

Humoral İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyon

Humoral Immunodeficiency and Infection

Dilaver Taş¹, Ali İnal²

Özet

İmmün yetmezlik görülen kişilerde, enfeksiyon sık olarak görülmekte ve bu enfeksiyonların tedavisi zor olabildiği gibi komplikasyonlara da yol açabilmektedir. İmmün yetmezlikler primer ve sekonder olarak karşımıza çıkabilir. Primer immün yetmezlikler, immün sistem elemanlarının fonksiyonlarını direkt olarak bozan genetik defektler sonunda ortaya çıkarken, sekonder immün yetmezlikler ise; yapısal olarak normal bir immün sisteme sahip bireylerin başta enfeksiyonlar olmak üzere ilaçlar, metabolik ve yapısal bozukluklar ve çeşitli çevresel faktörlerin etkisinde kalması ile ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede immün yetmezlikler gözden geçirilecek, tanı ve tedavi yöntemleri anlatılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Humoral, immün yetmezlik, enfeksiyon.

Abstract

Infections are common in people with immunodeficiency, and these infections can be difficult to treat, and may lead to complications. Immunodeficiencies may be primary or secondary. Primary immunodeficiencies occur due to genetic defects, and directly impair the functions of the immune system, whereas secondary immunodeficiencies occur when individuals with a structurally normal immune system are affected by drugs, metabolic and structural disorders and various environmental factors, especially infections. In this review, immunodeficiencies will be discussed, and diagnosis and treatment methods will be put forward.

Key words Humoral, immunodeficiency, infection.

¹Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

²Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İmmünoloji ve Allerji Servisi, İstanbul

¹Department of Chest Diseases, Başkent University İstanbul Health Practice and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Immunology and Allergy, Başkent University İstanbul Health Practice and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 15.01.2019 **Kabul tarihi (Accepted):** 21.03.2019

İletişim (Correspondence): Dilaver Taş, Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

e-mail: dilavertas@gmail.com



Bağışıklık Sisteminin en temel görevlerinden biri kendinden olanı ve olmayanı ayırt ederek organizma için zararlı olabilecek etkenlere karşı savunma mekanizmaları geliştirmektir. Ancak bu savunma sistemlerini geliştirecek olan mekanizmalarda herhangi bir sorun varsa karşımıza 'immün yetmezlikler' olarak tanımladığımız bir grup hastalık tablosu çıkacaktır.

İmmün yetmezlik hastalıkları, genel olarak primer ve sekonder immün yetmezlikler adı altında incelenmekte ve bunların genelinde karşımıza çıkan temel sorun ciddi ve sık tekrarlayan enfeksiyon hastalıkları olmaktadır.

Primer immün yetmezlikler immün sistem elemanlarının fonksiyonlarını direkt olarak bozan genetik defektler sonunda ortaya çıkarken, sekonder immün yetmezlikler ise; yapısal olarak normal bir immün sisteme sahip bireylerin başta enfeksiyonlar olmak üzere, ilaçlar, metabolik ve yapısal bozukluklar ve çeşitli çevresel faktörlerin etkisinde kalması ile ortaya çıkmaktadır.

I. Primer Nedenli Humoral İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyonlar

Primer immün yetmezlikler; kronik veya tekrarlayan bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalık grubudur.

Primer immün yetmezliklerin etiyolojik dağılımında;

| | |
|--|--------|
| Humoral immün yetmezlikler | %50-60 |
| T- Hücre immün yetmezlikleri | %10-15 |
| Kombine immün yetmezlikler | %15-30 |
| Fagositik sistem bozukluklarına bağlı immün yetmezlikler | %10-15 |
| Kompleman sistem bozuklukların bağlı immün yetmezlikler oranları | %1-3 |

görülmektedir (1-3).

Humoral immün yetmezlik tabloları genellikle B hücre yetersizliklerine bağlı antikor yapım defektleri ile seyrederek. Bu hastalık grubu tüm immünglobulin düzeylerinin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablolarını içerebildiği gibi, daha hafif klinik seyirli normal immünglobulin düzeylerine sahip, sadece spesifik antikor eksikliği olan hastaları da kapsayabilmektedir (4,5). Antikorlar konak savunmasının en etkin unsurlarından bir tanesidir. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmaya bağlanan antikorlar, opsonizasyonu artırarak makrofaj ve polimorfonükleer (PMN) lökositlerinin fagositozunu kolaylaştırmaktadırlar. İmmünglobulin G ve IgM klasik yolla kompleman sistemini aktive ederek mikroorganizmanın lizisini, ayrıca mikroorganizma yüzeyine C3b komponentinin

bağlanmasını sağlayarak da opsonizasyonu arttırmaktadır (5,6).

