



# İmmünoloji polikliniğine sık enfeksiyon nedeniyle başvuran hastaların profili

Profile of the patients who present to immunology outpatient clinics because of frequent infections

Sonay Aldırmaz<sup>1</sup>, Esra Yücel<sup>1</sup>, Ayça Kıyıkım<sup>2</sup>, Haluk Çokuğraş<sup>1</sup>, Necla Akçakaya<sup>1</sup>, Yıldız Camcıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile kliniğimiz immünoloji polikliniğine başvuran ve birincil immün yetersizlik için uyarıcı bulguları olan çocuklar arasında birincil immün yetersizlik (BİY) oranının belirlenmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Sık enfeksiyon geçirme yakınmasıyla çocuk immünoloji polikliniğimize yönlendirilen çocuklar arasından BIY için uyarıcı belirtileri olan 1-18 yaş arasındaki 232 çocuğun dosyası seçilerek geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların %36'sı (n=84) kız, %64'ü (n=148) erkekti. %72,4'ünde (n=164) BIY saptandı. En sık tanı %26,3 (n=61) ile selektif IgA eksikliği idi. Birincil immün yetersizlik dışında en çok saptanan hastalıklar ise %34,4 (n=22) reaktif hava yolu hastalığı ve/veya atopi, %12,3 (n=8) adenoid vejetasyon, %6,3 (n=4) kronik hastalık ve %4,6 (n=3) periyodik ateş, aftöz stomatit, adenopati idi. Olguların çoğunluğu %90,5 (n=210) yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmasıyla başvurdu. Bronşektazisi olan tüm olgularda BIY saptandı. Alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan ve ciddi enfeksiyon öyküsü olanlarda, olmayanlara göre değişken immün yetersizlik ve Bruton agammaglobulinemisi (XLA) tanı oranları anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla p<0,05 ve p<0,01). Ağır kombine immün yetersizlik ve hiper IgM tanılı hastalarda büyüme gelişme geriliği diğer olgulara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,01). Yaş grupları arasında BIY oranlarında fark bulunmadı, ancak başvuru yaşı arttıkça XLA alma oranları da artmaktaydı ve bu XLA olgularının geç tanı aldığı bir göstergesi olarak kabul edildi.

**Çıkarımlar:** Sık enfeksiyon geçiren olgular, BIY uyarıcı belirtilerine göre seçildiğinde tanı oranının oldukça yüksek (%72,4) olduğu saptanmıştır. (Türk Ped Arş 2014; 49: 210-6)

## Abstract

**Aim:** We aimed to determine the rate of primary immune deficiency (PID) among children presenting to our immunology outpatient clinic with a history of frequent infections and with warning signs of primary immune deficiency.

**Material and Methods:** The files of 232 children aged between 1 and 18 years with warning signs of primary immune deficiency who were referred to our pediatric immunology outpatient clinic with a complaint of frequent infections were selected and evaluated retrospectively.

**Results:** Thirty-six percent of the subjects were female (n=84) and 64% were male (n=148). PID was found in 72.4% (n=164). The most common diagnosis was selective IgA deficiency (26.3%, n=61). The most common diseases other than primary immune deficiency included reactive airway disease and/or atopy (34.4%, n=22), adenoid vegetation (12.3%, n=8), chronic disease (6.3%, n=4) and periodic fever, aphthous stomatitis and adenopathy (4.6%, n=3). The majority of the subjects (90.5%, n=210) presented with a complaint of recurrent upper respiratory tract infection. PID was found in all subjects who had bronchiectasis. The rates of the diagnoses of variable immune deficiency and Bruton agammaglobulinemia (XLA) were found to be significantly higher in the subjects who had lower respiratory tract infection, who were hospitalized because of infection and who had a history of severe infection compared to the subjects who did not have these properties (p<0.05 and p<0.01, respectively). Growth and developmental failure was found with a significantly higher rate in the patients who had a diagnosis of severe combined immune deficiency or hyper IgM compared to the other subjects (p<0.01). No difference was found in the rates of PID between the age groups, but the diagnosis of XLA increased as the age of presentation increased and this was considered an indicator which showed that patients with XLA were being diagnosed in a late period.

