Ek.</i>
<i>(PİY n=393)</i>	<i>(n:320)</i>	<i>(n:49)</i>	<i>(n:9)</i>	<i>(n:2)</i>	<i>(n:6)</i>	<i>(n:1)</i>	<i>(n:2)</i>	<i>(n:4)</i>
10 uyarıcı işarettten en az 1'inin varlığı (n:215)	147 (%45,9)*	49 (%100)*	8 (%88,9)	2 (%100)	5 (%83,3)	1 (%100)	2 (%100)	1 (%25)
Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu (n:32)	27 (%8,4)	5 (%10,2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Bir yılda 2 veya daha fazla sinüs enfeksiyonu (n:20)	19 (%5,9)	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
2 ay veya daha uzun süren antibiyotik kullanımı (n:18)	6 (%1,9)*	8 (%16,3)*	1 (%11,1)	1 (%50)	2 (%33)*	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni (n:42)	23 (%7,2)*	17 (%34,7)*	1 (%11,1)	0 (%0)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Büyüme ve gelişme geriliği (n:75)	35 (%10,9)*	30 (%61,2)*	4 (%44,4)	2 (%100)	3 (%50)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)
Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri (n:11)	4 (%1,3)	3 (%6,1)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%50)*	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
Ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu (n:51)	21 (%6,6)	25 (%51)*	3 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%50)	0 (%0)
Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi (n:142)	91 (%28,4)*	35 (%71,4)*	6 (%66,7)	2 (%100)	5 (%83)*	0 (%0)	2 (%100)	1 (%25)
2 veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon (n:10)	1 (%0,3)	7 (%14,3)*	0 (%0)	1 (%50)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Ailede PİY öyküsü (n:20)	7 (%2,2)	10 (%20,4)*	1 (%11,1)	0 (%0)	1 (%16,7)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)

* p<0,05

En az 1 işarettin varlığı antikor eksikliği grubunda yer alan hastaların 147'sinde (%45,9), KİY'li hastaların tümünde (n=49/%100), sendromlarla birliktelik gösterenlerin 8'inde (88,9), immün sistem disregülasyon bozukluğu olan 2 hastada (%100), otoinflamatuar bozukluğu olan 2 hastada (%100), doğal immün sistem bozukluğu olan 1 hastada (%100), kompleman sistemi bozukluğu olan 4 hastanın %25'inde (n:1) saptandı.

Antikor eksikliği olanlarda en az 1 uyarıcı işarettin varlığı %45,9 iken, KİY'li hastaların tümünde (%100) en az 1 uyarıcı işaret mevcuttu (p<0,05).

Diğer işaretler bakımından elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

≥ 2 ay antibiyotik kullanımı sıklığı antikor eksikliği olanlarda %1,9 iken, ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı olan 18 hastanın %33,3'ünde antikor eksikliği tanısı vardı ($p<0,05$).

≥ 2 ay antibiyotik kullanım KİY 'li hastaların %16,3'ünde bulundu ($p<0,05$). ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı olan 18 hastanın %44,4'ünde KİY saptandı ($p<0,05$).

Yılda ≥ 2 yeni pnömoni görülen 42 hastanın %54,7'inde (n:23) antikor eksikliği mevcuttu ($p<0,05$).

Yılda ≥ 2 yeni pnömoni geçirme KİY 'li hastaların %34,7'inde vardı ($p<0,05$). Ayrıca yılda ≥ 2 yeni pnömoni görülen 42 hastanın %40,4'ünde (n:17) KİY saptandı ($p<0,05$).

Büyüme-gelişme geriliği antikor geriliği antikor eksikliği olan hastaların %10,9'unda vardı ve büyüme-gelişme geriliği olan 75 hastanın %46,6'ında (n:35) antikor eksikliği vardı ($p<0,05$).

Büyüme-gelişme geriliği KİY'li hastaların %61,2'inde vardı ($p<0,05$). Büyüme-gelişme geriliği olan 75 hastanın %40'ında (n:30) KİY saptandı ($p<0,05$).

Yineleyen cilt, derin doku veya organ apselerinin varlığı açısından antikor eksikliği ve KİY olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu KİY'li hastaların %51'inde, KİY (-) hastaların %7,6'sında vardı. ($p<0,05$). Ayrıca ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu görülen 51 hastanın %49'u (n:25) KİY saptandı ($p<0,05$).

Damar içi antibiyotik kullanımı antikor eksikliği olan hastaların %28,4'inde vardı ve damar içi antibiyotik kullanımı olan 142 hastanın %64'ünde (n:91) antikor eksikliği saptandı ($p<0,05$).

Damar içi antibiyotik kullanımı KİY'li hastaların %71,4'ünde mevcuttu ($p<0,05$). Ayrıca damar içi antibiyotik kullanımı olan 142 hastanın %24,6'ında (n:35) KİY bulundu ($p<0,05$).

Ailede PİY öyküsü antikor eksikliği olan hastaların %2,2'sinde, antikor eksikliği dışında kalan PİY alt gruplarına ait hastaların %17,8'inde vardı (p<0,05).

Ailede PİY öyküsü KİY'li hastaların %20,4'ünde, KİY olmayan hastaların %2,9'unda mevcuttu (p<0,05). Ayrıca ailede PİY öyküsü olan 20 hastanın %50'sinde (n:10) KİY bulundu (p<0,05).

PİY alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde fagositer sistem defektleri olan 6 hastada 10 uyarıcı işaretin görülme sıklığı %83,3 (n:5) bulundu. Bu hastalarda ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı %33 (n:2), damar içi antibiyotik kullanma oranı %83 (n:5), yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri %50 (n:3) varlığı açısından anlamlı fark vardı (p<0,05).

Yılda ≥ 4 yeni kulak enfeksiyonu ve yılda ≥ 2 yeni sinüs enfeksiyonu uyarıcı işaretlerinin görülme sıklığı hiçbir PİY alt grubunda anlamlı bulunmadı (p>0,05).

10 uyarıcı işaretin dışında kalan ek uyarıcı işaretler bakımından PİY(+) ve PİY(-) hastaların karşılaştırılması ile ilgili veriler tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 13. PİY (+) ve PİY (-) Hastalarda Ek Uyarıcı İşaretler

	<i>PİY (+)</i> <i>(n:393)</i>	<i>PİY (-)</i> <i>(n:180)</i>	<i>p</i>
En az 1 Bulgu Olması	284 (%72,3)	131 (%72,8)	0,898
İshal	59 (%15)	12 (%6,7)	0,005*
Malignite	5 (%1,3)	0 (%0)	0,151
Egzema	16 (%4,1)	10 (%5,6)	0,428
LAP	17 (%4,3)	6 (%3,3)	0,574
Otoimmünite	17 (%4,3)	0 (%0)	0,005*
Bronşiektazi	5 (%1,3)	2 (%1,1)	0,615
BCGitis	4 (%1)	2 (%1,1)	0,611
Organomegali	35 (%8,9)	6 (%3,3)	0,016*
Alerjik Hastalıklar	204 (%51,9)	114 (%63,3)	0,011*

İshal varlığı PİY(+) hastaların %15'inde, PİY (-) hastaların %6,7'sinde saptandı. PİY (+) hastalarda ishal varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05).

Otoimmünite PİY (+) hastaların %4,3'ünde var iken PİY (-) hastalarda hiç ottoimmünite görülmedi (p<0,05). PİY (+) hastalarda otoimmünite varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,05).

Organomegali PİY (+) hastaların %8,9'unda, PİY (-) hastaların %3,3'ünde vardı (p<0,05). PİY (+) hastalarda organomegali varlığı anlamlı derecede fazlaydı (p<0,05).

Alerjik hastalıklar (astım, atopi, alerjik rinit) PİY (+) hastaların %51,9'unda, PİY (-) hastaların %63,3'ünde vardı. PİY (-) hastalar arasında alerjik hastalıkların varlığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla bulundu (p<0,05).

Diğer ek uyarıcı işaretlerin varlığı açısından PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

PİY alt gruplarında yer alan hastaların 10 uyarıcı işaretin dışında kalan ek uyarıcı işaretler bakımından karşılaştırılması ile ilgili veriler tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. PİY Alt Gruplarına Ait Hastalarda Ek Uyarıcı İşaretler

	<i>Antikor Eksikliği</i>	<i>KİY</i>	<i>Sendromik Durumlarla ilişkili İY.</i>	<i>İmm. Sist. Disregülayon Boz.</i>	<i>Fagositer Sist. Def.</i>	<i>Doğal İmm. Sist. Def.</i>	<i>Otoinf. Hast.</i>	<i>Kompl. Ek.</i>
<i>(PİY n=393)</i>	<i>(n:320)</i>	<i>(n:49)</i>	<i>(n:9)</i>	<i>(n:2)</i>	<i>(n:6)</i>	<i>(n:1)</i>	<i>(n:2)</i>	<i>(n:4)</i>
En az 1 Bulgu Olması (n:284)	227 (%70,9)	37 (%75,5)	8 (%88,8)	2 (%100)	5 (%83,3)	1 (%100)	2 (%100)	1 (%25)
İshal (n:59)	35 (%10,9)	20 (%40,8)*	0 (%0)	2 (%100)	2 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Malignite (n:5)	1 (%0,3)	2 (%4,1)	1 (%11,1)	0 (%0)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Egzema (n:16)	11 (%3,4)	3 (%6,1)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
LAP (n:17)	12 (%3,8)	2 (%4,1)	1 (%11,1)	0 (%0)	1 (%16,7)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)
Otoimmünite (n:17)	10 (%3,1)*	3 (%6,1)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	1 (%25)
Bronşiektazi (n:5)	2 (%0,6)	3 (%6,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
BCGitis (n:4)	0 (%0)	3 (%6,1)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Organomegali (n:35)	7 (%2,2)*	21 (%42,9)*	2 (%22,2)	2 (%100)	2 (%33,3)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)
Alerjik Hastalıklar (n:204)	184 (%57,5)*	14 (%28,6)*	3 (%33,3)	0 (%0)	1 (%16,7)	1 (%100)	1 (%50)	0 (%0)

* p<0,05

İshal KİY'li hastaların %40,8'inde, KİY olmayan hastaların %11,3'ünde görüldü. KİY'li hastalarda ishal varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05).