B Hücre Yetersizlikleri (Antikor Yapım Defektleri)

1. X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)
2. Yaygın değişken immün yetmezlik (Common variable immun deficiency, CVID)
3. Selektif IgA eksikliği
4. IgG alt grup eksikliği
5. Hiper IgM sendromu
6. Hiper IgE sendromu (Job sendromu)

Antikor yapım defektleri ile seyreden Humoral İmmün Yetmezlik'li bireyler özellikle *Haemophilus influenzae* (tip b), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococci* ve *Neisseria meningitidis* etkenlerinin neden olduğu enfeksiyonlara maruz kalmaktadırlar. Tekrarlayan pnömoni, otitis media, sinüzit ve sepsis en sık görülen klinik tablolardır. T-hücre fonksiyonları normal olan bu hastalarda viral enfeksiyonlar genellikle hafif seyretmektedir (5,6).

Humoral immün yetmezliklerde ortak enfeksiyon özelliklerine bakıldığında;

1. Enfeksiyonlar bebeklik çağında 6 aylıktan itibaren ortaya çıkmaya başlar.
2. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar (pnömokoklar) ön plandadır.
3. Kapsüllü mikroorganizmalara (*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*) bağlı sık tekrarlayan enfeksiyonlarla (Otitis media, sinüzit, sepsis vb.) sık karşılaşılır.
4. Ciddi komplikasyonlarla (özellikle bronşiektazi) seyrederek.
5. Enterovirüs ve poliovirüse bağlı olanlar dışında viral enfeksiyonların seyri genellikle normaldir. Ancak koruyucu düzeyde antikor yanıtı gelişmez.
6. İmmünregülasyon bozukluğuna bağlı otoimmünite ve allerji yatkinliği sık gözlenir.

Sık Karşılaşılan Bazı Humoral İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyonlar

1. X'e Bağlı Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı) ve Enfeksiyon

Bruton tarafından 1952 yılında tanımlanmış ilk primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastaların büyük çoğunluğu erkek çocuklar olup X'e bağlı Bruton tirozinkinaz (BTK) geninde mutasyon saptanmış olgulardır (7). Serum im-

münglobulin düzeyleri çok düşüktür ve antikor yapımında bozukluk söz konusudur. B hücre sayıları saptanamayacak kadar düşük olan bu hastalarda enfeksiyonlar; anneden geçen IgG yapısındaki antikorların tükenmeye başlaması ile birlikte 6 – 9 aylıkken başlamaktadır. Hastaların %15-20'nde bu süreç 3 – 5 yaşlarına kadar uzayabilir (6).

Bu hastalarda sık antibiyotik kullanımına bağlı olarak tanılar maalesef gecikmeye uğramakta ve akciğerlerde kalıcı hasarlar oluşmaktadır. Özellikle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar sonucunda gelişen bronşiektazi en sık görülen klinik komplikasyon olup sıklıkla orta ve alt zonları tutmaktadır (7-9).

Bunun dışında daha az sıklıkla görülen komplikasyonlar olan; *Giardia lamblia*'ya bağlı malabsorbsiyon sendromları, kronik konjonktivit, persistan enteroviral enfeksiyonlara bağlı kronik meningoensefalit yaşam kalitesini belirleyen faktörler arasında yer almaktadır (10). Hastalığın tedavisinde aylık intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulamasının yanında dönüşümlü olarak antibiyotikler de kullanılmaktadır.

2. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik ve Enfeksiyon

Erişkin çağda en sık tanı olan primer immün yetersizliktir. Avrupa prevalansı 1:25.000 (sıklığını 1:10.000'e kadar bildiren kaynaklar bulunmaktadır) olarak bildirmekte olup hipogammaglobulinemi ve antikor yapımında bozukluk ile karakterizedir. Genetik orijini tam olarak bilinmemekle birlikte %10 olguda çeşitli genetik geçiş paternleri saptanmıştır (11).

Serum immünglobulin düzeyleri oldukça düşük olmasına rağmen, genellikle B hücre düzeylerinde belirgin bir düşüklük saptanmaz. Bazı çalışmalarda Bellek B Hücreleri (CD27+) sayılarının dolaşımda azaldığı gösterilmiştir. IgG ve IgA izotip çevrimlerinde bozukluk tespit edilmiştir (12). T-hücre sayıları normal olup, hastalarda %10-60 oranında T-hücre fonksiyon düşüklüğünün olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Genelde cinsiyet ayrımı göstermemekle birlikte, klinik bulgular herhangi bir yaşta başlayabilmektedir. X'e bağlı agammaglobulinemi'de çok erken yaşlarda başlayan enfeksiyonlar bu hastalarda daha geç ve hatta bazen erişkin döneminde de ortaya çıkabilir. Erişkin yaşlarda 16-20 ve 40-50 yaş aralıklarında iki zirve yaptığı bildirilmektedir (11).

