

ISBN: 978-605-06264-7-6



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE
TIP FAKÖLTESİ
ÖğRENCİ
DERS NOTLARI

İMMÜNOLOJİ



2021



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİ DERS NOTLARI

ISBN: 978-605-06264-7-6

İstanbul, 2021

İMMÜNOLOJİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Dekan

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

Dekan Yardımcıları

Prof. Dr. Ebru Kale

Doç. Dr. Güven Bektemür

Editör

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Sevda Cömert

Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Bölüm Editörü

Prof. Dr. Sevgi Kalkanlı Taş

Yayıncı

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 (212) 621 99 25 Faks: +90 (212) 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521





ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrenciler;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi yeni kurulmuş olmasına rağmen dinamik yönetimi, geniş akademik kadrosu ve yenilikçi eğitim prensipleri ile kısa sürede ülkemizin en çok tercih edilen tıp fakültelerinden biri olmuştur. Bu yenilikçi anlayış ile tıp fakültemiz öğrencilerinin eğitimine katkısı olması amacıyla öğrencilerimizin 6 yıllık eğitimleri boyunca almaları gereken temel eğitim bilgilerini içeren “Öğrenci Ders Notları” nı hazırladık. Öğrenci Ders Notları içerisindeki bilgiler Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020’de yer alan semptom ve çekirdek hastalıkları kapsayacak şekilde hazırlandı. Günümüzde teknolojinin geldiği noktayı da göz önüne alarak “Öğrenci Ders Notlarını” öğrencilerimizin çalışırken istedikleri zaman kolayca ulaşabilecekleri şekilde fakültemizin web sitesi üzerinden erişime sunduk.

Tıp fakültelerinin en önemli görevi eğitimidir. Bu görevi yerine getirirken, Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın hazırlanmasında desteğini esirgemeyen sayın rektörümüze teşekkürlerimi sunuyorum. Öğrenci Ders Notları’nın hayata geçirilmesinde anabilim dalı başkanlarımız ve öğretim üyelerimiz ile birlikte önemli bir uğraş verdik. Bu uğraş sırasında katkı ve desteklerini esirgemeyen, Hamidiye Tıp Fakültesi Cerrahi ve Dahili Tıp Bilimleri’nde yer alan tüm anabilim dalı başkanlarımıza, semptom ve çekirdek hastalıkların yazılmasında katkıları olan öğretim üyelerine emekleri için çok teşekkür ederim.

Büyük bir emek ve özveri ile hazırlanan ders notlarımızda ne kadar özen gösterilmiş olsa da hata ve eksikler olabilir. Bu nedenle dinamik bir şekilde ders notlarının güncellenmesi ve genişletilmesi de planlanmıştır.

Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın sevgili öğrencilerimiz ve değerli meslektaşlarımıza tıp fakültesi müfredatının tamamını içeren bir kaynak olarak yararlı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA



ÖNSÖZ



Ulusal Çekirdek Eğitim Program Bileşenleri olarak değerlendirdiğimiz, klinik semptom/bulgu/durum ile ilgili konulardan oluşan Öğrenci Ders Notları'nın bu bölümünde; "Doğumsal ve Edinsel İmmün Yetmezlikler"e yer verilmiştir.

Azami özen gösterilmesine rağmen bazı gözden kaçabilen hatalar sebebiyle maruz görüleceğimizi umarım. Bu bölümün immünoloji ile ilgilenenlere faydalı olması dileklerimle saygılar sunarım.

Prof. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ



DOĞUMSAL VE EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİKLER.....	1
--	----------

Doç. Dr. Nilgün Işıksaçan



DOĞUMSAL VE EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİKLER

Doç. Dr. Nilgün Işıksağan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya ve İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Bağışıklık sistemi, fizik bariyerler, hücreler ve serumda çözünür maddeleri içeren farklı savunma mekanizmalarından oluşur. Bağışıklık sistemi, bireyin çevresindeki milyonlarca mikroorganizmaya karşı konağı iki koldan savunur. Bunların ilki enfeksiyon etkeninin vücuda girmesiyle hemen başlayan özgül olmayan doğal immün yanıttır, ikincisi daha sonra patojene özgül gelişen edinsel immün yanıttır. Her iki kol ardışık olarak görevlerini yaparak konağın hayatını sağlıklı sürdürmesini ve enfeksiyonlara direnç kazanmasını sağlar. Birbirleriyle bir orkestranın uyumuna benzer şekilde çalışan iki sistemin bileşenlerinden herhangi bir hücre (T, B, NK, nötrofil, makrofaj ve dendritik hücreler), hücre algacı (reseptör), sitokin, hücre içi uyarı proteinleri, bağlanma molekülleri, düzenleyici proteinler, kompleman sistemindeki proteinlerden birinden yoksun olma durumu "immün yetmezlik" olarak tanımlanmaktadır.