**Conclusions:** It was found that the rate of diagnosis was considerably high (72.4%), when the subjects who had frequent infections were selected by the warning signs of PID. (Türk Ped Arş 2014; 49: 210-6)

**Anahtar Kelimeler:** Birincil immün yetersizlik, bronşektazi, sık enfeksiyon

**Key words:** Primary immune deficiency, bronchiectasis, frequent infections

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Ayça Kıyıkım, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta / E-mail: dr\_gora@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received:** 31.01.2014 **Kabul Tarihi / Accepted:** 17.04.2014

©Telif Hakkı 2014 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2014.1810

## Giriş

Bebeklik ve çocukluk dönemi, antijenlerin immün sisteme tanıtıldığı ve çoğu patojenle ilk kez karşılaşılması nedeniyle sık enfeksiyon geçirilen bir dönemdir. Özellikle kreşe ve okula giden çocuklarda yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu ya da 1-2 basit gastroenterit görülebilmektedir. Bu durum çoğu zaman normal olsa da ebeveynlerde endişe oluşturarak doktora başvurularına, hastaların gereksiz tetkik edilmesine neden olmaktadır.

Bağışıklık sisteminde görev yapan bir ya da birden fazla hücrenin, hücre almacının, hücre bağcığının, enzimin, hücre işlevi için gereken protein, yüzey molekülü, kompleman sistemindeki enzim ve proteinlerin doğuştan eksikliği veya yetersizliği sonucu enfeksiyona yatkınlığa neden olan hastalıklar birincil immün yetersizlikler (BİY) başlığı altında toplanmaktadır. Hastalıkların daha iyi tanınması, geliştirilen yeni yöntemlerin katkısı ile moleküler düzeyde yapılan çalışmalar çok sayıda birincil immün yetersizliğin etiolojisine ışık tutmaktadır.

Sık geçirilen enfeksiyonlar, BİY tanısına götüren en önemli bulgudur. Atipik ve dirençli enfeksiyonların yanı sıra bazen basit üst solunum yolu enfeksiyonlarında da altta yatan BİY saptanabilmektedir. Birincil immün yetersizlik hastalıklarının 10 uyarıcı belirtisi BİY tanısı ve tedavisine adanan Jeffrey Model Vakfı tarafından; yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, yılda ikiden fazla ciddi sinüs enfeksiyonu, iki aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı, yılda ikiden fazla pnömoni geçirme öyküsü, büyüme ve gelişme geriliği, yineleyen derin doku veya organ abseleri, bir yaşından sonra ağızda veya ciltte süregen mantar enfeksiyonu, enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi, ikiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, ailede BİY öyküsü olarak tanımlanmıştır (1).

Yukarıda sıralanan on belirtiden biri bulunan bir çocuğu muayene eden hekim BİY olasılığını asla unutmamalıdır. Ayrırcı tanıda sık enfeksiyona yol açan kalabalık aile ortamı, astım, sigara maruziyeti, kronik hastalık varlığı, beslenme yetersizliği, metabolik hastalıklar, anatomik anormallikler gibi pek çok olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmayla sık enfeksiyon geçiren çocuklarda BİY saptanma oranları ve enfeksiyon ciddiyeti ile BİY tipi arasındaki bağlantıyı değerlendirmek, dünya çocukları ile Türk çocuklarının bulgularını kıyaslamak ve elde edilen bilgiler doğrultusunda sık enfeksiyon geçirme yakınması ile başvuran hastalarda yeterli tanı ve tedavi akış yolunu belirlemek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda, Ocak 1999-Ekim 2011 tarihleri arasında Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı Poliklinikleri'ne sık enfeksiyon geçirme nedeniyle yönlendirilerek, birincil immün yetersiz-

lik açısından tetkik edilen ve izleme alınan toplam 232 çocuk hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yaşı, klinik özellikleri, aile öyküsü, muayene bulguları ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne baba akrabalığı, ailede immün yetersizlik öyküsü, yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, otit, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu sayıları, menenjit/sepsis gibi diğer ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü, hastaneye enfeksiyon nedeniyle yatarak tedavi görme öyküsü, başvuru anındaki muayene bulguları, büyüme gelişme geriliği, lökosit ve mutlak lenfosit sayıları, hemoglobin değerleri, immünglobülin düzeyleri, hücresel bağışıklık değerlendirmesi (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16-56, HLA-DR), gastroözofageal reflü varlığı, akciğer grafisi ve/veya toraks tomografisi değerlendirmesi, protein içeren aşılara antikor yanıtı, boğaz kültürü üremeleri, "pürified protein derivative" (PPD) değerleri ve tüm değerlendirmeler sonucu almış olduğu tanı ve ek hastalık varlığı kayıtları kaydedildi. Hastalara ait veriler çocuk immünoloji poliklinik dosyalarındaki kayıtlar kullanılarak toplandı.