Otoimmünite antikor eksikliği olanların %3,1'inde vardı. Antikor eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında otoimmünite varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Organomegali antikor eksikliği olanların %2,2'sinde, antikor eksikliği dışında kalan PİY alt gruplarına ait hastaların %38,4'ünde saptandı. Antikor eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında organomegali varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Organomegali KİY'li hastaların %42,9'unda mevcuttu. KİY'li hastalarda organomegali varlığı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,05$).

Çalışmamızda ek uyarıcı işaretlerde biri olarak kabul edilen astım, rinit ve atopi gibi alerjik bulgular PİY (-) hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Alerjik hastalıklar antikor eksikliği olanların %57'sinde mevcuttu. Sadece antikor eksikliği olan hastalarda alerjik hastalıklar istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,05$).

Ayrıca PİY alt grupları açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde ek bulgular sendromlarla birliktelik gösteren 9 hastanın %88,8'inde (n:8), immün sistem disregülasyon bozukluğu olan 2 hastada (%100/n:2), fagositer sistem defektleri olan 6 hastanın %83,3'ünde (n:5), otoinflamatuvar bozukluğu olan 2 hastada (%100/n:2), doğal immün sistem bozukluğu olan 1 hastada (%100/n:1), kompleman sistemi bozukluğu olan 4 hastanın %25'inde (n:1) mevcuttu.

5. TARTIŞMA

PİY'ler doğal ve kazanılmış immün sistemin farklı komponentlerini etkileyen bir grup kalıtsal hastalıktır. Son 10-15 yıl içinde tüm dünyada sıklığı ve çeşitliliği hızla artmakta olan PİY'lerin spektrumu ve doğal seyri asemptomatik ya da geçici fizyolojik antikor eksikliklerinden ağır ve erken yaşta ölümle sonuçlanan kombine immün yetmezliklere kadar değişiklik gösterir. Özellikle eş akrabalıklarının yaygın olduğu toplum ve ülkelerde nadir değil aksine yaygın görülen hastalıklardır. Ancak tanı güçlüğü sebebiyle pekçok vaka tanı alamadan kaybedilmektedir. Erken tanı ve etkin tedavi yaşam kurtarıcıdır. Erken tanıyı destekleyen en önemli faktör hekimler arasında PİY farkındalığının yüksek oluşudur. Farkındalığı yaratan ve arttıran en önemli etken ise eğitimidir. Jeffrey Modell Vakfınca (JMF) geliştirilen 10 Uyarıcı İşaret tüm dünyada PİY farkındalığını arttırmaya, olabilecek en erken zamanda hastaların tanı alabilmelerine yönelik çabalar arasında önemli bir yer tutmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

10 uyarıcı işaret PİY tanısında çok önemli kabul edilmekle birlikte, hali hazırda literatürde, bu işaretlerin tanıdaki yerini ve etkinliğini objektif olarak göstermeye yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır [37, 40, 41, 42]. Bu gerçeklerden hareketle biz de JMF'ınca geliştirilen 10 Uyarıcı İşaretin PİY erken tanısındaki değerini ve yeterliliğini belirlemek ve tanıda uyarıcı olabilecek başka ek varlığını araştırmak amacı ile Ocak 2011-2015 döneminde Kliniğimiz İmmünoloji-Allerji BD polikliniğine sık hastalanma (sık enfeksiyon geçirme) yakınması ile başvuran 607 hastadan verilerine tam olarak ulaşılabildiğimiz 573 hastayı retrospektif olarak inceledik. Çalışmaya alınan 573 hastanın 393'ünde (%68,5) bir PİY hastalığı saptanmışken (PİY+ Grup) 180'inde (%31,4) saptanmamış (PİY – Grup) olduğu görüldü.

PİY (+) Grubun 145'i (%36,9) kız 248'i (%63,1) erkek, PİY (-) Grubun 82'si (%45,6) kız 98'i (%54,4) erkekti. PİY (+) ve PİY (-) hastaların erkek/ kız oranı 1,7 ve 1,2 bulundu Aradaki fark erkek cinsiyet lehine sınırda anlamlı bulundu ($p=0.049$). PİY

(+) hastalar arasında KİY'lerde (%55), antikor eksikliklerinde (%64,4), fagositer sistem defektlerinde (%66,7) ve sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezliği olan hastalarda (%77,8) erkek çocuk egemenliği dikkat çekti. Reda ve arkadaşlarının çalışmasında PİY (+) hastaların %67,3'ü erkekti. Bu çalışmada KİY'lerde %77, antikor eksikliklerinde %59, fagositer sistem bozukluklarında %80, sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezliklerde %61 oranında erkek cinsiyet vardı [41]. Subarrayan ve arkadaşlarının çalışmasında PİY (+) hastaların %65'i erkekti. Bu çalışmada KİY'lerin %60'ı, antikor eksikliklerinin %67'si, fagositer sistem bozukluklarının %73'ü, kompleman eksikliklerinde %68'i erkekti [40]. MacGinnite ve arkadaşlarının sık hastalanma yakınması olan 141 olguyu PİY açısından retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada da erkek cinsiyet kızlardan yüksek saptanmıştır [42]. Ülkemizden Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada E/K 1.59 olup hastaların %61,4'ü erkek, %38,6'sı kızdır [15]. Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında da PİY hastalarının %60,9'u erkek çocuklardan oluşmaktaydı [13]. Bu bulgu literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup, otozomal resesif geçiş gösterenlerin yanı sıra X'e bağlı kalıtılan PİY'lerden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamıza alınan PİY (+) hastaların %25,8'inde (n:101), PİY (-) hastaların ise %18,3'ünde (n:33) eş akrabalığı vardı. Aradaki fark $p=0.051$ düzeyinde ve sınırda anlamsız bulunmakla birlikte eş akrabalığı PİY (+) hastalar arasında en yüksek sıklıkta %75,5 olarak (n:37) KİY'lerde saptandı. Ülkemizde PİY'lerin insidansı halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde özellikle OR hastalıklarının insidansının artması universal bir gerçekliktir. Ülkemizde eş akrabalığı sıklığı bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte %32 olarak bildirilmektedir [56]. Ülkemizde Yorulmaz ve arkadaşlarının çalışmasında eş akrabalığı sıklığı %37,5 saptanmış olup AKİY'li hastalarda bu sıklık %84, fagositer sistem bozukluklarında %75, sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezliklerde %55, immün sistem disregülasyonuna bağlı hastalıklarda %55, antikor eksikliklerinde %34 olarak bulunmuştur [15]. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı ve 1435 hastanın yer aldığı çalışmada ise hastaların %14,3'ünde eş akrabalığı saptanmıştır. Bu çalışmada en yüksek eş akrabalığı immün sistem disregülasyonuna bağlı hastalıklarda görülmüştür (%80). Eş akrabalığı KİY'li hastalarda %54,5, fagositer sistem bozukluklarında %47,9 olarak raporlanmıştır [13].

Reda ve arkadaşlarının Mısır'daki çalışmasında PİY hastalarının %60' ında eş akrabalığı mevcuttur. KİY'li hastalarda %73, fagositer sistem bozukluklarında %13, sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezliklerde %78, immün sistem disregülasyonuna bağlı hastalıklarda %100 (n:1), antikor eksikliklerinde %59 oranında eş akrabalığı vardır [41].

Çalışmamızda PİY (+) hastaların %7,8 'inde (n:31) PİY (-) hastaların %2,2 'sinde (n:4) kardeş ölümü öyküsü vardı (p=0.007). PİY (+) hastalar arasında en yüksek kardeş ölümü sıklığı %26,5 (n:13) ile KİY'lilerde saptandı. Yorulmaz ve ark. Konya'da yaptıkları çalışmada kardeş ölümü oranı %7,5 saptamıştır [15]. Mısır'dan raporlanan çalışmada ise hastaların %21,7'sinde kardeş ölümü öyküsü mevcuttur. Bu oran Ülkemiz oranlarının 3 kat üstünde olup toplumsal ve ekonomik gelişmişlik düzeyi ile ilişkilidir. En yüksek kardeş ölümü %50 sıklıkta ve KİY'lerde saptanmıştır [41]. Bizim çalışmamızda da kardeş ölümü en fazla %26 sıklıkta KİY'lerde bulunmuş olup bu yönü ile Reda ve arkadaşlarının Mısır'ı yansıttıkları çalışmanın sonuçları ile benzerdir.