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıklarının toplumda görülme sıklığı hastalığının tipine göre değişmesine karşın, en son verilere göre genel olarak 1/10.000 civarındadır ve çoğunluğu erken çocukluk çağında görülür. Antikor eksiklikleri, hastalıkların %65-70'ini oluşturmaktadır. Selektif IgA eksikliği ise 1/300-500 oranıyla toplumda en sık rastlanan immün yetersizliktir. Yüksek akraba evlilikleri (%20-50) nedeniyle, otozomal resessif kalıtımla geçen PİY hastalıkları sıklığı Türkiye, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde yüksektir. PİY sıklığı, Türkiye'de 30,5/100.000 olup, Orta Doğu ülkelerine (0,8-30,5/100.000) benzer orandadır. Uluslararası kayıtlara göre PİY hastalarına tanı %71 oranında 18 yaş altında konulmaktadır, yani hastaların çoğuna çocuk hekimleri tanı koymaktadır. Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği 2019 son sınıflamasına göre 430 farklı gen mutasyonuna bağlı 406 hastalık bildirilmiştir. Ayrıca PİY'leri 10 başlık altında toplamaktadır. Bunlar; kombine immün yetersizlikler, sendromik niteliklere eşlik eden kombine immün yetersizlikler, antikor eksiklikleri, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar, fagositin sayısal ve işlevsel bozuklukları, intrinsik ve doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar, otoenflamatuvar hastalıklar, kompleman eksikliği, kemik iliği yetersizliği, primer immün yetersizliklerin fenokopileridir. PİY'lerin %40'ı bir yaş altında, %40'ı 1 ila 5 yaş arasında, %15'i 5 ila 16 yaş arasında ve %5'i erişkin dönemde tanı alır. PİY'nin %50-60'ı hümmoral immün sistem bozuklukları, %10-15'i T-hücre defektleri, %15-29'u kombine immün yetmezlik, %10-15'i fagosit sistem defektleri ve %1-3'ü kompleman sistem bozukluklarından oluşmaktadır. İmmün yetmezlikler genel

olarak primer (doğumsal) ve sekonder (edinsel) olarak ikiye ayrılmaktadır.

Primer İmmün Yetmezlikler

PİY hastalıklarının uyarıcı klinik belirtileri; bir yılda 8'den fazla enfeksiyon geçirme, bunların 2'den fazlasının ciddi sinüs enfeksiyonu olması, 2 aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı, bir yılda 2'den fazla pnömoni geçirme, büyüme ve gelişme geriliği, yineleyen derin doku veya organ apseleri, bir yaşından sonra ağızda veya deride süregelen mantar enfeksiyonu, enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi olması, 2'den fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon ve ailede PİY öyküsü olmasıdır.

İmmün yetmezlikten şüphelendiğimiz hastalarda fizik muayenede dikkat etmemiz gerekenler; ateşin varlığı ve seyri, nabız solunum sayısı, büyüme ve gelişme geriliği, farinks muayenesinde anomali, tonsiller adenopati, submandibüler lenf adenopatinin varlığı, hepatosplenomegali, diğer organlardaki patolojik belirtiler, ağız içinde mantar enfeksiyonu (T-hücre yetmezliğini düşündürür), ülser ve jinvostomatit (nötrofil fonksiyon bozukluğunu düşündürür). Bununla birlikte PİY ile birlikte olan bazı klinik tablolar da akılda bulundurulmalıdır. Bunlar; telanjiektazi, ataksi, kısa-ekstremiteli cücelik, kıkırdak-saç hipoplazisi, idiyopatik endokrinopati, kısmi albinizm, trombositopeni, tetani ve ekzematir.