Hastalarda tam kan sayımı ve periferik yayma ile mutlak lenfosit ve nötrofil sayıları hesaplandı, başvuru anındaki IgG, IgA, IgM, IgE ve IgG alt grup, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16-56 ve HLA-DR (+) CD20 (-) düzeyleri kaydedildi. Yaşa göre 2 standart sapmanın (SS) altında olan değerler düşük kabul edildi (2).

Hastaların tetkik ve en az bir yıllık izlem sonrası aldıkları BİY tanıları kaydedildi. Birincil immün yetersizlik tanıları Uluslararası Primer İmmünoloji Dernekleri Birliği (UIS) tarafından belirlenen özelliklere göre kondu.

Birincil immün yetersizlik saptanmayan çocuklarda gastroözofageal reflü (GÖR), adenoid vejetasyon, kronik hastalıklar, astım gibi BİY dışında konulan tanıları kaydedildi. Herhangi bir hastalık saptanmayan çocuklar sağlıklı olarak kabul edildi.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans, oran) yanında grupların oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaşları beş ile 216 ay arasında değişmekte olup ortalaması  $52,87 \pm 42,82$  aydı. Olguların %36,2'si (n=84) kız, %63,8'i (n=148) erkekti. Çocukların %15,5'inde (n=36) ailede BİY öyküsü saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. Olguların tanımlayıcı özellikleri**

	(n)	(%)
<b>Yaş grupları</b>		
0-1 yaş	20	8,6
1-5 yaş	142	61,2
5-16 yaş	68	29,3
16 yaş ve üstü	2	0,9
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	84	36,2
Erkek	148	63,8
<b>Akrabalık</b>		
Var	35	15,1
Yok	197	84,9
<b>Aile öyküsü</b>		
Var	36	15,5
Yok	196	84,5

Sık enfeksiyon geçirme yakınması ile polikliniğimize başvuran hastaların izlemlerinde; %90,5'inin (n=210) yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, %38,8'inin (n=90) yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu, %22,4'ünün (n=52) yılda iki veya daha fazla sinüzit, %29,7'sinin (n=69) yılda iki veya daha fazla otit, %9,9'unun (n=23) yılda iki veya daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır (Tablo 2).

Çocukların %9,5'inde (n=22) menenjit, sepsis gibi ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü bulunmaktadır. %29,7'sinde (n=69) enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü bulunurken, %70,3'ünde (n=163) hastaneye yatış öyküsü yoktur.

Başvuru anındaki fizik bakı, laboratuvar ve endoskopik bulgularına Tablo 3'te yer verilmiştir.

Çocukların akciğer görüntüleme bulguları, boğaz kültürleri, PPD değerleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Çocukların %72,4'ü (n=168) BİY tanısı alırken, %27,6'sında (n=64) BİY saptanmamıştır (Tablo 5).

Selektif IgA eksikliği, SÇGH, IgG alt grup eksikliği, sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi, XLA, hiper IgM, AKİY, nötrofil sayısal ve işlevsel bozukluğu, hiper IgE ve BİY dışı hastalık tanılarına göre alt solunum yolu enfeksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (p>0,05), YDİY tanısı konulan çocuklarda anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 6).

Birincil immün yetersizlik saptanan hastalarda sadece üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranlarının diğer enfeksiyonlarla birlikteliği karşılaştırıldığında, selektif IgA eksikliği, SÇGH, IgG alt grup eksikliği, sınıflandırılmayan hipogama-

**Tablo 2. Hastaların başvuru yakınmalarının sıklığı**

	(n)	(%)
ÜSYE	210	90,5
Sinüzit	52	22,4
Otit	69	29,7
ASYE	90	38,8
İYE	23	9,9
Ciddi enfeksiyon	22	9,5
Yatış	69	29,7

ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu; ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu; İYE: idrar yolu enfeksiyonu

**Tablo 3. Olguların başvuru sırasında fizik bakı, laboratuvar ve endoskopik bulguları ve sıklıkları**

	(n)	(%)	
Büyüme gelişme geriliği	26	11,2	
Tonsil hipertrofisi	74	31,9	
Postnazal akıntı	55	23,7	
Karaciğer-dalak büyüklüğü	6	2,6	
Lenfadenopati	11	4,7	
Gastroözofageal reflü (evre 2 ve üstü)	24	12,2	
Anemi	Yok	146	63,2
	Var	85	36,8