Klinik ve laboratuarda bir ya da birkaç immünglobulin türünün düşük düzeyde tespit edilmesi ile birlikte;

1. Diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlanması
 - 1.1. İlaçlar (antimalaryal ilaçlar, kaptopril, karbamazepin, glukokortikoidler, altın tuzları, fenitoin, sülfasalazin)
 - 2.1 Genetik özellikler
 - 3.1 Enfeksiyon (konjenital insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, kızamık, sitomegalovirus, Toxoplazma gondii, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonları)
 - 4.1 Maligniteler (Kronik Lenfositik Lösemi, Timoma, Non Hodgkin lenfoma)
 - 5.1 Sistemik hastalıklar (Ig yıkımına bağlı artmış katabolizma, Ig tüketimine bağlı nefrozis, yanık, şiddetli ishal).
2. İzohemaglutininlerin yokluğu ve aşırı yetersiz yanıt
3. İmmün yetersizliğin genellikle 2 yaş üzerinde başlamış olması tanıya ulaşılmada önemli kriterdir (13).

Klinik olarak X'e bağlı agammaglobulinemi hastalığına benzeyen bu olgularda sık tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar görülmektedir. Tekrarlayan pnömoniler sonrasında bronşiektazi, gastrointestinal tutulum ve fatal enteroviral ensefalomyelit hastalığın en belirgin enfeksiyon özelliklerindedir.

Yaygın değişken immün yetmezliğin tedavisinde enfeksiyonların önlenmesine yönelik 3-4 haftada bir 400-500 mg/kg dozunda IVIG uygulamaları yapılmakta olup, hedef IgG düzeyinin 500 mg/dl üzerinde tutulmasıdır. Tedavinin diğer bileşeni ise enfeksiyon varlığında (pnömoni, kronik sinüzit, otitis media vb.) etkin ve hızlı bir antibiyoterapi sağlanmasıdır. Ayrıca sık akciğer enfeksiyonu geçiren hastalarda solunum fizyoterapileri de önemlidir. Geç komplikasyonları açısından hastalar belirli aralıklarla; radyolojik olarak 2 yılda bir ve solunum fonksiyon testleri ile yıllık olarak değerlendirilmelidir. Bunun dışında kan ürünü kullanımlarına bağlı olarak 1-2 yıllık aralıklarla viral serolojik (Hepatit B ve C, anti-HIV) testlerinin taranmasında da yarar görülmektedir (14).

3. Selektif IgA Eksikliği ve Enfeksiyon

En sık görülen primer antikor yetmezlik sendromudur. Genelde 4 yaş üzerinde ortaya çıkar. İmmünglobulin G ve IgM düzeyleri normal iken IgA düzeyinin 7mg/L'nin altında saptanması ile tanı konur. Sıklığı 1:333-1:700 arasında değişmektedir. Genetik ve çevresel faktörler hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (6,15). Klinikte hastaların çoğu (2/3) enfeksiyon bulguları yönünden asemptomatiktir. Yakınmaları olan hastalarda ise en sık

alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları gözlenir. Akciğer enfeksiyonları genellikle bakteriyel kökenlidir. Ancak IgG yapısında antikor yapabilen bu hastalarda bronşektazi daha nadirdir. Selektif IgA yetmezlikli hastaların mukozal immüniteleri bozuk olduğundan özellikle kronik ishal ve giardia enfeksiyonları açısından risk altındadır. Ayrıca bu hastalarda alerji/atopi ve otoimmün sitopeniler de dâhil olmak üzere farklı otoimmün hastalıklar görülebilir. Seçici IgA eksikliği beraberinde IgG alt grup eksikliği ya da mannan bağlayan lektin eksikliği de bulunduruyorsa enfeksiyon belirtileri daha belirgindir (16-18).

Seçici IgA eksikliği olan hastalarda sepsis ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar sık görülmez. Bu durum IgA eksikliği karşısında bazı olgularda IgM ve IgG artışlarına bağlanmaktadır. İmmünglobulin G2 ve IgA eksikliği birlikte olan hastalarda, pnömokok kaynaklı polisakkarit antiijenlerine karşı bozuk antikor yanıtı verilmekte ve bu nedenle *S. pneumoniae* ve *H.influenzae* gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu tekrarlayan otitis media ve sinopulmoner enfeksiyonlar gözlenmektedir (19).

Tanıda; IgG ve IgM düzeylerinin normal olup, diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlandığı 7mg/dl den düşük IgA düzeylerinin saptanması önemlidir. Özellikle bunun 4 yaşın üstünde sebat eden bir eksiklik olması önem taşır. Hastalarda özellikle mukozal yüzeylerden salgılanan IgA eksikliği yanında bir ya da daha fazla IgG alt sınıf eksikliği bulunabilir. Bu hastalarda protein ve polisakkarit antiijenlerine karşı antikor yanıtı olup olmadığı, IgG alt sınıf ve salgısal IgA düzeyleri de değerlendirilmelidir (16,18).