PİY'de tanı koyarken dikkate alınması gereken incelemeler aşağıdaki gibidir:

- Genel laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, tam idrar tetkiki,
- Mikrobiyolojik incelemelerde; kültür,
- Hümmoral immün yetmezliklerde; nazofarenks grafisi, serum IgG, IgM, IgA düzeyi, isohemagglutinin titreleri, spesifik antikor yanıtı (tetanoz, difteri gibi),
- Hüccesel immün yetmezliklerde; lökosit ve lenfosit sayısı, total B, T lenfosit ve yardımcı T-hücre/sitotoksik T-hücre, geç aşırı deri duyarlılık testleri,
- Fagosit fonksiyonlarını değerlendirmek için; total nötrofil sayımı, nitroblue tetrazolium testi, doğal öldürücü (natural killer, NK) hücre sayımı
- Kompleman sistemi değerlendirmek için; CH 50 total hemolitik kompleman düzeyine bakılır.

Hümmoral İmmün Yetmezlikler

Antikor yapım defekti ile giden immün yetmezlikler, tüm immünoglobulinlerin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablolarını içerebildiği gibi, daha hafif klinik seyirli normal immünoglobulin seviyelerine sahip ancak spesifik antikor eksikliği olan hastaları da içerebilmektedir. Tekrarlayan pnömoni, otitis media, sinüzit, sepsis en sık görülen klinik bulgulardandır. Bu tablodan sıklıkla sorumlu olan ajanlar; *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Staphylococci*'dir. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi, agammaglobulinemi (X'e bağlı otozomal resesif), değişken immün yetmezlik, selektif IgA eksikliği, IgG alt grubu eksikliği, spesifik antikor eksikliği, kappa zincir eksikliği, IgM eksikliği, hiper IgM sendromu B hücre yetmezliklerine örnek olarak sayılabilir. Hümmoral immün yetmezlikte tedavi intravenöz immünoglobulindir (İVİG). Buna ek olarak antibiyotik öncesi kültür alınmalı, apse varsa drenaj yapılmalı, antibiyograma göre yoğun antibiyotik tedavisi verilmelidir.

1. X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton hastalığı): Bruton tirozin kinaz (BTK) aktivitesi düşük veya yoktur. Bu enzim B-hücrelerinin tüm evrelerindeki farklılaşmada rol oynar. Genellikle 6 aydan sonra klinik bulgu verir. Lenfadenomegali ve tonsil görülmez. Solunum yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları, osteomyelit, meningoensefalit görülür. Entero virüslerle meningoensefalit *Giardia lamblia* ile sık enfeksiyonlardır. Serum IgG düzeyi 200 mg/dL'nin altındadır. IgM, IgA, IgD, IgE ise genellikle hiç yoktur, bazen çok düşüktür. B lenfosit sayısı (CD19, CD20) %1'in altındadır. İzohemaglutininler yoktur. Aşılarla (difteri, tetanoz boğmaca, *H. influenzae*) karşı antikor yanıtı oluşmamıştır. T lenfosit sayısı ve işlevleri normaldir.

2. Büyüme hormonu yetersizliği ve X'e bağlı hipogammaglobulinemi: En belirgin özellikleri B-hücre eksikliği, hipogammaglobulinemi ve boy kısalığıdır. Klinik belirtiler Bruton hastalığına benzer. Enfeksiyonlar üst ve alt solunum yolunu tutar. Protein ve polisakkarit antijenleri ile yapılan aşılamada antikor yanıtı düşüktür. T lenfosit işlevleri normaldir.

3. Otosomal resesif agammaglobulinemi: Her iki cinsi tutar, BTK aktivitesi normaldir. Periferik B-hücreleri yoktur veya çok düşüktür. Klinik belirtiler Bruton hastalığına benzer ancak klinik çok daha şiddetli seyreder.

4. IgG alt grup eksikliği: Bir veya birkaç alt grubun eksikliği ile birlikte total IgG düzeyinin normal veya normale yakın olması şeklinde tanımlanmaktadır. IgG alt grup eksikliği genellikle tekrarlayan otitis media, sinüzit, tonsillit, pnömoni, bronşit, bronşektazi gibi akciğer problemleri görülür. B lenfosit sayısı normaldir. Aşı bağışıklıklığı düşük olabilir. En sık IgG2 eksikliği görülür. Klinik olarak IgG alt grup eksikliklerinde protein ve polisakkarit antijen yanıtları genellikle yetersizdir. Normal antikor fonksiyonları ile birlikte IgG alt grup eksikliği anlamlı değildir. IgG alt grup eksiklikleri yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tablosuna dönüşebilir. Tedavide protein

ve polisakkarit antijen yanıtları yetersiz olan hastalara İVİG verilebilir.