**Tablo 4. Olguların akciğer grafilerinin, boğaz kültürlerinin ve PPD ölçümlerinin sonuçları**

	(n)	(%)
<b>Akciğer görüntülemesi</b>		
Normal	193	84,3
Enfiltrasyon	19	8,3
Bronşektazi	8	3,5
Havalanma artışı	9	3,9
<b>Boğaz kültüründe üreme</b>		
Üreme yok	160	84,2
Bakteri üremesi var	24	12,6
Mantar üremesi var	6	3,2
<b>PPD</b>		
0 mm	62	41,6
5-15 mm	76	51
>15 mm	11	7,4

PPD: Purified protein derivative

globulinemi, hiper IgM, AKİY, nötrofil sayısal ve işlevsel bozuklukları, hiper IgE ve BİY dışı tanılarına göre üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Üst solunum

**Tablo 5. Sık enfeksiyon geçirme nedeniyle başvuran olguların aldığı birincil immün yetersizlik tanıları**

	(n)	(%)
Selektif IgA eksikliği	61	26,3
SÇGH	43	18,5
IgG Alt grup eksikliği	19	8,2
Sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi	13	5,6
X'e bağlı agamaglobulinemi	9	3,9
Hiper IgM	4	1,7
YDİY	10	4,3
AKİY	1	0,4
Nötrofil sayısal ve işlevsel bozukluğu*	6	2,6
Hiper IgE	2	0,9
BİY saptanmayanlar	64	27,6

YDİY: yaygın değişken immün yetersizlik; AKİY: ağır kombine immün yetersizlik; BİY: birincil immün yetersizlik; SÇGH: süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi, \*Nötrofil sayısal ve işlevsel bozuklukları; siklik nötropeni ve doğumsal nötropeni ile seyreden (Kostman) BİY'leri kapsamaktadır

**Tablo 6. Tanılara göre alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı**

	ASYE sıklığı		p değeri
	ASYE var n (%)	ASYE yok n (%)	
Selektif IgA eksikliği	20 (%22,2)	41 (%28,9)	0,262
SÇGH	15 (%16,7)	28 (%19,7)	0,560
IgG Alt grup eksikliği	7 (%7,8)	12 (%8,5)	0,855
Sınıflandırılmayan Hipogamaglobülinemi	6 (%6,7)	7 (%4,9)	0,575
XLA	4 (%4,4)	5 (%3,5)	0,723
Hiper IgM	3 (%3,3)	1 (%0,7)	0,302
YDİY	7 (%7,8)	3 (%2,1)	0,038*
AKİY	1 (%1,1)	0 (%0,0)	0,388
Nötrofil sayı ve işlev bozukluğu	3 (%3,3)	3 (%2,1)	0,680
Hiper IgE	0 (%0,0)	2 (%1,4)	0,523
BİY dışı tanıları	24 (%26,7)	40 (%28,2)	0,803

ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu; SÇGH: süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi; XLA: Bruton agamaglobülinemi; YDİY: yaygın değişken immün yetersizlik; AKİY: ağır kombine immün yetersizlik; BİY: birincil immün yetersizlik

yolu enfeksiyonu görülme oranları, selektif IgA eksikliği tanısı konulanlarda %26,9; SÇGH tanısı konulanlarda %23,1; IgG alt grup eksikliği tanısı konulanlarda %11,5; sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi tanısı konulanlarda %3,8; nötrofil sayısal ve işlevsel bozukluğu olanlarda %1,3 ve BİY saptanmayan çocuklarda %33,3 oranında görülmektedir. Hiper IgM tanısı; AKİY tanısı ve hiper IgE tanısı konulanlarda sadece ÜSYE görülen olgu saptanmamıştır.

Bruton agamaglobülinemi tanısı konulan çocuklarda tek başına üst solunum yolu enfeksiyonu hiç saptanmamış; ÜSYE ve diğer tanıları beraber alan olgularda ise %5,3 oranında XLA görülmekte olup bu diğer BİY tanıları ve BİY saptanmayan çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Yaygın değişken immün yetersizlik tanısı konulan çocuklarda tek başına ÜSYE hiç saptanmamış; ÜSYE ve diğer tanıları beraber alan olgularda ise %6,8 oranında YDİY görülmekte olup bu diğer BİY tanıları ve BİY saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

### Tartışma

Birincil immün yetersizlikler, immün sistem işlevlerinde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı, otoimmün hastalık ve malinite oluşumuna yatkınlıkla tanıyan hastalıklar grubudur (3).