Çalışmamızda PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında sırasıyla semptomların başlama yaşı ve tanı-başvuru yaşı, median (minimum-maximum) değerler, PİY (+) hastalarda 10 ay (0-204) ve 36 ay (0-204) olup PİY (-) hastalarda 18 ay (0-68) ve 48ay (1-204) olarak bulundu. Bu değerler KİY'lilerde belirgin olarak daha düşüktür. KİY'li hastalarda semptomların başlama yaşı median 2 aydır (min/max 0-72), tanı yaşı median 4 aydır (min/max:0-136). Antikor eksikliklerinde semptomların başlama yaşı median 12 aydır (min/max 0-204), tanı yaşı median 42 aydır (min/max:1-204).

Çalışmamızda PİY (+) grupta PİY (-) gruba kıyasla semptomların median başlama yaşı (sırası ile 10 ay ve 18 ay) ve tanı yaşı (36 ay ve 48 ay) belirgin küçük bulundu. Bu değerler KİY'lerde median 2 ve 4 ay olmak üzere en düşük, antikor eksikliklerinde 12 ay ve 42 aydır. Subarrayan ve arkadaşlarının İngiltereden yaptıkları çalışmada PİY (+) hastalarda semptomların başlama yaşı median 3 ay (min/max: 1-11) olup tanı yaşı median 9 aydır (min/max: 1-11). KİY hastalarda semptomların başlama yaşı median 1 ay (min/max: 1-4) olup tanı yaşı median 8 aydır (min/max: 1-11). Antikor eksikliklerinde semptomların başlama yaşı median 10 aydır (min/max 3-24), tanı yaşı median 12 aydır (min/max:8-16) [40]. Reda ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada PİY (+) hastalar arasında KİY olan hastalarda semptomların başlama yaşı median 2 ay (min/max: 0.5-30) olup tanı yaşı median 7 aydır (min/max: 1-60). Antikor eksikliklerinde semptomların başlama yaşı median 9ay (min/max 10-78), tanı yaşı median 35 aydır (min/max:12-108) [41].

PİY+ Grubu oluşturan 393 hastamızın 211'inde (%53,7) 10 uyarıcı işaretin en az 1'inin var olduğu buna karşın 182'sinde (%46,3) 10 uyarıcı işaretin hiçbirinin bulunmadığı belirlendi. PİY – Grubu oluşturan 180 hastanın 83'ünde (%46,1) 10 uyarıcı işaretin en az 1'inin var olduğu, 97'sinde (%53,9) ise 10 uyarıcı işaretin var olmadığı görüldü. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olmaması kanımızca kısmen uyarıcı işaretlerin temelde enfeksiyonlardan oluşması ve immün sistemin çocukluk çağında fizyolojik olarak gelişimini sürdürmesi nedeniyle enfeksiyonların bu dönemde zaten sık olmasıyla açıklanabilir. Diğer yandan hasta öykülerinin çok çeşitli doktorlarca alınmış ve değerlendirmenin retrospektif olarak yapılmış olması da rol oynayabilir.

Diğer yandan çalışmamızda ailede PİY öyküsü ($p<0.02$) ve büyüme gelişme geriliğinin ($p<0.006$) tüm PİY hastalıkları bakımından en önemli uyarıcı işaretler olduğu belirlendi. Direngen moniliasis, pnömoni, uzun ve i.v. antibiyotik kullanımı kombine T ve B hücre bozukluklarında; uzun süreli ve i.v. yolla antibiyotik kullanımı fagositer sistem bozukluklarında ($p<0.02$) önemli bulundu.

Literatürde 10 uyarıcı işaretin PİY tanısında belirleyici olup olmadığı değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Klinikteki kullanımı ile ilgili çalışmalardan biri Subarrayan ve arkadaşlarının 2011 yılında İngiltere'de yaptığı çalışmadır. İngiltere'de 2 ayı 3. basamak pediatrik immünoloji merkezinin katılımıyla yapılan bu çalışmada toplam 563 çocuk hasta çalışmaya alınmıştır. Spesifik PİY tanısı olan 430 çocuk hasta başvuru yakınmaları açısından incelenmiştir [40]. Hastaların başvuru yakınmaları PİY'in 10 uyarıcı işareti açısından değerlendirilmiştir. Aynı dönemde hastaneye başvuran ciddi, beklenmedik, tekrarlayan enfeksiyonu olan fakat PİY saptanmayan 133 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. PİY (+) hastaların 74'ünde fagositer sistem defektleri, 92 'sinde antikor eksikliği, 22'sinde kompleman eksikliğine bağlı PİY, 133'üde KİY saptanmıştır. Hataların refere edildiği yerlere bakıldığında

yanlızca %5'inin 1. basamak sağlık kuruluşlarından yönlendirildiği, hastaların %51'inin genel pediatristler ve %49'unun 3. basamak uzmanlar tarafından yönlendirildiği saptanmıştır. Bu saptamalar bizlere farkındalık kampanyalarında her sağlık basamağının hedeflenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu alışmada PİY 'in 10 uyarıcı işaretinden biri olan ailede PİY öyküsü PİY (+) hastaların %34'ünde, PİY (-) hastaların %4'ünde bulundu. Kompleman eksikliği olan hastaların %64'ünde ailede PİY öyküsü vardı. PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında derin doku yerleşimli enfeksiyonlar ve pnömonilerin sıklığı arasında belirgin fark yoktu. (sırasıyla, ≥ 2 derin doku enfeksiyonu %10-%11, ≥ 2 pnömoni %24-%26). Ayrıca KİY'lerde ve fagositer sistem defektlerinde gelişme geriliğinin (sırasıyla %44-%27) daha fazla, tekrarlayan otit (%8-%12) ve sinüzitin (%1-%4) daha az görüldüğü raporlandı. Tekrarlayan ve ısrar eden oral moniliazis özellikle KİY olan hastalarda diğer PİY alt gruplarına göre belirgin olarak yüksekti (%24). Derin doku ve organ abseleri ise fagositer sistem defektlerinde belirgin olarak yüksekti (%56). Ayrıca fagositer sistem defekti olan hastaların %86'sına iv antibiyotik tedavisi verilmiş ve PİY (+) hastaların tanı konulmadan önceki süreçte birçok kez uzun süren oral antibiyotik tedavileri aldıkları saptanmıştır [40].

Bu çalışmada 10 uyarıcı işaret arasında en güçlü işaretlerden biri aile hikayesidir (Hekim tarafından PİY tanısı konmuş bir aile bireyi varlığı). PİY (+) olanlarda PİY (-) olanlara göre ailede PİY öyküsü varlığı 18 kat daha fazladır. Aile öyküsüne ek olarak IV. antibiyotik tedavisi kullanımı fagositer sistem defektlerinde, gelişme geriliği KİY'lerde önemli bulunmuştur. Bu 3 uyarıcı işaretin kullanımı ile fagositer sistem defektleri ve kompleman eksikliklerine bağlı PİY'lerin %96'sına, KİY'lerin %89'una doğru tanı konulabildiği saptanmıştır [40].

Bu çalışmada 10 uyarıcı işaret PİY lerin başka bir prezentasyon şekli olan otoimmün ve malign hastalıklara dikkat çekmemiştir. İngiltere merkezli yapılan bu çalışma ile klinik prezentasyonu tekrarlayan enfeksiyonlar olmayan PİY hastalarının %20'sini içine almadığı saptanmıştır (ALPS, HLH, herediter anjioödem, IPEX, IL-10 reseptör defekti, periyodik ateş). Bu alışmada PİY tanısı için sadece 10 uyarıcı işaret kullanıldığı takdirde PİY olan her 5 hastanın 1'ine tanı konulamadığı belirlenmiştir. Bu

nedenle araştışıcılar 10 uyarıcı işaretin ortaya çıkmasını beklemek hayatı tehtid eden PİY hastalıklarının tanısının gecikmesine neden olabilir ve erken tanıyı kolaylaştırmak için başka uyarıcı işaretlere de ihtiyaç bulunduğunu raporlamışlardır [37, 38].

Diğer yandan Arkwright ve Gennery JMF tarafından tariflenen 10 uyarıcı işaretin sensitivitesinin %56, spesifitesinin %16 olarak ifade etmişlerdir [21].