5. Bozulmuş polisakkarit yanıtı: İki yaşımdan sonra tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları görülür. Normalde 2 yaşı altında polisakkarit antijenlere karşı yanıtsızlık fizyolojik bir durumdur. IgG ve IgG alt grup düzeyleri normal (IgG2 dahil), T, B-hücre sayı ve fonksiyonları normaldir. Kompleman düzeyleri, nötrofil sayı ve fonksiyonları normaldir. Protein antijenlere karşı antikor yanıtı normal, polisakkarit antijenlerin çoğuna karşı yanıtsızlık veya subnormal yanıt vardır. Hastaların büyük kısmı 2-3 yıl içinde düzelir. Bir grup hasta CVID ve IgG alt grup eksikliğine dönüşebilir.

6. Seletif IgA eksikliği: En sık görülen immün yetmezlik hastalığıdır (1/500-700). IgA eksikliğinde IgA düzeyi <7mg/dL, parsiyel IgA eksikliğinde <30 mg/dL'dir. Asemptomatik seyredebilir, *G. lamblia*'ya bağlı kronik diare, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* ile ÜSYE ve ASYE'leri sık görülür. Bu hastalarda allerjik ve astmatik şikayetler sık görülür. IgA eksikliğinde blokan IgA antikorları olmaması nedeniyle allerjik şikayetler ve reaksiyonlar sık görülür. IgG2, IgG4 alt gurup eksiklikleri ile birlikte olabilir. Kan ve kan ürünleri ile anaflaksi sıktır (anti-IgA antikorları). Otoimmün hastalık ve malignite riski artmıştır. Oral polio aşısı dışındaki tüm aşılar yapılabilir. Yalnızca IgG eksikliği eşlik ediyorsa İVİG verilebilir, selektif IgA eksikliği CVID tablosuna dönüşebilir.

7. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi: Normalde ilk 5-6 aylarda süt çocuklarında hafif hipogammaglobulinemi görülür. Çocuklar ilk aylarda kendi immünoglobulinlerini yapmaya başlayamazsa geçici hipogammaglobulinemi gelişir. Sitokin anormalliğine neden olabilir. Bir veya birden fazla immünoglobulin düşük düzeyde belirlenebilir. Altı aydan itibaren başlar ve 2-4 yaşı kadar sürebilir (nadiren 5 yaşı). Aşılarla karşı antikor yanıt ve B-hücre sayısı normaldir. Çok ciddi enfeksiyon beklenmez ve genellikle İVİG tedavisi önerilmez.

8. Seletif IgM eksikliği: IgM düzeyleri düşük ve diğer immünoglobulin düzeyleri normaldir. Periferik B-hücre sayısı normal, büyük çoğunluğunda T-hücre sayı ve fonksiyonları normaldir. Meningokok sepsisi, psödomonas nazofaranjiti ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Ayrıca Çölyak hastalığı, hashimoto tiroiditi, hordeola, sarkom, sistemik lupus eritematozus (SLE) eşik edebilir.

9. Hiper IgM sendromu: X'e bağlı ve otozomal resesif kalıtım gösterir. IgM düzeyi yüksek veya normal iken IgG, IgA, IgE düzeyi düşüktür. B lenfosit sayısı normaldir, nötropeni ve trombositopeni sık görülür. Olguların %50'sinden fazlasında intermitant veya kronik nötropeni görülür. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, kronik karaciğer ve otoimmün hastalıklar eşik edebilir. Piyojenik bakteriler ile solunum yolu enfeksiyonu, pyodermi, otitis media, menenjit ve sepsis sık görülür.

Hüccresel ve Kombine İmmün Yetmezlikler

Klinik bulgular doğumdan sonra ilk aylarda başlar. Oportunistik (fırsatçı) organizma, virüs, mantar, protozoa, mikobakteriler ile rekürren enfeksiyonlar görülür. Büyüme ve gelişme geriliği vardır. Oral moniliyazis, diyare ve malabsorbsiyon gelişir.