Tedavi; herhangi bir klinik belirti vermeyen seçici IgA eksikliği olan hastalar için özel bir tedavi önerilmemektedir. Hafif enfeksiyon hikayesi veren seçici IgA eksikliği olan hastalarda koruyucu antibiyotik profilaksisi uygulanabilir. Enfeksiyon geçirmekte olan tüm selektif IgA eksikliği olan hastalarda yoğun antibiyotik kullanım endikasyonu vardır. Rutin olarak aktif aşılama kontraendike değildir. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, enfeksiyon sırasında antimikrobiyal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda önceden tedbir alarak, dikkatlice düşük miktarlarda IgA içeren IVIG tedavileri denenebilir. Ancak bilindiği gibi bazı selektif IgA yetersizliği olan hastalar, kanlarında Anti-IgA antikorlar bulundurmakta ve bu hastalara tedavi amaçlı IgA içerikli IVIG tedavileri uygulandığında anafilaktik tranfüzyon reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Anti-IgA antikorlu bulunan hastalarda IVIG deri altı yoluyla da verilebilmektedir (16,18).

4. İmmünglobulin G Alt Sınıf Eksiklikleri ve Enfeksiyon

Bilindiği gibi insanda IgG izotipi IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 farklı alt sınıftan oluşmaktadır. İmmünglobulin G alt sınıf eksikliklerinin temel nedeni henüz bilinmemekle birlikte birkaç olguda Ig ağır zincir C bölgesi genlerinin homozigot olarak delesyonu gösterilmiştir. En yaygın IgG alt sınıf eksiklikleri %40 sıklıkla IgG4 nedenlidir. Bu oran en düşük olarak %14 ile IgG1 eksikliği ile karşımıza çıkmaktadır (20,21). Çoğunluklu IgM düzeyi normaldir. İmmünglobulin G1 alt sınıf eksikliği zaman zaman IgG'nin tamamen eksikliği ile de sonuçlanabilmektedir.

Bir ya da daha çok IgG alt sınıfının eksikliği durumunda kapsüllü bakterilerin neden olduğu tekrarlayan otit, sinüzit, bronşit gibi üst ve alt solunum yolları enfeksiyonları sık gözlenmektedir. Sepsis, pnömoni ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar daha nadirdir.

İmmünglobulin G alt sınıf eksikliği görülen bazı hastalarda ishal ve gelişme geriliği bulguları ile osteomyelit, üriner sistem enfeksiyonları tekrarlayan cilt enfeksiyonları da görülebilmektedir. Ayrıca IgG ve IgA eksikliğinin birlikte bulunduğu durumlarda; sağırılık ve bronşektazi gibi organ hasarları ile bazı hastalarda viral enfeksiyonlar sık görülebilmektedir (19).

İmmünglobulin G4 alt sınıf eksikliği en sık görülmesine rağmen klinik önemi daha düşüktür. Tekrarlayan pnömoni ve bronşektazi nadirdir. Bu hastalarda daha çok atopi ve çevresel alerjenlere karşı yanıtın sık olarak ortaya çıktığı gözlenmektedir (18,21).

İmmünglobulin G2 eksikliğinde *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b ve N. menenjitidis gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Erkek çocuklarda kızlara göre 3 kat yaygındır.

İmmünglobulin G3 eksikliği olan çoğu hastada tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları ile bronşial astım bildirilmiştir. Puberte döneminden sonra kız çocuklarında IgG3 eksikliği daha belirgin hale gelmektedir (19). Tanıda; tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan ancak IgG total düzeyi normal olan bireylerde IgG alt sınıf değerlerine bakılarak hastanın IgG alt sınıf değerleri kendi yaş grubuna uygun sağlıklı kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılmalıdır. Total IgG'nin düşük ve özgül antikor yanıtının bozuk olması durumunda Yaygın değişken immün yetmezlik açısından dikkatli olmak gerekir. Genç bireylerde polisakkarit antiijenlerine karşı hazırlanmış pnömokok aşısı sonrası antikor yanıtının bozuk olması durumunda IgG2 alt sınıf eksikliği mutlaka düşünülmelidir (18,20).

Tedavide; IgG alt sınıf yetmezliği olan hastalar, polisakarit antijenlerine karşı düzgün antikor yanıtı veriyor ve klinik olarak da herhangi bir enfeksiyon belirtisi gözlenmiyorsa bir tedaviye gerek yoktur. Bir enfeksiyon başlangıcı halinde erken antibiyotik tedavisi verilebilir. Uzun antibiyotik tedavisine rağmen ciddi enfeksiyon belirtileri ve radyografik bulguların ısrarı durumunda eksik Ig'lerin yerine konması gerekebilir (18,22).

5. Hiper IgM Sendromları ve Enfeksiyon

Nadir görülen humoral immün yetmezlik sendromlarından. Başlıca iki farklı gende görülen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. CD40 ligandını (CD154) kodlayan gen mutasyonları X kromozomuna bağlı resesif kalıtım gösterirken (23), CD40 molekülünü kodlayan gen mutasyonları otozomal resesif karakter göstermektedir (18,23). B lenfositler ile CD4+ yardımcı T hücre arasında CD40-CD40 ligand etkileşim bozukluğu olduğundan Ig ağır zincir izotip dönüşümü gerçekleşmemektedir. Bu nedenle sadece IgM ve IgD izotipinde antikorlar üretilebilirken; IgG, IgA ve IgE tipinde antikorlar oluşturulamamaktadır.