10 uyarıcı işaretin klinikteki kullanımını ile ilgili bir başka çalışma da Mısırdada Reda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır [41]. Ain Shams Üniversitesi'ne tekrarlayan, ciddi veya beklenmedik enfeksiyonlarla başvuran 204 ocuk hasta PİY açısından incelenmiştir. İncelemeler sonrası 92 hasta PİY (+), 112 hastada PİY (-) saptanmıştır. Her hasta başvuru yaşı, tanı yaşı, cinsiyet, eş akrabalığı, ailede PİY öyküsü, kardeş ölüm öyküsü, laboratuvar bulguları ve PİY'in 10 uyarıcı işareti açısından değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastalar PİY hastalıkları açısından 5 ana gruba toplanmıştır. Çalışmada doğal immün sistem defektleri, otoinflamatuvar hastalıklar, kompleman eksikliklerine ait hasta bulunmamaktadır. Tekrarlayan enfeksiyonu olup PİY (-) bulunan hastaların 42'sinin altta yatan ve sık hastalanmaya eğilim yaratan başka hastalıkları olduğu saptanmıştır. Bunlar; bronşial astım (n:25), Down sendromu (n:6), konjenital kalp hastalığı (n:5), protein enerji malnütrisyonu (n:4) ve pulmoner tüberkülozdur (n:2). Geriye kalan 70 hasta 'tanımlanmamış tekrarlayan enfeksiyon' olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca ailede PİY öyküsü ve enfeksiyon nedenli kardeş ölüm öyküsü PİY (+) hastalarda daha fazla saptanmıştır [41].

Bu çalışmada 10 uyarıcı işaretin görölme sıklığına bakıldığında PİY (+) her hastada 10 uyarıcı işareten en az 1 tanesi görölmüştür. PİY (-) hastaların 32'sinde (%28) hiçbir uyarıcı işaret görölmemiştir. 10 uyarıcı işaretin herbirinin görölme sıklığı PİY (+) hastalarda PİY (-) hastalara göre daha fazladır ($p < 0.001$). PİY (+) hastalar arasında en sık görölen uyarıcı işaret İV antibiyotik kullanımınıdır. Yılda ≥ 2 yeni sinüs enfeksiyonu hiç bir hastada gözlenmemiştir. Gelişme geriliği özellikle KİY'lerde ve antikor eksikliği olanlarda vardır. Tekrarlayan derin doku ve organ abseleri ve derin doku enfeksiyonları fagositer sistem defekti olan hastalarda belirgin olarak daha fazladır [41].

Bu çalışmada ailede PİY öyküsü olması en belirleyici işaret olarak bulunmuştur. Diğer 3 belirgin uyarıcı işaret ise IV antibiyotik kullanımı, tekrarlayan derin doku enfeksiyonları ve gelişme geriliğidir. Bu 4 uyarıcı işarete eş akrabalığı ve kardeş ölümü de eklendiği takdirde PİY hastalarının %81'ine doğru tanı konulabileceği saptanmıştır. Eş akrabalığı ve kardeş ölümü 10 uyarıcı işarete dahil olmadığı halde bu çalışmada PİY için belirgin uyarıcı özelliği olduğu saptanmıştır. Eş akrabalığı ve kardeş ölümü özellikle KİY açısından ciddi anlamda uyarıcı olup sadece bu 2 bilgiyi kullanarak KİY hastalarının %92'sine doğru tanı konulabilir. Antikor yetmezliği olan hastalarda iv antibiyotik kullanımı en güçlü uyarıcı işaret olarak saptanmıştır.

Bu çalışmadaki PİY (-) hastaların üçte birinin gelişme geriliğine sahip olması nedeniyle gelişme geriliği Subarrayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer olarak anlamlı çıkmamıştır [41].

Bu çalışmalar göstermiştir ki PİY tanısı için sadece 10 uyarıcı işaret kullanıldığı takdirde allerji, otoimmünite, otoenflamasyon, malignite gibi başka semptomlarla prezente olan PİY hastalarının tanısı gecikebilir. Bu nedenle ek uyarıcı işaretlere de ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PİY (+) 393 hastanın %81,4'ü (n:320) antikor eksikliklerinden oluşmaktadır. Bu durum ESİD ve JMF veri tabanları, ülkemizde yapılan çalışmalar ve kliniğimizde yapılan çalışma ile uyumludur. PİY (+) hastaların %12,4'ünü (n:49) KİY'ler oluşturmakta olup KİY'li olan hastaların %44'ü (n:22) AKİY, %56'sı (n:26) diğer KİY hastalıklarından oluşmaktadır. Çalışmamızda PİY (+) hastaların geri kalanını %2,2' sini (n:9) sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezlikler, %0,5' ini (n:2) immün sistem disregülasyonuna bağlı hastalıklar, %1,5' ini (n:6) fagositer sistem defektleri, %0,2 'sini (n:1) doğal immün sistem defektleri, %0,5' ini (n:2) otoinflamatuar bozukluklar, %1'ini (n:4) kompleman defektleri oluşturmaktadır.

Çalışmamızda PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında 10 uyarıcı işaretin en az birinin bulunma sıklığı incelendiğinde, PİY (+) 393 hastanın %54,7'sinde (n:215) 10 uyarıcı işaretin en az 1 tanesinin var olduğu, %45,3'ünde (n:178) hiçbirinin olmadığı saptandı. PİY (-) 180 hastanın %47,2'sinde (n:85) 10 uyarıcı işaretin en az 1 tanesinin olduğu, %52,7'sinde (n:95) hiçbirinin olmadığı bulundu.

Çalışmamızda büyüme ve gelişme geriliği PİY (+) hastaların %19,1'inde, PİY (-) hastaların %10'unda vardı. Ailede PİY öyküsü varlığı PİY (+) hastalarda %5,1 iken, PİY (-) hastalarda bu oran %1,1 bulundu. Diğer uyarıcı işaretler bakımından PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PİY (+) hastaların %3,8'inin ailesinde PİY (+) birey saptanmış olup bu oran bizim çalışmamızda daha yüksek saptandı (%5,1) [15].

Subarrayan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10 uyarıcı işaretin görülme sıklıkları sırasıyla PİY (+) ve PİY (-) hastalarla karşılaştırıldığında, ailede PİY öyküsü olması (%34-%4), gelişme geriliği (%31-%3), ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı (%27-%17), İV tedavi gereksinimi (%56-%42) olup bu uyarıcı işaretler PİY (+) hastalarda anlamlı olarak yüksekti [40]. Bu bağlamda bizim çalışmamızda da PİY (+) hastalarda ailede PİY öyküsü olması, gelişme geriliği uyarıcı işaretleri anlamlı oranda yüksek bulunmuş olup Subarrayan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumludur. Bu çalışmada PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında en sık görülen uyarıcı işaret İV antibiyotik kullanımıdır. Çalışmadaki hastaların yarısından fazlasında İV antibiyotik kullanımı mevcut olup, bunun sıklığı PİY (+) hastalarda %56, PİY (-) hastalarda %42'dir ve anlamlıdır. Bu oran fagositer sistem defektlerinde %86'ya yükselmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %50,6'sında iv tedavi gereksinimi mevcut olup PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında belirgin fark saptanmadı. Subarrayan ve arkadaşlarının çalışmasında PİY (+) hastalar arasında İV tedavi gereksiniminden sonra en sık görülen uyarıcı işaret ailede PİY öyküsü olmasıdır (%34) bunu üçüncü sıklıkla gelişme geriliği (%31) izler. Bizim çalışmamızda ise PİY(+) hastalar arasında ikinci sıklıkta görülen uyarıcı işaret gelişme geriliği olup (%19,1), yılda ≥ 2 pnömoni geçirme sıklığı (%10,7) üçüncü sıklıktadır. Bu bulgu Subarrayan ve arkadaşlarının bulgularından farklıdır.

Reda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PİY (+) olan hastaların tümünde 10 uyarıcı işaretin en az 1 tanesi görülmüş iken PİY (-) hastaların %28'inde (n:32) hiçbir uyarıcı işaret görülmemiştir. Bu çalışmada 10 uyarıcı işaretin hepsinin sıklığı PİY (+) hastalarda PİY (-) olanlara göre anlamlı oranda yüksekti [41]. Bu çalışmada da PİY (+) ve PİY (-) hastalarda en sık görülen uyarıcı işaret İV antibiyotik

gereksinimidir (%92). Bizim çalışmamızda da PİY (+) ve PİY (-) hastalarda en sık görülen uyarıcı işaret İV antibiyotik gereksinimidir (%36,1). Bu bulgu Reda ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Reda ve arkadaşlarının çalışmasında PİY (+) hastalar arasında ikinci sıklıkta görülen uyarıcı işaret gelişme geriliği olup PİY (+) 'ler de %59 oranındadır. Yılda ≥ 2 yeni pnömoni sıklığı %56 ile üçüncü sıklıktadır. Bizim çalışmamızda da PİY (+) hastalar arasında ikinci sıklıkta görülen uyarıcı işaret gelişme geriliği olup (%19,1), yılda ≥ 2 yeni pnömoni sıklığı %10,7 ile üçüncü sıklıktadır. Bu bulgu Reda ve arkadaşlarının bulguları ile uyumludur.