T-hücre ve kombine immün yetmezliklere örnek olarak; SCID, DiGeorge Anomalisi (timik hipoplazi veya aplazi), kronik mukokutanöz kandidiazis, Wiskott-Aldrich sendromu, Ataxia-telangektasia, hiper IgE sendromu, kıkırdak saç hipoplazisi verilebilir. NK hücre yetmezliklerinde ise yineleyen herpes enfeksiyonları ve lenfoma benzeri neoplastik gelişmeler görülebilir

1. Di-George sendromu (DGS): İnsidansı 3,000-6,000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. DGS'yi otozomal kalıtımla geçebilse de çoğu sporadiktir. Timus ve paratiroid bezlerin yoktur. Yenidoğanda hipokalsemi ve konvülsiyon görülür. Fasiyal anomaliler (mikrognatti, düşük kulak, kısa üst dudak filtrumu), kardiyak anomaliler (trunkus arteriosus, interrupted aortik ark), hipoparatiroidi ve değişik derecede immün yetmezliklerle beraber timik aplaziden oluşan bir komplekstir. T-hücre sayısı çok düşük ve fonksiyonunun bozuk olabileceği gibi T-hücre sayısı düşük, ancak fonksiyonlarının normal olabilir, parsiyel DGS olarak tanımlanır. DGS'de B hücre sayısı normal veya artmıştır ancak bazı hastalarda IgA eksikliği, hipo/hipergammaglobülinemi, protein antijenlere antikor oluşumunda bozukluk görülebilir. DGS kemik iliği veya timus transplantasyonu yapılmazsa ölümcüldür. Parsiyel DGS'de T-hücre sayısı zamanla düzelir

2. Ağır kombine immün yetmezlikler (SCID): T lenfositlerinin fonksiyonları yetersizdir. Hastalığın genetik kökenine göre B lenfositler ve NK hücreleri de etkilenebilir. Erken bebeklik döneminde belirti ve bulguları ile ortaya çıkar. Ağır bir immün yetmezlik tablosudur. Çok hafif enfeksiyon yapan mikroplara karşı bile bağışıklık sisteminin yanıtı yeterli değildir. Büyüme ve gelişme geriliği, oral mukozada süregelen mantar enfeksiyonu, kronik CMV, P. jiroveci, toksoplazmozis gibi oportunistik enfeksiyonlar görülür. SCID tedavisinde kemik iliği nakli etkilidir.

3. Kronik mukokutanöz kandidiazis: Bu hastalığın nedeni genetik ve sporadik olabilir. Deri, mukoz membran ve tırnaklarda kronik kandida enfeksiyonları görülür. Bu enfeksiyonlar genellikle sistemik yayılım göstermez. Kandida enfeksiyonlarına T-hücresinin yanıtı yoktur. Hastaların %50'sinde poliendokrinopati (hipoparatiroidizm, hipoadrenalizm, hipotroidizm, gonadal yetmezlik, diabetes) görülür. Hastaların bir kısmında IgA, IgG2, IgG4 eksikliği görülür. Tanı için kandida deri testi yardımcı olabilir. Tedavide profilaktik antifungal tedavi verilebilir.

4. Wiskott-Aldrich sendromu (WAS): X'e bağlı genetik geçiş gösterir, WAS proteini gen mutasyonu vardır. Trombositopeni, ekzema ve immün yetmezlikle karakterizedir. Ancak bu klasik triad tanıda olguların %30'unda görülmektedir. Ortalama trombosit volümü normalin yarısı kadardır. Polisakkarit antijenlere antikor yanıtı bozulmuştur. Protein antijenlere yanıt

ise baskılanmıştır. Serum IgM düzeyi düşük, IgG düzeyi normal, IgA ve IgE düzeyi yüksektir. B-hücrelerinin sayısı normaldir. T-hücreleri başlangıçta normalken, daha sonraları bozulabilir. Solunum yolu enfeksiyonları ilk 6 ay içerisinde görülmeye başlar. Tedavide İVİG, profilaktik antibiyotik, trombosit transfüzyonu, splenektomi, KİT uygulanabilir.