Birincil immün yetersizliklerin, toplumda görülme oranı gelişmiş ülkelerde 1/10 000-1/100 000 arasında değişmekle birlikte, tüm BİY'ler göz önüne alındığında bu hastalıkların sıklığı 1/2 000-10 000 olarak bildirilmektedir (3-6). Ülkemizde akraba evliliğinin %25-35 gibi yüksek oranlarda olması nedeniyle özellikle otozomal çekinik (OÇ) geçiş gösteren BİY hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3, 7).

Dünya genelinde, bulgusuz selektif IgA eksikliği dışındaki BİY sıklığının 1/10 000 olduğu tahmin edilirken, son yayınlarda 1/1 200-1/2 000 arasında değişmektedir (3-5). Yorulmaz ve ark. (8) Konya bölgesinde AKİY sıklığını 10 000 canlı doğumda bir olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların %61,2'si 1-5 yaş arasında başvurmuştu. Kreş ve yuva gibi kalabalık ortamlarda bulunma ve oyun çocukluğu dönemi göz önüne alındığında sık enfeksiyon geçiren hastaların en çok 1-5 yaş arasında başvurması şaşırtıcı değildir. Birincil immün yetersizlik saptanan hastaların da %57,7'si 1-5 yaş arasında başvuran hastalardı. Bunlardan %40'ının bir yaş altında, %40'ının 1-5 yaş, %15'inin 5-16 yaş arasında ve %5'inin erişkin dönemde tanı alması öngörülmektedir (2). Çalışmamıza sık enfeksiyon geçiren çocuklar alındığından yaşa göre BİY tanısı alma oranları oldukça farklı bulunmuştur. Kliniğimizde bir yaşın altındaki çoğu hasta sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile değil, enfeksiyon servisine sepsis, menenjit, pnömoni, organ apsisi, kronik ishal yakınmaları ile yatırılan veya anormal fenotip (Digeorge send., CHARGE send. gibi) gibi bulgular nedeniyle şüphelenilerek tanı almaktadır (9). Sağlıklı çocukların da sık enfeksiyon geçirdiği bir dönem olması nedeniyle 1-5 yaş aralığı, BİY tanısının atlanmaması gereken bir dönemdir.

Çalışmamızda başvuru yaşı arttıkça selektif IgA eksikliği tanısı alma oranında artış saptandı. Selektif IgA eksikliği toplumda

%85-90, asemptomatik olarak da 1/142-1/15 000 arasında görülmektedir (10). Tekrarlayan sinopulmoner ve sindirim sistemi enfeksiyonları en sık rastlanan enfeksiyonlardır (11, 12). Süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi, altı aydan sonra IgG'nin normal seviyesinin 2 SS altında saptanması, normal B hücre sayısı ve 2-3 yaşa kadar normale dönmesi ile tanımlanır (13). Çoğu hasta 6-12 ay arası tanı alır (14). Çalışmamızda da hastaların %60'ı 0-1 yaş grubunda başvuran hastalardı, başvuru yaşı arttıkça SÇGH görülme oranları düşmekteydi. Çalışmamızda başvuru yaşı arttıkça XLA tanısı alma oranları da artış göstermekteydi. Bruton agamaglobülinemisi sıklıkla bir yaşından sonra tekrarlayan bakteriyel akciğer enfeksiyonları, otitis mediya, sinüzit ve sindirim sisteminde enfeksiyonlarla bulgu verir (15, 16).