Bu hastalarda IgM düzeyi normal ya da artmıştır. CD40 molekülü B lenfositler dışında; monosit, makrofaj, dendritik hücrelerinde yüzeyinde bulunan ve bu nedenle humoral bağışıklık yanında hücresel bağışıklığı da doğal olarak etkileyen bir yapıdır.

Olguların %80'inde özellikle alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoniler) gözlenir. Burada enfeksiyon bazı olgularda erken yaşlarda görülürken, bazı olgularda ise genç erişkin yaşlarına kadar gecikebilir (18).

Pseudomonas, stafilkok ve mikobakterium gibi bakteri, sitomegalovirüs, adenovirus ve Herpes Simplex Virus (HSV) gibi virüs, histoplasma ve kriptomok gibi mantar etkenleri de akciğer enfeksiyonlarına yol açabilmektedir.

Çocukluk çağında özellikle hipogammagbulinemi yanında fırsatçı bir enfeksiyon etkeni olan *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonları CD40 ligand bozukluğunu çağırıştırır. Hastaların %40'ında sinüzit ve otit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, %50'sinde diş eti iltihapları, oral ülserler, hepatit, kriptomidum nedenli sklerozan kolanjit, *Giardia lamblia*, Salmonella, *Entamoeba histolytica* enfeksiyonlarına bağlı kronik ishaller gözlenebilir. Toksoplazma, kriptomok, mikobakteri, enterovirus kaynaklı menenjit ve ensefalitler görülebilmektedir. Hastaların %60'ından fazlasında nötropeni vardır.

Tedavide eksik immünglobulin düzeylerinin IVIG yoluyla tamamlanması özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarının azalması ve lenfoid hiperplazinin düzelmesinde etkili-

dir. Ciddi nötropenik olgularda Granülosit Makrofaj-koloni uyarıcı Faktör (GM-CSF) verilerek nötrofil sayısının artması sağlanır. Fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için koruyucu antibiyotik tedavisi (Trimetoprim-Sülfometoksazol) önerilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakil tedavisi de denenen bu hastalarda ne yazık ki prognoz kötüdür ve ölüm nedeni genellikle fırsatçı enfeksiyonlar ile karaciğer hastalıklarıdır (18,24).

6. Hiper IgE Sendromu (Job Sendromu) ve Enfeksiyon

Genellikle kombine immün yetmezlikler içinde yer almakta olan hiper IgE sendromu (HIES); kronik dermatit, serum IgE düzeyinde yükseklik ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlarla karakterize bir hastalıktır (6). İlk olarak 1966'da iki kız hastada bildirilen sendromda; ekzematöz dermatit, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve *Staphylococcus aureus* etkenli soğuk cilt apseleri mevcuttu (25). Buckley ve arkadaşları 1972 yılında yukarıdaki klinik bulgulara ek olarak bu kez iki erkek vakada serum IgE yüksekliği, *Candida albicans* ve *S. aureus*'a karşı deride hipersensitivite reaksiyonunun farkına varmışlardır (26). Altta yatan immünolojik bozukluk tam olarak ortaya konamayan bu hastalıkta kız ve erkek dağılımı eşit olup, vakaların çoğu karşımıza sporadik olarak ve erken yaşlarda çıkarken otozomal dominant kalıtıma da rastlanmaktadır (4. Kromozomla ilişkili).

Bu hastalarda en sık rastlanan enfeksiyon tipleri; derin yerleşimli bakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan deri apseleri, pnömoni, kronik otitis media ve sinüzittir. Kalıcı pnömatosel oluşumu ve bronşektazi tekrarlayan pnömonilerin bir sekeli olarak karşımıza çıkabilir (6). Nadir olarak septik artrit, sellülit, osteomyelit tablolarına da rastlanabilir. En sık tespit edilen bakteriyel enfeksiyon etkeni; *S.aureus* olmakla birlikte, *H.influenzae*, Grup A streptokoklar, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas* kaynaklı enfeksiyonlarla da karşılaşmaktadır. Bakteriyel pnömoniler üzerine bazen *Aspergillus fumigatus*'un etken olduğu süperenfeksiyonlar da eklenebilmektedir. Viral enfeksiyonlardan herpes virüs etkenli mukozal ve cilt enfeksiyonları daha çok otozomal resesif formlarda bildirilmiştir (27). Otozomal resesif HIES; tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar (pnömoni, abse) ekzema, yüksek IgE düzeyi ve eozinofili ile karakterizedir. *S.aureus*, *H.influenzae*, *Pseudomonas mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve kriptomok etkenli tekrarlayan ağır enfeksiyonlar hastaların kliniğinde yer alır. Eozinofili düzeyi bu grupta daha yüksektir. Viral ve fungal enfeksiyonlara olan yatkınlığın bu formda daha sık gö-

rülmesi nedeni ile T hücre defektinin de altta yatabileceği düşünülmektedir (28).