PİY alt gruplarına ait hastaların JMF tarafından tanımlanan 10 uyarıcı işaretin kliniğe başvuru anındaki sıklığı bakımından karşılaştırılması ile ilgili veriler incelendiğinde bizim çalışmamızda antikor eksikliği olanlarda 10 uyarıcı işaretin görülme oranı oranı %45,9'dir (n:147). Antikor eksikliği olan hastalarda ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, yılda ≥ 2 yrni pnömoni, büyüme ve gelişme geriliği, damar içi antibiyotik kullanımı sıklığı anlamlı derecede yüksektir.

Subarrayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikor eksikliği olan hastalar arasında ailede PİY öyküsü olması anlamlı oranda yüksek iken Reda ve arkadaşlarının çalışmasında ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, yılda ≥ 2 yeni pnömoni, büyüme ve gelişme geriliği, damar içi antibiyotik kullanımı sıklığı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bu bağlamda bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular Reda ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen bulgularla uyumludur [40].

Çalışmamızda KİY'li olan hastalarda 10 uyarıcı işaretin görülme sıklığı %100'dü. KİY'li hastalarda ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, bir yılda ≥ 2 yeni pnömoni, büyüme ve gelişme geriliği, ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu, damar içi antibiyotik kullanma, ailede PİY öyküsü olma sıklığı anlamlı oranda yüksek bulundu.

Subarrayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KİY'li hastalar arasında ailede PİY öyküsü olması, büyüme ve gelişme geriliği, ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu sıklığı anlamlı oranda yüksekti. Bizim çalışmamızda da bu uyarıcı işaretler anlamlı olup bu çalışma ile uyumlu bulundu. Bu çalışmada KİY'li hastaların %53'ünde İV tedavi gereksinimi, %44'ünde büyüme ve

gelişme geriliği, %33'ünde ailede PİY öyküsü %24 'ünde ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu vardı.

Reda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KİY'li hastalar arasında tekrarlayan sinüs enfeksiyonu dışında kalan uyarıcı işaretlerin tümü anlamlıydı [46]. Bu çalışmada KİY'li hastaların %100'ünde İV tedavi gereksinimi, %65'inde büyüme ve gelişme geriliği, %61'inde ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu, %50'sinde ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, %42'sinde yılda ≥ 2 yeni pnömoni vardı.

Bizim çalışmamızda ise KİY'li hastalar arasında en çok görülen uyarıcı işaretler İV tedavi gereksinimi (%71,4), büyüme ve gelişme geriliği (%61,2), ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu (%51) yılda ≥ 2 yeni pnömoni (%34,7) ve ailede PİY öyküsü (%20) olarak saptandı. En sık görülen uyarıcı işaretler bakımından bizim çalışmamız diğer çalışmalara benzer özellikler taşımaktadır. Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KİY'li hastaların %80'inde ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu saptanmış olup bu bulgu da bizim çalışmamızla uyumludur

Bizim çalışmamızda antikor eksikliği ve KİY olan hastalarda yılda ≥ 4 yeni kulak enfeksiyonu, yılda ≥ 2 yeni sinüs enfeksiyonu, yineleyen cilt, derin dolu veya organ apseleri uyarıcı işaretinin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Çalışmamızda fagositer sistem defektleri olan hastalarda ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, damar içi antibiyotik kullanımı, yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri uyarıcı işaretlerinin sıklığı anlamlı oranda yüksekti. Bu bulgular literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

10 uyarıcı işaretin görülme sıklığı sendromik durumlarla ilişkili/birlikte görülen immün yetmezliği olan 9 hastada %88,8 (n:8), İmmün sistem disregülasyon bozukluğu olan 2 hastada %100 (n:2), otoinflamatuvar bozukluğu olan 2 hastada %100 (n:2), doğal immün sistem bozukluğu olan 1 hastada %100 (n:1), kompleman sistemi bozukluğu olan 4 hastada %25 (n:1) oranındadır.

PİY tanısı için uyarıcı olabilecek JMF tarafından tanımlanan 10 uyarıcı işaretin dışında kalan ek uyarıcı işaretler bakımından hastaların karşılaştırılması ile ilgili verilere bakıldığında çalışmamızda PİY (+) hastalarda PİY (-) olanlara göre ishal, otoimmünite, organomegali görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Alerjik hastalıkların (astım, atopi, alerjik rinit) görülme sıklığı PİY (-) hastalarda PİY (+) olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksektir.

Kronik ve geçmeyen ishal PİY (+) hastaların %15'inde, PİY (-) hastaların %6,7'sinde vardı. Otoimmünite PİY (+) hastaların %4,3'ünde varken, PİY (-) hastalarda hiç otoimmüniteye rastlanmadı. Organomegali, PİY (+) hastaların %8,9'unda, PİY (-) hastaların %3,3'ünde vardı. Alerjik hastalıklar (astım, atopi, alerjik rinit) PİY (+) hastaların %51,9'unda, PİY (-) hastaların %63,3'ünde saptandı. Diğer uyarıcı işaretlerin görülme oranları arasında PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı.

PİY (+) olgularda alerjik hastalıkların, otoimmün hastalıkların ve GİS enfeksiyonlarının artmış olduğu bilinmektedir.

10 uyarıcı işaret dışında PİY tanısı için uyarıcı olabilecek diğer uyarıcı işaretler bakımından PİY alt gruplarına ait hastaların karşılaştırılması ile ilgili verilere bakıldığında otoimmünite ve alerjik hastalıklar (Atopi, Astım, AR) antikor eksikliklerinde; ishal, organomegali ve alerjik hastalıklar (Atopi, Astım, AR) KİY'lerde önemli bulundu. KİY'li olgularda astım ve rinit gibi alerjik hastalıkların fazla görüldüğüne ait verinin bu grupta çok sık gelişen viral solunum yolu enfeksiyonları ile örtüşme ve çoğu zaman da karışmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

PİY alt gruplarına göre PİY tanısında JMF'nin 10 uyarıcı işaretine eklenebilme potansiyeli taşıyan ek uyarıcı işaretlerin varlığı: Sendromik durumlarla ilişkili/birlikte görülen immün yetmezliği olan 9 hastada %88.8 (n:8); immün sistem disregülasyon bozukluğu ve otoinflamatuar bozukluğu gruplarında 2'şer hastada %100 (n:2); Fagositer sistem defekti saptanan 6 hastada %83.3 (n:5); Doğal immün sistem bozukluğu olan 1 hastada %100 (n:1); Kompleman sistemi bozukluğu olan 4 hastada ise %25 (n:1) dir.

Ülkemizde AYTEKİN ve arkadaşlarının yaptığı ve 118 selektif ya da parsiyel IgA eksikliği tanımlı hastaların incelendiği kohortta allerjik hastalıklar (43,2) tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra en sık görülen manifestasyondur (%22,9 AR, %21,2 astım, %13,6 AD). Bunu otoimmünite (%17) takip etmektedir.

Çalışmamızda PİY (+) hastaların %51,9'unda (n:204) allerjik hastalık mevcut olup bu oran PİY (-) lerde %63,3 sıklıkta daha yüksek saptanmıştır.

Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PİY (+) hastaların %39,8 'inde allerjik hastalık saptanmıştır. Bu hastaların %38'inde astım saptanmış olup %14,1' inde AR ve AD bulguları nedeniyle tedavi alma öyküsü bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda PİY(+) hastaların %51,9'unda (n:204) allerjik hastalık (Atopi, Astım, AR) mevcut olup bu oran en yüksek %57,5 sıklıkta antikor eksikliklerinde görülmüştür. Bu bulgu Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumludur. Çalışmamızda KİY'li hastalarda da %28,6 (n:14) oranında allerjik hastalık saptanmış olup bu bulgular anlamlı saptanmıştır. Ayrıca sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezliği olan 9 hastanın 3'ünde, fagositer sistem defekti olan 6 hastanın 1'inde, doğal immün sistem defekti olan 1 hastada ve otoinflamatuar hastalığı olan 2 hastanın 1'inde allerjik bulgulara rastlanmıştır. PİY(+) hastaların %81,9'unda (n167) astım-bronşiolit saptandı, %18'inde (n:37) saptanmadı. Ancak çalışmamızda kaydedilen bronşiolitlerin viral kaynaklı olabileceği de bilinmektedir. PİY(+) hastaların %24,5'inde (n167) atopi saptandı, %75,5'inde (n:154) saptanmadı.

Çalışmamızda kronik ishal görülen 71 hastanın %83'ü (n:59) PİY (+) olup, %19,9'unda PİY (-) saptanmıştır. Bu bulgu anlamlıdır. İshal öyküsü mevcut olan 59 PİY (+) hastanın %59'u (n:35) antikor eksikliği, %33,8'i (n: 20) KİY, %3,3'ü (n:2) immün sistem disregülasyon bozukluğu, %3,3'ü (n:2) fagositer sistem bozukluğuna sahiptir. Bu bulgular KİY'li hastalar açısından anlamlıdır.

Rezaei ve arkadaşlarının çalışmasında PİY(+) 930 hasta incelenmiş olup bu hastaların %40 'ında enfeksiyöz diyare saptanmıştır [31]. Wood ve arkadaşları PİY(+) hastaların %6-19'unda gastrointestinal enfeksiyonların başlangıç semptomu olabileceğini göstermişlerdir [57]. Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

KİY'li hastaların %84'ünde kronik ishal saptanmış olup bu sonuç bizim çalışmamızla uyumludur [15].