Hastalarda en sık saptanan enfeksiyon %90,5 sıklık ile üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Birincil immün yetersizlik hastalarında en sık saptanan enfeksiyon türü genellikle pnömoni olarak bildirilmektedir (17, 18). Hasta tekrarlayan pnömoni, sepsis, menenjit veya artrit gibi komplike bir enfeksiyon geçirdiğinde, çoğunlukla sık enfeksiyon yakınmasıyla hastaneye başvurmasına gerek kalmaksızın BİY şüphesi ile hekim tarafından ileri bir merkeze yönlendirilmektedir. Sadece sık ÜSYE geçirenler ile ÜSYE ve/veya ASYE, otit, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit, sepsis gibi başka sistem enfeksiyonu geçiren hastalar kıyaslandığında; selektif IgA eksikliği, SÇGH, IgG alt grup eksikliği, sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi, hiper IgM, AKİY, nötrofil sayısal veya işlevsel bozukluğu, hiper IgE tanısı alma açısından istatistiksel fark bulunmadı. Ancak XLA ve YDİY hastalarında sadece ÜSYE geçiren hasta saptanmamış, ÜSYE öyküsüne eşlik eden pnömoni, sepsis, osteomyelit gibi ciddi enfeksiyonlarla tanı konulmuştur. Toplumda nadir rastlanan BİY'ler beklenenden daha sık saptandı; sıklığı 1/50 000 olan AKİY 234 hasta içinde %0,4 (n=1), 1/500 000 olan hiper IgM %1,7 (n=4), 1/1 000 000 olan doğumsal nötrofil sayısal ve işlevsel bozuklukları %2,6 (n=6), 1/10 000-50 000 olan YDİY %4,3 (n=10), 1/100 000 olan XLA %3,9 (n=9), çok nadir saptanan hiper IgE %0,9 (n=2) oranında tanı almıştır. Bu sonuçlar her ne kadar seçilmiş olgular olsa da oldukça ürktüçüdür ve toplumumuzda BİY sıklığı açısından önemli bir ipucudur. Yılda ikiden fazla alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda ise YDİY tanısı alma oranı diğer BİY gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Akrabalık öyküsü ve aile öyküsü özellikle OÇ, otozomal baskın (OB) ve X'e bağlı kalıtılan BİY'ler açısından uyarıcı olmalıdır. Çalışmamızda akrabalık öyküsü tüm olgularda %15,1 olarak saptandı. Birincil immün yetersizlik saptananlarda bu oran %16 iken saptanmayanlarda %12,5 idi. Akrabalık öyküsü ve ailede birinci derecede yakınarda BİY öyküsü olması ile BİY saptanma oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Türkiye'de yapılan bazı tek merkezli çalışmalarda BİY tanısı alan hastalarda akraba evliliği oranları %37,5-%40 oranında saptanmıştır (19, 20).

Çalışmamızda hastaların (n=232) %72,4'ünde BİY saptandı. Benzer çalışmalarda %8 ile 48 arasında BİY saptanmıştır (21, 22). Bu çalışmada en sık sırasıyla selektif IgA eksikliği (%26,3), SÇGH (%18,5), IgG alt grup eksikliği (%8,2) ve sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi (%5,6) saptanmıştır. Toplumda BİY hastalarının yaklaşık %60-70'ini antikor eksiklikleri oluşturmaktadır (23). Çoğu klinik immünoloji merkezi sadece seçilmiş, BİY tanısı ile izlenen hastalara ilişkin verileri yayınlamıştır ve antikor eksikliklerinin en büyük kısmını, bizim çalışmamızın aksine YDİY oluşturmaktadır (21, 23, 24). Avrupa İmmün Yetersizlikler Derneği (ESID) son yayınladığı 2011 yılına ait verilerde 13 708 kayıtlı BİY hastasından %21'lik bir oranla en sık görülenin YDİY olduğunu bildirmiştir (23). Bunu %10,4 oranla selektif IgA eksikliği izlemiştir.

Menenjit, sepsis veya organ apsisi gibi ciddi enfeksiyonlar BİY'lerin önemli bulgularındandır. Çalışmamızda XLA, YDİY ve nötrofil sayı/işlev bozukluğu tanısı alan hastalarda ciddi enfeksiyon görülme oranları diğer gruplara kıyasla yüksek saptanmıştır. Hiper IgM, AKİY ve hiper IgE gibi diğer ağır seyirli BİY hasta sayılarının istatistiksel anlamlılık açısından çok az olduğunu göz önünde bulundurursak ciddi enfeksiyonlar da daha ağır seyirli BİY'lerin saptanması şaşırtıcı değildir.

Hastalarımızda enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatış oranı %29,7 saptandı. Selektif IgA tanısı alan hastalarda hastaneye yatış oranı, diğer BİY'lere kıyasla belirgin düşük saptandı. Selektif IgA eksikliği %85-90 bulgusuz olup, sinopulmoner enfeksiyonlar sık görülür ve hastane yatışı gerektirecek ciddi enfeksiyon genellikle beklenmez (11).