Tanıda; serum IgG, IgM ve IgA düzeyleri ve serum total kompleman aktivitesi normaldir. Periferik kanda eozinofili ($>700/\mu\text{l}$) ve serum IgE yüksekliği hastalığın en sık görülen laboratuvar bulgusudur (29). Serum IgE düzeyi ve total eozinofil sayıları otozomal resesif formda dominant forma göre oldukça yüksek olup ($17.500/\mu\text{l}$) tüm immünglobulin düzeylerinde de artış gözlenmektedir (30). Çeşitli bakteriler ve mantarlara karşı üretilen yüksek IgE antikorları immünregülasyon bozukluğunun önemli bir göstergesidir. *S.aureus*'a spesifik IgE antikorları mast hücrelerinden histamin salımına neden olmakta, histamin ise nötrofil fonksiyonlarını bozmaktadır (6,29,30).

Tedavi; kesin bir tedavi yoktur. Ciltteki lezyonların antibiyotik veya antifungal ajanlarla tedavisi, apselerin drenajla cerrahi tedavisi gerekir. *S.aureus*'a karşı profilaktik olarak antibiyotik (ko-trimetaksazol veya oral sefalosporin) kullanımını cilt apseleri ve pnömoni ataklarını azaltmaktadır. *S.aureus* etkenli cilt enfeksiyonlarında sistemik antibiyotiklerin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Mukokütanöz kandidoz gelişen hastalarda oral triazol grubu antifungal tedaviye yanıtın iyi olduğu gözlemlenmiştir. Pnömoni atakları genellikle ateşsiz seyrettiği için hastalar kendilerini iyi hissederler, ancak tedavi yanıtları uzun ve zordur. Pnömoni sonrası tipik kist komplikasyonları gözlenebilir ve bu kavimler zaman zaman süperenfeksiyon nedeni olabilirler. Tedavileri zordur ve devamında bronşektazi neredeyse kaçınılmazdır. Ampiyem olgularında ise cerrahi tedavi endikedir (31).

IVIG tedavisi anti-idiotip etki ile IgE nötralizasyonuna yol açarak IgE düzeyini düşürebilmektedir. Aynı zamanda bu hastalardaki kapsüllü mikroorganizmalara spesifik antikor yanıtının düşük olması da pasif antikor infüzyonunun sağlanması için IVIG tedavisini gerekli kılmaktadır (32).

II. Sekonder Nedenli Humoral İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyonlar

1. Fizyolojik Nedenli

1.1. Yenidoğan dönemi; bu grup çocuklarda çeşitli enfeksiyonlar ve sepsis tabloları diğer çocukluk dönemlerine göre daha sık gözlenir (33). Prematürelde ve yenidoğanda lenfoid dokulardaki B lenfosit sayısı ve B lenfositlerdeki CD21 ekspresyonu daha düşük olduğundan B lenfosit yanıtları düşük olabilmektedir. İntrauterin enfeksiyonlarda fetüs, antikor oluşturabilirken yenidoğanın defektif olması, bu çocuklarda gastrointestinal ve solunum yolları mukozaları çevresindeki sekonder lenfoid dokularının

henüz olgunlaşmamış olmasına bağlanmaktadır. Prematürelere ise bu eksikliğin yanında gebeliğin 32. haftasından önce maternal IgG transfer yetersizliğine bağlı olarak enfeksiyonlara daha duyarlıdır (33, 34).

1.2. Yaşlılık Dönemi; Yaşlılıkta özellikle hücresel immün yanıtta belirgin azalma gözlenmesi ile birlikte B hücre repertuarında da çeşitlilik oldukça azalmıştır. Bununla birlikte hafıza B hücrelerinin ve total IgE seviyesinin artması da yeni antijenlere karşı humoral immün yanıtta azalmaya yol açar. Yaşlılıkta aşı yanıtının azalması da buna bağlıdır (35).

2. Malnutrisyon

Dünyada en yaygın immün yetmezlik nedeni malnutrisyonlardır. Beslenme yetersizlik ve bozukluklarına bağlı kaşeksi gelişen hastalarda hem hücresel hem de humoral immün yanıtların daha uzun sürelerde ve zayıf olarak ortaya çıkmasına bağlı özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır (33).

3. Metabolik Hastalıklar

Metabolik fonksiyon bozukluklarından kaynaklanan birçok hastalıkta immün yanıtta rol oynayan hücrelerinde etkilendiği gösterilmiştir. Bu konuda en iyi örnekler Diyabetes Mellitus ve böbrek yetmezliğine bağlı üremik sendromlardır. Diyalize giren hastalarda sepsise bağlı mortalite sıklığı, benzer yaş ve cinslerdeki kontrol gruplarına göre çok daha yüksek bulunmuştur. Bunda diyaliz için gerekli invazif girişimlerin oluşturduğu risklerin yanı sıra doğal ve edinsel immün yanıtta ortaya çıkan bozukluklarda rol oynamaktadır. Üremik hastalarda tekrarlanan aşılama dozlarına rağmen hafıza hücrelerinin antikor yanıt kapasitelerindeki azalma önemli bir göstergedir (36).