Otoimmünitenin PİY (+) hastaların birçoğunun klinik prezentasyon şekli olduğu literatürde bildirilmiştir. Moraes ve arkadaşları özellikle IPEX ve APECED sendromunda otoimmünitenin birincil prezentasyon şekli olduğunu saptamışlardır [58]. çalışmamızda PİY (+) hastaların %4.3'ünde (n:17) otoimmünite varlığı dikkat çekmiştir. Buna karşın piy (-) grupta otoimmünite hiç yoktur. Otoimmünite görülen 17 hastanın 10'u antikor eksikliği, 3'ü KİY, 1'i immün sistem disregülasyon bozukluğu, 2'si otoinflamatuvar hastalıklar, 1'i kompleman eksikliği tanılıdır. Otoimmünite antikor eksikliği ve KİY alt gruplarında yer alan hastalar açısından anlamlıdır (P<0.05).

Ülkemizde Aytekin ve arkadaşlarının IgA eksikliği olan hastaları inceledikleri çalışmada %17 oranında otoimmün hastalık görülmüştür. Bu çalışmada en çok görülen otoimmün manifestasyon çölyak hastalığı (%5,9), Tip1 diabetes mellitus (%5,9) ve juvenil idiopatik artrit (%1,6) [59].

Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olguların %2,2 'sinde otoimmün hastalık saptanmış olup bun olguların çoğu CVID, WAS ve konjenital nötropenisi olan olgulardır. Bu çalışmada en çok vaskülitler görülmüş olup bunu otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni takip eder [13].

Çalışmamızda otoimmün hastalığı olan olguların (n:17) 6'sında inflamatuvar bağırsak hastalığı (4 hastada çölyak, 2 hastada crohn), 3'ünde ailevi akdeniz ateşi, 1'inde ailevi akdeniz ateşi ile birlikte çölyak hastalığı, 1'inde otoimmün hemolitik anemi, 1'inde immün trombositopeni, 1'inde otoimmün tiroidit, 1'inde tip 1 diabetes mellitus, 1'inde raynaud hastalığı, 2'sinde otoimmün lenfoproliferatif hastalık saptanmıştır. Bu bulgular inflamatuvar bağırsak hastalığı sıklığı açısından Aytekin ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda PİY (+) hastaların %1,3'ünde (n:5) malignite mevcut olup bu oran PİY (-)'lerde %0 saptanmıştır. Malignite görülen 5 hastanın 1'i antikor eksikliği (CVID ile birlikte HL), 2'si KİY'li (HL, langerhans hücreli histiyositoz), 1'i fagositer

sistem defekti (KGH ile birlikte AML M4), 1'i sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezliktir (ICF ile birlikte HL).

Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %1,3'ünde (n:20) malignensi saptanmış olup bu hastaların 5'i non hodkin lenfoma (4 AT ve 1 XLP hastası), 2'si AML (1 Hiper IgM ve 1 XLP hastası), 1'i ALL (CVID hastası), 1'i HL (CVID hastası), 1'i burkitt lenfoma (AID defekti), 1'i hemanjiomaperisitom (WAS hastası) olarak saptandı [13].

Bronşiektaziler ve kronik akciğer hastalıkları PİY (+) hastalarda tekrarlayan pnömonilere ikincil olarak gelişebilmektedir. PİY (+) hastalarda morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının bronşiektazi gelişiminde en önemli etkenlerden biri olduğunu Singleton ve arkadaşları saptamıştır [60]. Ülkemizde Karakoç ve arkadaşları çocuklarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve akciğer tüberkülozu sonrasında olguların %50 'sinde bronşiektazi varlığı saptamışlardır [61]. Bizim çalışmamızda 7 olguda bronşiektazi saptanmış olup bu olguların 5'i PİY (+), 2'si PİY (-) saptanmıştır. Bronşiektazisi olan PİY (+) olguların 2'si antikor eksikliği, 3'ünde KİY saptanmıştır.

PİY'li hastalarda BCG aşısı sonrasında dissemine mikobakteriyel enfeksiyonların görülebildiği saptanmıştır. Mazzucelli ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptığı çalışmada BCG aşısı sonrası oluşan yan etkilerin AKİY'li hastalarda %50 daha fazla görüldüğü ve KGH olgularında %17 daha fazla görüldüğü saptanmıştır [28]. Çalışmamızda 6 olguda BCGitis saptanmış olup bu olguların 4'ünde PİY (+), 2'sinde PİY (-) saptanmıştır. BCGitis olan PİY (+) olguları, 3'ünde KİY, 1'inde fagositer sistem defekti tanımlanmıştır.

Çalışmamızda 41 olguda organomegali saptanmış olup olguların %85'i (n:35) PİY (+), %14,4'sı (n:6) PİY (-)'dir. Organomegalisi olan PİY (+) 35 olgunun %20'si (n:7) antikor eksikliği, %60'ı (n:21) KİY, %5,7'si (n:2) sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezlik, %5,7'si (n:2) immün sistem disregülasyon bozukluğu, %5,7'si (n:2) fagositer sistem defekti, %2,8'i (n:1) otoinflamatuvar hastalık grubundan oluşmaktadır. Çalışmamızdaki bulgular KİY hastalıkları açısından anlamlıdır.

PİY (+) olgularda lenfadenopati, lenfoproliferasyon sıklığının artmış olduğu bilinmektedir. Özellikle kombine immün yemezliliklerde, immüdisregülasyonlar da, fagositer sistem defektlerinde ve antikor eksikliklerinde lenfadenopati ve lenfoproliferatif hastalıkların sıklığında artış mevcuttur [62]. Renzo ve arkadaşları sık değişken immün yetmezlik tanısı olan hastalarda %30 oranında splenomegali ve LAP mevcudiyeti saptamıştır [62]. Bizim çalışmamızda 23 olguda ≥ 2 cm LAP saptanmış olup olguların %73,9'u (n:17) PİY (+), %26'sı (n:6) PİY (-)'dir. ≥ 2 cm LAP olan PİY (+) 17 olgunun 12'si antikor eksikliği, 2'si KİY, 1'i sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezlik, 1'i fagositer sistem defekti, 1'i otoiflamatuar hastalık grubundan oluşmaktadır.

Deri bulguları birçok PİY hastalığı için uyarıcı olmaktadır. Al-Herz W. ve arkadaşları PİY (+) hastaların üçte birinden fazlasında cilt bulgularının ilk prezentasyon şekli olduğunu saptamıştır [63]. Tekrarlayan viral cilt enfeksiyonları ve abselerle birlikte egzema; Dock 8 eksikliği, OR HİES, WAS sonucu olabileceği literatürde bildirilmiştir [64]. Bizim çalışmamızda 26 olguda egzema saptanmış olup olguların % (n:16) PİY (+), % (n:10) PİY (-) saptanmıştır. Egzeması olan PİY (+) 16 olgunun 11'i antikor eksikliği, 3'ü KİY, 1'i sendromik durumlarla birlikte/ilişkili immün yetmezlik, 1'i doğal immün sistem yetmezliği grubundan oluşmaktadır

Sonuç olarak; PİY'ler çok farklı bulgular ile ortaya çıkabilen, ülkemizde sanıldığından sık görülen hastalıklardır. Doğal seyri itibarı ile ve çoğunlukla ilk ay ve yaşlarda tekrarlayan enfeksiyonlar ile başlangıç göstermeleri nedeniyle PİY'lerin erken tanısında JMF uyarıcı işaretleri; özellikle de ailede benzer hastalık öyküsü ile büyüme ve gelişme geriliğinin varlığı ciddi önem taşımaktadır. Ancak bazı ek işaretlere de gereksinim vardır. Özellikle seyri ve prognozu ağır olup, erken tanı sayesinde etkin ve kalıcı tedavi şansı kazanabilecek kombine immün yetmezlikli hastalarda ishal, organomegali ve otoimmünite sorgulanması gereken ek işaretler olarak karşımıza çıkmıştır. PİY tanısı için sadece 10 uyarıcı işaret kullanıldığı takdirde ishal, organomegali ve otoimmünite ile prezente olan PİY, özellikle de KİY 'lerin tanısı gecikebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Ocak 2011-Ocak 2015 döneminde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmunoloji ve Allerji BD polikliniğine sık hastalanma yakınmasıyla başvuran, yaşları 0-18 yıl arasında değişen 573 olguda PİY tanısını kolaylaştıran 10 uyarıcı işaretin erken tanıdaki önemini, yeterliliğini belirlemek, tanı için uyarıcı olabilecek başka işaretlerin varlığını araştırmak amaçlandı. Çalışmaya alınan hastalar PİY (+) ve PİY (-) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 573 hastanın 393'ünde PİY (+), 180'inde PİY (-) saptandı.