Hastalarımızın %11,2'sinde büyüme gelişme geriliği vardı. Reda ve ark. (24) BİY hastaları arasında büyüme gelişme geriliği oranını %28 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda büyüme gelişme geriliği olan hastalarda Hiper IgM ve doğumsal nötrofil sayı/işlev bozukluğu tanısı alma oranı diğer gruplara göre yüksek saptandı. Büyüme ve gelişme geriliği AKİY, hiper IgM, enteropati ve sık ve ağır enfeksiyon geçiren, tedavisi geciken olgularda rastlanmaktadır. Her ne kadar hasta sayısı az olsa da hiper IgM ve nötrofil sayı/işlev bozukluklarında da büyüme-gelişme geriliği saptanmıştır. Birincil immün yetersizlik dışı hastalarda da büyüme-gelişme geriliği saptanması, beslenme bozukluğunun yanı sıra sosyoekonomik koşulların da yetersiz olduğu durumlarda sık enfeksiyon görülebildiğinin göstergesidir.

Kistik fibroz, astım, beslenme eksiklikleri, anatomik bozukluklar, pasif sigara içiciliği, immün sistemi baskılayan ilaçlar, ailesel Akdeniz ateşi, aft, farenjit, adenit ile birlikte olan periyodik ateş (PFAPA) gibi periyodik ateş sendromları da ayırıcı tanıda yer almalıdır. Çalışmamızda BİY saptanmayan çocukların %34,4'ünde atopi, astım ve reaktif hava yolu hastalığı saptandı. Saptanan diğer hastalıklar ise %12,3 oranla adenoid vejetasyon, %4 kronik hastalıklar ve üç hastada da PFAPA oldu. Yamohammadi ve ark. (21), BİY şüphesi ile yönlendirilen 213 hastayı

araştırmış ve %52'sinde BİY saptamamıştır. Astım, alerji, otoimmün hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, enflamatuvar bağırsak hastalığı, ailesel Akdeniz ateşi BİY saptanmayan olguları oluşturmuştur. Sık enfeksiyon geçirme yakınması olan çocukların %11,6'sında hiçbir hastalık saptanmadı.

Selektif IgA eksikliği ile atopi birlikteliği %13 ile %58 arasında değişken oranlarda bildirilmektedir (11, 25, 26). Selektif IgA eksikliği olan hastalarda akciğer grafisinde havalanma artışı, diğer BİY'lere kıyasla belirgin yüksek bulundu (%44,4). Çalışmamızda akciğer grafisinde bronşektazi saptanan olgularda XLA, hiper IgM, YDİY ve hiper IgE tanısı alma oranları diğer BİY'lere ve BİY saptanmayan hastalara kıyasla yüksek saptandı. Bronşektazi YDİY ve XLA'da daha sık olmakla birlikte (%35-65) BİY'lerle ilişkisi uzun zamandır bilinen bir komplikasyondur (27, 28). Akciğer grafisinde enfiltrasyon saptanan hastalarda hiper IgE tanısı yüksek saptandı. Hiper Ig E sendromunda özellikle *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'ya bağlı tekrarlayan cilt ve akciğer enfeksiyonları ve pnömatosel sık görülmektedir (29, 30).

Gastroözofageal reflü de tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır ve mutlaka araştırılmalıdır (31, 32). Çalışmamızda GÖR sıklığı tüm hastalarda %12,2 saptandı.

Hastalarımızın %84,2'sinde boğaz kültüründe üreme olmadı. Patojen bakteri üremesi %12,6 ve *Candida* üremesi %3,2 saptandı. Boğaz kültüründe *Candida* üremesi olan hastalarda YDİY tanısı alma oranı yüksek saptandı.

Çalışmamızda karaciğer/dalak büyüklüğü saptanan hasta oranı BİY tanısı açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Tüm veriler göz önüne alındığında BİY saptanma oranlarının %72 gibi yüksek oranda olduğu, BİY tanısının geç konulduğu, olguların %90'ının sık üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmasıyla başvurduğu ve bu olgular arasından bile ağır BİY tanısının konulabileceği, özellikle bronşektazili olguların daha şüpheli değerlendirilmesi gerektiği, hekimlerin immün yetersizlikleri göz ardı ettikleri sonuçları çıkmaktadır. Çalışmamız toplum ve hekimlerde BİY farkındalığının oluşturulması gerekliliğini gözler önüne sermiştir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olduğundan ve hasta kimlik bilgileri saklı tutulduğundan onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Y.C., N.A., H.Ç.; Tasarım - S.A., Y.C.; Denetleme - Y.C.; Kaynaklar - S.A., E.Y.; Malzemeler - E.Ö., S.A.; Veri toplanması ve/veya işleme - S.A., E.Ö.; Analiz ve/veya yorum - Y.C., N.A.; Literatür taraması - S.A.; Yazıyı yazan - S.A., A.K.; Eleştirel İnceleme - Y.C., N.A., H.Ç.; Diğer - A.K.