4. Herediter Bozukluklar

Örneğin 21.kromozom trizomisi olan Down sendromu'nda enfeksiyon insidansı yüksek olmasına karşın, ciddi sonuçlara yol açmaz. Genellikle deri apseleri, periodontit ve üst solunum yolu enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkar. T ve B hücreleri sayısal ve fonksiyonel olarak değişik yetersizlik sergiler. B lenfositlerinin sayıca normal olduğu hastalarda aşı antikor yanıtının düşük olduğu saptanmıştır. İkinci X kromozomunun kısmi veya tam yokluğu ile karakterize Turner sendromu'nda da solunum yolu enfeksiyonları sık görülür. Bu hastalarda hipogammaglobulinemi de gözlenebilir. Mekanizması bilinmemektedir (33,37). Transmembranöz iletimi düzenleyen gen delesyon ve mutasyonları ile karakterize kistik fibrozis'de de doğal immünite bozulumu ile açıklanan sinüzit ve diğer solunum

yolu enfeksiyonları sık görülmektedir. Özellikle sık tekrarlayan pseudomonas enfeksiyonları nedeni ile bu hastaların profilaktik antibiyotik kullanmaları gerekmektedir (38). Genetik geçişli hemoglobinopati olan orak hücre anemili hastalarda kronik hemolize ve fatal vasküler hasarlara bağlı olarak retikuloendotelial sistem fonksiyonları bozulduğundan portal sistemden giren mikroorganizmalara ve kapsüllü bakterilere (*S. pneumoniae*) bağlı enfeksiyonlar sıktır. Bu hastalara pnömokok ve meningokok aşı profilaksileri faydalı olmaktadır. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan miyotonik distrofi olgularında IgG yarı ömrünün kılmasına bağlı hipogammaglobulinemi oluştuğu gösterilmiştir (33).

5. Anti-inflamatuvar, İmmünomodülatör ve İmmünosüpresif Tedaviler

İmmün sistemin ya da inflamatuvar yanıtın baskılanmasını gerektiren otoimmün hastalıklar, alerjik bozukluklar, kemik iliği ve organ transplantasyonu gibi durumlarda kullanılan bazı tedavi ajanları da (kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve sitotoksik ajanlar) çeşitli mekanizmalarla hem hücresel hem de humoral immün yanıtları baskılayarak viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmurlar (33).

6. Travma, Yanık ve Cerrahi Operasyonlar

Özellikle şiddetli yanık ishal ve travmalar sonucu gelişen aşırı Ig tüketimine bağlı özellikle kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonların sık olarak ortaya çıktığı gözlemlenmektedir. Splenektomili hastalarda özellikle kapsüllü bakterilerle oluşun enfeksiyonlara karşı bir yatkınlık söz konusudur ve sepsis geliştiğinde mortalite %50-70 gibi yüksek oranlara çıkabilir. Bu nedenle splenektomi yapılması zorunlu olan hastalara operasyonlardan en az 2 hafta önce pnömokok, *H. influenzae* ve meningokok immünizasyonu yapılmalıdır (39).

7. Çevresel Faktörler

Ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon, yüksek irtifa, aşırı soğuk, kronik hipoksi ve uzay uçuşları gibi çevresel faktörlerinde immün sistem üzerinde ciddi etkiler oluşturarak hem hücresel hem de humoral immün mekanizmalarda geçici ve kalıcı bozukluklar oluşturarak çeşitli enfeksiyon etkenlerine karşı hassasiyet geliştirebilmektedirler (33).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir – A.İ., D.T.; Tasarım ve Dizayn - D.T., A.İ.; Denetleme - D.T., A.İ.; Kaynaklar - D.T., A.İ.; Malzemeler -; Veri Toplama ve/veya İşleme - D.T., A.İ.; Analiz ve/veya Yorum - A.İ.; Literatür Taraması - D.T., A.İ.; Yazıyı Yazan - D.T., A.İ.; Eleştirel İnceleme D.T.