1. PİY(+) grupta erkek çocukların egemen olduğu görüldü ($p=0.049$). PİY'li hastaların hem tanı hem de semptom yaşı PİY(-)'lere göre belirgin küçük bulundu. ($p<0,001$)
2. PİY (+) ve PİY (-) hastalar arasında eş akrabalığı bakımından belirgin farklılık saptanmazken ($p=0,051$), PİY (+) hastalarda kardeş ölümü öyküsü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.007$).
3. PİY (+) hastaların %54,7'sinde ($n:215$), PİY (-) hastaların %47,2'sinde ($n:85$) 10 uyarıcı işaretten en az 1'inin varlığı saptanmakla birlikte gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
4. 10 uyarıcı işaretten ikisi; sadece büyüme-gelişme geriliği ve ailede PİY öyküsü varlığı PİY (+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).
7. En az 1 uyarıcı işaretin antikor eksikliği olan hastaların %45,9'unda varken, KİY'li hastaların tümünde (%100) saptandı ($p<0,05$).
8. Antikor eksikliği grubunda büyüme-gelişme geriliği, damar içi antibiyotik kullanımı, ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, yılda ≥ 2 yeni pnömoni geçirme sıklığı önemli bulundu ($p<0,05$).
9. Kombine immün yetmezlik (KİY) grubunda büyüme-gelişme geriliği, damar içi antibiyotik kullanımı, ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, yılda ≥ 2 yeni

pnömoni, ağızda- ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu ve ailede PİY öyküsü önemli bulundu ($p<0,05$).

10. Fagositer sistem yetmezliği grubunda ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı, i.v antibiyotik kullanımı, yineleyen cilt-derindoku-organ abseleri önemli bulundu ($p<0.02$).
11. PİY (+) hastalarda ishal, otoimmünite, organomegali gibi ek uyarıcı işaretlerin varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,05$). Ayrıca PİY alt grupları arasında KİY'li hastalarda ishal ve organomegali varlığı belirgin düzeyde fazla saptandı ($p<0,05$).
12. Çalışmamızda ek uyarıcı işaretlerde biri olarak kabul edilen astım, rinit ve atopi gibi alerjik bulgular PİY (-) hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Yine alerjik hastalıklar PİY (+) hasta grupları arasında sadece antikor eksikliği olan hastalarda yüksek olup bu hastaların %57'sinde mevcuttu ($p<0,05$).

ÖZET

Primer immün yetmezlik (PİY)'ler doğal ve kazanılmış immün sistemin farklı komponentlerini etkileyen bir grup kalıtsal hastalıktır. Erken tanı yaşam kurtarıcı olduğundan özellikle tekrarlayan ve ciddi seyir gösteren, ölümcül enfeksiyonlar oluşmadan tanınması gereken hastalıklardır. **Jeffrey Modell Vakfı (JMF)** tarafınca PİY'in erken tanınması için 10 uyarıcı işaret tanımlanmıştır. Amacımız PİY tanısını kolaylaştıran 10 uyarıcı işaretin erken tanıdaki önemini, yeterliliğini belirlemek, tanı için uyarıcı olabilecek başka işaretlerin varlığını araştırmaktır. Ocak 2011- Ocak 2015 tarihlerinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı Polikliniği'ne tekrarlayan enfeksiyon yakınmasıyla başvuran 0-18 yaş arası 607 hastanın 573'ünde kayıtlar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 393'ünde (%68,5) PİY saptandı (PİY+ Grup) 180'inde (%31,4) saptanmadı (PİY – Grup). PİY+ Grubun 248'i (%63,1) erkek, 145'i (%36,9) kız, PİY – Grubun 98'i (%54,4) erkek, 82'si (45,6) kızdı. PİY+ Grubu oluşturan 393 hastanın 211'inde (%53,7) 10 uyarıcı işaretin en az 1'inin var olduğu buna karşın 182'sinde (%46,3) 10 uyarıcı işaretin bulunmadığı belirlendi. PİY – Grubu oluşturan 180 hastanın 83'ünde (%46,1) 10 uyarıcı işaretin en az 1'inin var olduğu, 97'sinde (%53,9) ise 10 uyarıcı işaretin var olmadığı görüldü. Aile öyküsü ($p<0.02$) ve büyüme gelişme geriliğinin ($p<0.006$) tüm PİY hastalıkları bakımından önemli uyarıcı özellik taşıdığı görüldü. Direngen moniliasis, pnömoni, uzun ve i.v. antibiyotik kullanımı kombine T ve B hücre bozukluklarında; uzun süreli ve i.v. yolla antibiyotik kullanımı fagositer sistem bozukluklarında ($p<0.02$) önemli bulundu. Sonuç olarak; PİY'ler çok farklı bulgular ile ortaya çıkabilen, ülkemizde sanıldığından sık görülen hastalıklardır. Doğal seyri itibarı ile ve çoğunlukla ilk ay ve yaşlarda tekrarlayan enfeksiyonlar ile başlangıç göstermeleri nedeniyle PİY'lerin erken tanısında JMF uyarıcı işaretleri ciddi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Primer immün yetmezlik, sık hastalanma, uyarıcı işaret

SUMMARY

Primary immunodeficiencies are a group of disorders of natural and acquired immune systems which affects different components of immune system. Since early diagnosis is life saving, these disorders should be recognized before the occurrence of recurrent, severe and fatal infections. 10 warning signs were developed by **Jeffrey Modell Foundation (JMF)** in order to detect these disorders sooner. Our goal is to determine adequacy and importance of these 10 warning signs facilitating diagnosis and also to look for presence of other warning signs which can aid diagnosis. Between January- 2011 and January- 2015, medical records of 607 patients, whose ages were between 0-18 years, presented with complaints of recurrent infections to Ankara University Medical School, Department of Pediatric Immunology/Allergy were evaluated. 393 patients (68,5%) were diagnosed with PIDs (PID+Group), the other 180 patients were free of PIDs. 248 patients (63,1%) and 145 patients (36,9%) were male and female, respectively. In 211 patients out of 393 of PID+ group, at least 1 out of 10 warning sign was present. However, none of warning signs were present in the other 182 (46,3%) patients. In PID – group, 83 out of 180 (46,1%) patients were found to have at least one warning sign. None of 10 warning sign were detected in the other 97 patients (53,9%). It was detected that presence of family history ($p<0,02$) and failure to thrive ($p<0,0006$) were important in terms of warning signs. Resistant moniliasis, pneumonia, long term intravenous antibiotic treatment were found to be important in the diagnosis of combined T and B cell disorders, and also long term antibiotic treatment was important for diagnosis of phagocyte defects ($p<0,002$).

In conclusion, PIDs are a group of disorders which can manifest with various findings, being more common than thought in our country. Due to their natural course, since PIDs present with recurrent infections during infancy and early childhood, warning signs by JMF are crucial for diagnosis.

Key words: Primary immune deficiency, frequent illness, warning signs

KAYNAKLAR

- [1] A. H. L. Abul K. Abbas, *Basic Immunology: Functions and disorders of immune system*. 2014, pp. 1–5.
- [2] H. D. Ochs and D. Hagin, “Primary immunodeficiency disorders: general classification, new molecular insights, and practical approach to diagnosis and treatment,” *Ann. Allergy. Asthma Immunol.*, vol. 112, no. 6, pp. 489–95, 2014.
- [3] A. A. Bousfiha, L. Jeddane, F. Ailal, I. Benhsaien, N. Mahlaoui, J. L. Casanova, and L. Abel, “Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 33, pp. 1–7, 2013.
- [4] D. Pickett, V. Modell, I. Leighton, and F. Modell, “Impact of a physician education and patient awareness campaign on the diagnosis and management of primary immunodeficiencies,” *Immunol. Res.*, vol. 40, pp. 93–94, 2008.
- [5] V. Modell, B. Gee, D. B. Lewis, “Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment, and economic impact: An updated report from the Jeffrey Modell Foundation,” *Immunol. Res.*, vol. 51, pp. 61–70, 2011.
- [6] B. R., “Evaluation of Suspected Immunodeficiency,” in *Nelson Textbook of Pediatrics.*, E. Saunders, Ed. 2011, pp. 715–722.
- [7] B. OC:, “Agammaglobulinemia,” *Pediatrics*, vol. 9:, pp. 722–728., 1952.
- [8] B. O., “The discovery of agammaglobulinemia,” *Bergsm. D, Good RA (eds) Birth defects Orig. Artic. Ser.*, 1968.
- [9] J. C. Bruton O, Apt L, Gitlin D, “Absence of serum gamma globulins,” *Am J Dis Child*, vol. 84, pp. 632–636, 1952.
- [10] H. H. Hitzig W, Biro Z, Bosch H, “Agammaglobulinemia and alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue,” *Helv Pediatr Acta*, vol. 13, pp. 551–585, 1958.
- [11] W. Al-herz, A. Bousfiha, J. Casanova, “Primary immunodeficiency diseases : an update on the classification from the International Union of Immunological

- Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency,” vol. 5, no. April, pp. 1–33, 2014.
- [12] L. D. Notarangelo, “Primary immunodeficiencies,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, no. 2, pp. S182–S194, 2010.
- [13] S. S. Kilic, M. Ozel, D. Hafizoglu, N. E. Karaca, G. Aksu, and N. Kutukculer, “The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkeytwo centers study,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 33, pp. 74–83, 2013.
- [14] B. Baştürk, S. Sarı, A. Aral, and B. Dalgıç, “Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children,” *The Turkish Journal of Pediatric* pp. 364–368, 2011.
- [15] A. Yorulmaz and R. Kara, “Primer İmmün Yetmezlikli 1054 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi” *Astım Allerji İmmünoloji 2* vol. 6, no. 3, pp. 127–134, 2008.
- [16] O. Sanal and I. Tezcan, “Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1238, pp. 15–23, 2011.
- [17] C. Odek, T. Kendirli, F. Doğu, A. Yaman, G. Vatansever, F. Cipe, S. Haskoloğlu, C. Ateş, E. Ince, and A. İkinciogullari, “Patients with primary immunodeficiencies in pediatric intensive care unit: outcomes and mortality-related risk factors,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 34, pp. 309–15, 2014.
- [18] A. Kwan, “Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States,” *JAMA* vol. 94143, no. 7, pp. 729–738, 2014.
- [19] M. Woroniecka and M. Ballow, “Office evaluation of children with recurrent infection,” *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 47, no. 6, pp. 1211–1224, 2000.
- [20] M. Ballow, “Approach to the patient with recurrent infections,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 34, no. September 2007, pp. 129–140, 2008.
- [21] B. T. Costa-Carvalho, A. S. Grumach, “Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 34, pp. 10–22, 2014.

- [22] F. H. Stiehm ER, “Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey.,” *Pediatrics*, vol. 37, no. 5, pp. 715–727, 1966.
- [23] H. S. Marciano BE1, Spalding C1, Common severe infections in chronic granulomatous disease,” *Clin Infect Dis.*, vol. 15;60, no. 8, pp. 1176–83
- [24] T. P. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A and B. P. et Al, “The clinical spectrum of X-linked hypere IgM syndrome,” *J Pediatr*, vol. 131, pp. 47–54, 1997.
- [25] H. S. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, “Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease,” *Medicine (Baltimore)*., vol. 79, pp. 170–200.
- [26] C. A. Woodsford MA, Spencer DA, “Immune deficiency and the lung.,” *Paediatr Child Heal.*, no. 21, pp. 213–8, 2011.
- [27] G. P. Wen L, Atkinson JP, “Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency,” *J Allergy Clin Immunol*, vol. 113, pp. 585–593, 2004.
- [28] P. N. A. Mazzucchelli JL, BuzolinM, VilelaMS, Moraes LL and et al. Monteiro FP, “Severe combined immunodeficiency in Brazil: a multi-center analysis of demographics; clinical features regarding BCG infection and outcome in 33 patients. 2011,” *J Clin Immunol*, vol. 31, no. Suppl 1, pp. S1–71, 2011.
- [29] B. J. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S and F. F. et Al, “Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease,” *Nat Genet*, vol. 138, no. 34, pp. 129–140, 2008.
- [30] M. Patel MM, Lopez-Collada R, Bulhões MM, De Oliveira LH and et al. AB, Fannery B, “Intussusception risk and benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil,” *N Engl J Med*, vol. 364, pp. 2283–92., 2011.
- [31] M. M. Rezaei N, Aghamohammadi A, Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry.,” *J Clin Immunol.*, vol. 26:, pp. 519–32.

- [32] A. Aghamohammadi, M. Moin, “Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections,” *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 29, no. 62, pp. 385–392, 2008.
- [33] “Jeffrey Modell Foundation 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency,” <http://esid.org/>
- [34] “Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs,” Available from <http://www.info4pi.org/>
- [35] “European Society for Immunodeficiencies. 10 Warning Signs,” Available <http://esid.org/>
- [36] I. D. F. A. P. Immunodeficiency and D. <Http://primaryimmune.org/about-primaryimmunodeficiency>
- [37] P. D. Arkwright and A. R. Gennery, “Ten warning signs of primary immunodeficiency: A new paradigm is needed for the 21st century,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1238, pp. 7–14, 2011.
- [38] M. D. O'Sullivan and A. J. Cant, “The 10 warning signs: a time for a change?,” *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 12, no. 6, pp. 588–594, 2012.
- [39] P. Lankisch, J. Schiffner, S. Ghosh, F. Babor, A. Borkhardt, and H.-J. Laws, “The Duesseldorf Warning Signs for Primary Immunodeficiency: Is it Time to Change the Rules?,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 35, pp. 273–279, 2015.
- [40] A. Subbarayan, G. Colarusso, S. M. Hughes, A. R. Gennery, M. Slatter, A. J. Cant, and P. D. Arkwright, “Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases.,” *Pediatrics*, vol. 127, pp. 810–816, 2011.
- [41] S. M. Reda, D. H. El-Ghoneimy, and H. M. Afifi, “Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children.,” *Allergy. Asthma Immunol. Res.*, vol. 5, no. 2, pp. 88–95, 2013.
- [42] A. MacGinnitie, F. Aloï, and S. Mishra, “Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency.,” *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 22, pp. 671–5, 2011.
- [43] B. F. Fried AJ, “Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections.,” *Clin Microbiol Rev.*, vol. 22, pp. 396–414., 2009.

- [44] Cunningham-Rundles C., "Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.*," no. 16, pp. 61–4.
- [45] P. A. Desai NK, Morkhandikar S, Bajpai S, "Autoimmune lymphoproliferative disorder in an adult patient.," *J Postgr. Med.*, no. 57:, pp. 131–3.
- [46] G. P. Michels AW, "Autoimmune polyglandular syndromes," *Nat Rev Endocrinol.*, vol. 6:, pp. 270–7.
- [47] B. E. Marciano, C. Huang, G. Joshi, N. Rezaei, C. Carvalho, Z. Allwood, A. Ikinogullari, "BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency : Complications, risks, and vaccination policies," *J. Allergy Clin. Immunol.* pp. 1134–1141, 2014.
- [48] B. R. Burks A, Sampson H, "Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia: detection of IgE antibodies to IgA.," *N Engl J Med*, vol. 314:, pp. 560–564, 1986.
- [49] K. T. Sillevs Smitt JH, Wulffraat NM, "The skin in primary immunodeficiency disorders.," *Eur J Dermatol.*, vol. 15:, pp. 425–32.
- [50] G. R. Ozcan E, Notarangelo LD, "Primary immune deficiencies with aberrant IgE production.," *J Allergy Clin Immunol.*, vol. 122:, pp. 1054–62.
- [51] A. Aghamohammadi, Z. G. Moghaddam, H. Abolhassani, "Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis," *Allergol. Immunopathol. (Madr).*, vol. 42, no. 4, pp. 336–341, 2014.
- [52] R. E. Antachopoulos C, Walsh TJ, "Fungal infections in primary immunodeficiencies.," *Eur J Pediatr.*, vol. 166:, pp. 1099–117.
- [53] H. Lehman, V. Hernandez-Trujillo, and M. Ballou, "Diagnosing Primary Immunodeficiency: A Practical Approach for the Non-immunologist," *Curr. Med. Res. Opin.*, pp. 1–23, 2014.
- [54] N. K. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, "Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies.," *J Allergy Clin Immunol.*, vol. 127:, pp. 1329–41.

- [55] L. To and T. H. E. Editor, "A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life," *Pediatric Allergy Immunology* vol. 22, pp. 345–346, 2011.
- [56] H. E. Ö.M.Alper, "Consanguineous marriages in province of Antalya,Turkey," *Ann. Genet.*, vol. 47, pp. 129–138, 2004.
- [57] P. Wood, S. Stanworth, J. Burton, a. Jones, D. G. Peckham, T. Green, C. Hyde, and H. Chapel, "Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 149, pp. 410–423, 2007.
- [58] O. H. Moraes-Vasconcelos D, Costa-Carvalho BT, Torgerson TR, "Primary immune deficiency disorders presenting as autoimmune diseases: IPEX and APECED.," *J Clin Immunol*, vol. 28, no. (Suppl 1):, pp. S11–S19.
- [59] C. Aytekin, N. Tuygun, S. Gokce, F. Dogu, and A. Ikinciogullari, "Selective IgA deficiency: Clinical and laboratory features of 118 children in Turkey," *J. Clin. Immunol.*, vol. 32, pp. 961–966, 2012.
- [60] S. R. et Al, "Bronchiectasis in Alaska Native children : causes and clinical courses," *Pediatr Pulmonol*, vol. 29, no. (3):, pp. p.182–7., 2000.
- [61] Karakoç, G.B., "Bronchiectasis: still a problem," *Pediatr Pulmonol*, vol. 32, no. (2):, p. P. 175–8, 2001.
- [62] A. L. P. Di Renzo, M., "Common variable immunodeficiency:a review," *Clin Exp Med*, vol. 3, no. (4):, pp. p.57–63, 2004.
- [63] N. A. Al-Herz W, "Skin manifestations in primary immunodeficient children.," *Pediatr Dermatol*, vol. 28:494–501, pp. 494–501.
- [64] Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, "The hyperimmunoglobulin rome: clinical mE syndanifestation diversity in primary immune deficiency. Orphanet J Rare Dis," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 6:, p. 76.