**Teşekkür:** Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniği, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine.

**Informed Consent:** Because the study was conducted retrospectively and the patients' records were disclosed, the informed consent was not taken.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Y.C., N.A., H.Ç.; Design - S.A., Y.C.; Supervision - Y.C.; Funding - S.A., E.Y.; Materials - E.Ö., S.A.; Data Collection and/or Processing - S.A., E.Ö.; Analysis and/or Interpretation - Y.C., N.A.; Literature Review - S.A.; Writer - S.A., A.K.; Critical Review - Y.C., N.A., H.Ç.; Other - A.K.

**Acknowledgements:** We thank Pediatric Allergy-Immunology Clinic and Pediatric Allergy-Immunology Laboratory staff.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Paul ME, Shearer WT. The child who has recurrent infection. *Immunol Aller Clin North Am* 1999; 19: 423-33. [CrossRef]
2. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders; General Consideration. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J, (eds). *Immunologic disorders in infants and children*. 5th edition. Elsevier Saunders Company, Pennsylvania, 2004; 652-84.
3. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 2007; 317: 617-9. [CrossRef]
4. Boyle JM, Buckley RH. Population of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the US. *J Clin Immunol* 2007; 27: 497-502. [CrossRef]
5. Puck JM. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Immunol* 2007; 7: 522-7. [CrossRef]
6. Oliveira B, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 297-305. [CrossRef]
7. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. *J Clin Immunol* 2012; 5: 1007-14.
8. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008; 6: 127-34.
9. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 389-96. [CrossRef]

10. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol* 1998; 18: 368-71. [\[CrossRef\]](#)
11. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009; 133: 78-85. [\[CrossRef\]](#)
12. Chipps BE, Talamo RC, Winkelstein JA. IgA deficiency, recurrent pneumonias, and bronchiectasis. *Chest* 1978; 73: 519-26. [\[CrossRef\]](#)
13. Dalal I, Roifman CH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
14. Kilic SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 647-50. [\[CrossRef\]](#)
15. Aghamohammadi A, Fiorini M, Goffi F, Parvaneh H. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 408-14. [\[CrossRef\]](#)
16. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Arnato GM. Clinical, immunological and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2003; 107: 90-7.
17. Knerr V, Grimbacher B. Primary immunodeficiency registries. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 475-80. [\[CrossRef\]](#)
18. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 306-12. [\[CrossRef\]](#)
19. Kutukculer N, Aksu G. Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in Turkey (480 cases). XIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Budapest, Hungary 2006; 4-7: 229.
20. Reisli İ, Karaarslan S. Primer immün yetersizlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık tezi. Konya, 2007.
21. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-rundles C. Recognizing primary immunodeficiency in clinical practice. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 329-32. [\[CrossRef\]](#)
22. Hermaszewski RA, Webster Ad. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
23. Gathmann B, Grimbacher B, Beate J, Dudoit Y. The European internet based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 3-11. [\[CrossRef\]](#)
24. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *J Clin Immunol* 2009; 29: 343-51. [\[CrossRef\]](#)
25. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21: 303-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008; 28: 56-61. [\[CrossRef\]](#)
27. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1031-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 32-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005; 203: 244-50. [\[CrossRef\]](#)
30. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1250: 25-32. [\[CrossRef\]](#)
31. Elbl B, Birkenfeld B, Szymanowicz J, Piwowska-Bilska H, Urański T, Listewnik M. The association between gastroesophageal reflux and recurrent lower respiratory tract infections and bronchial asthma in children. *Ann Acad Med Stetin* 2010; 56: 13-9.
32. Thomas EJ, Kumar R, Dasan JB, Bal C, Kabra SK, Malhotra A. Prevalence of silent gastroesophageal reflux in association with recurrent lower respiratory tract infections. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 476-9. [\[CrossRef\]](#)