KAYNAKLAR

1. Javier FC, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:25-30. [\[CrossRef\]](#)
2. Turul T, Tezcan İ. Primer immün yetmezlik hastalıklarına yaklaşım. *Sted* 2003; 12:253-7.
3. Rosen FS, Eibl M, Roifman C, Fischer A, Volanakis J, Aiuti F, et al. Primary Immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *International Union of immunological societies. Clin Exp Immunol* 1999; 118(suppl):1-28. [\[CrossRef\]](#)
4. Fleisher TA, Bleeding JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:1197-209. [\[CrossRef\]](#)
5. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 47:1225-52. [\[CrossRef\]](#)
6. Kılıç SS. İmmün yetmezlikli hastalarda görülen enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2005; 2:40-6.
7. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kılıç S, Paris K, Grigoriadou S, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Anna Rev Immunol* 2009; 27:199-227. [\[CrossRef\]](#)
8. Tsudaka S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human x-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72:279-90. [\[CrossRef\]](#)
9. Curtin JJ, Webster AD, Farrant J, Katz D. Bronchiectasis in hypogammaglobulinemia-a computed tomography assessment. *Clin Radiol* 1991; 4:82-4. [\[CrossRef\]](#)
10. Wilfert CM, Buckley RH, Rosen FS, Griffith JF, Katz SL, Whisnant JK, et al. Persistent enterovirus infections in agammaglobulinemia. In; Schessinger D, Edt. *Microbiology*. Washington DC: ASM; 1977:488.
11. Gathman B, Grimbacher B, Beute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies; results 2006-2008. *Clin Exp Immunol* 2009; 157(suppl 1):3-11. [\[CrossRef\]](#)
12. Bulut V. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler (B hücre gelişim bozuklukları). *Türkiye Klinikleri J. Immunol Rheumatol - Special Topics* 2010; 3:11-7.

13. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:223. [\[CrossRef\]](#)
14. Peter HH. Adult-onset immunodeficiency-why is it important in rheumatology? *Arthritis Res Ther* 2013; 15:105. [\[CrossRef\]](#)
15. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991; 3:15-44.
16. Aghamohammadi A, Lougaris V, Plebani A, Miyawaki T, Durandy A, Hammarstrom L, Predominantly antibody deficiencies, In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, Eds. Primary immunodeficiency diseases, definition, diagnosis, and management. 1st ed. Berlin: Heidelberg, Springer-Verlag; 2008:97-130. [\[CrossRef\]](#)
17. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol* 1997; 65:245-31. [\[CrossRef\]](#)
18. Araslı M. Antikor eksikliğine bağlı immun yetmezlikler. *Türkiye Klinikleri; J Immunol Rheumatol - Special Topics* 2010; 3:18-26.
19. Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of IgG subclass deficiency. *Arch Dis Child* 1988; 63:771-3. [\[CrossRef\]](#)
20. Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency; quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990; 81:357-67. [\[CrossRef\]](#)
21. Zhao Y, Pan-Hammarström Q, Zhao Z, Wen S, Hammarström L. Selective IgG2 deficiency due to a point mutation causing abnormal splicing of the Cgamma2 gene. *Int Immunol* 2005; 17:95-101. [\[CrossRef\]](#)
22. Barlan IB, Geha RS, Schneider LC. Therapy for patient with recurrent infections and low serum IgG3 levels. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:353-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, Millatovich A, Nonoyama S, et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with x-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72:291-300. [\[CrossRef\]](#)
24. Le Deist F, Moshous D, Howe SJ, Nahum A, Kavadis FD, Lavine E, et al. Combined T and B cell immunodeficiencies In; Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, Eds. Primary immunodeficiency diseases, definition, diagnosis and management. 1st ed. Berlin: Heidelberg, Springer - Verlag; 2008:59-62. [\[CrossRef\]](#)
25. Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 20:139-54. [\[CrossRef\]](#)
26. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49:59-70.
27. Donabedian H, Gallin JJ. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome; a review of the NIH experience and the literature. *Medicine* 1983; 62:195-208. [\[CrossRef\]](#)
28. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome; a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004; 14:93-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Vercelli D, Jabara HH, Cunningham-Rundles C, Abrams JS, Lewis DB, Meyer J, et al. Regulation of immunoglobulin (Ig) E synthesis in the hyper-IgE syndrome. *J Clin Invest* 1990; 85:1666-71. [\[CrossRef\]](#)
30. Garraud O, Mollis SN, Holland SM, Sneller MC, Malech HL, Gallin JI, et al. Regulation of immunoglobulin production in hyper-IgE (Job's) syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:333-40. [\[CrossRef\]](#)
31. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. The hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:121-3.
32. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:153-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Şengül A, Sekonder immün yetmezlikler. *Türkiye Klinikleri J. Immunol Rheumatol-Special Topics* 2010; 3:103-10.
34. Lewis DB. Development of the fetal and neonatal immune system. In: Rich RR, Edt. *Clinical Immunology, Principles and practice*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008:493-502. [\[CrossRef\]](#)
35. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 2009; 9:57-62. [\[CrossRef\]](#)
36. Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. *J Immunotoxicol* 2009; 6:36-41. [\[CrossRef\]](#)
37. Douglas SD. Down syndrome; immunologic and epidemiologic associations-enigmas remain. *J Pediatr* 2005; 147:723-5. [\[CrossRef\]](#)
38. Brennan S. Innate immune activation and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9:271-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury* 2007; 38:1346-57. [\[CrossRef\]](#)