5. Ataksia-telenjiyektazi: Otozomal resesif geçer, ATM geninde mutasyon vardır. İlerleyici serebellar ataksi (serebellar purkinje hücrelerinde dejenerasyon), okülökutanöz telenjiyektazi, humoral ve hücrel immün yetmezlik ile karakterizedir. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterizedir. İlk bulgu çocuğun yürümeye başlaması ile fark edilen serebellar ataksidir. Serum IgA, IgE, IgG2 ve IgG4 düşüktür. T-hücre sayı ve fonksiyonlarında azalma, polisakkarit aşılarda azalmış antikor yanıtı vardır. Alfa fetoprotein düzeyi olguların %95'inden fazlasında yüksektir (2 yaş üstünde bakılmalı).

6. Hiper IgE sendromu: Kronik dermatit, serum IgE yüksekliği (>2,000 IU/mL), eozinofili ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ile karakterizedir. Otozomal resesif ve dominant geçiş gösterir. İmmün sistem, dişler, bağ ve iskelet doku etkilenebilir. Kaba yüz görünümü, geniş burun köprüsü, belirgin bir burun, yanak ve çene arasında orantısızlık dikkat çeken bulgulardır. Tekrarlayan stafillokok etkenli deri ve akciğer enfeksiyonları, akciğerde pnömatosel oluşumu, ekzema, mantar enfeksiyonları görülür. Serum IgG, IgM, IgA düzeyleri, kompleman aktivitesi normaldir. Eozinofili, IgE yüksekliği ve nötrofil fonksiyon bozukluğu görülür. T-hücre sayıları genellikle normaldir. Kapsüllü mikroorganizmalara karşı antikor yanıtı bozuktur. Otoimmün hastalıklar görülebilir.

7. NK eksikliği: Bu hastalarda bebeklikte başlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, bakteriyel ve fungal septisemiler gelişebilir. İntermitant lökopeni saptanır, T, B-hücre sayı ve fonksiyonları normaldir. Tanı için NK sayısı ve sitotoksik aktivitesi bakılmalıdır. Tedavide antikor bağımlı hücrel sitotoksiteyi artırmak için İVİG verilebilir. KİT yapılabilir.

İmmün Sistemin Regülasyon Bozukluğu

Hipopigmentemiye eşlik eden immün yetmezlik (Chediak Higashi sendromu, Gricelli sendromu tip 2), ailevi hemofagositik lenfositosis (perforin eksikliği, munc eksikliği, syntaxin 11 eksikliği), X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, otoimmüniteye eşlik eden sendromlar (otoimmün lenfoproliferatif sendrom, Fas, Fas L, caspas 10, caspas 8 eksikliği, APECED, IPEX) örnek verilebilir.

Fagosit İşlev Bozukluğu

Erken bebeklik ve süt çocukluğu döneminde başlar. Yara iyileşmesi gecikir. Apseler, sık deri enfeksiyonları, sellülit, furonküller, periodontit görülür. Bu grupta Oksidasyon metabolizmasında bozukluk (kronik granümatöz hastalık,

myeloperoksidaz eksikliği), lökosit adezyon molekülü eksikliği, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, spesifik granül eksikliği, Schwachman sendromu, doğumsal nötropeni (kostman), siklik nötropeni, lokalize juvenil periodontit, Papillon-Lefevre sendromu, monosit ve Th1 hücre iletişimde eksiklik (IFN R1/2, IL-12 R1, IL-12 p40 ve STAT1 eksikliği) yer alır.

Kompleman Eksikliği

Erken kompleman eksiklikleri (lupus benzeri hastalıklar, piyojenik enfeksiyon), C3 eksiklikleri (SLE-benzeri hastalıklar), geç komponent eksiklikleri (Neisseria enfeksiyonları), alternan yol kompleman eksiklikleri (Neisseria enfeksiyonları) örnek verilebilir.

Otoenflamatuvar Hastalıklar

Ailevi Akdeniz Ateşi, TNF reseptörüne-eşlik eden periyodik sendrom, hiper IgD sendromu, Mucle-Wells sendromu, ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom, yenidoğanın çoklu sistem tutulumlu enflamatuvar hastalığı veya kronik süt çocuğunun nörolojik, deri ve eklem sendromu, piyojenik steril artritis, piyoderma gangrenosum, akne sendromu, Blau sendromu örnek verilebilir.

Sekonder İmmün Yetmezlikler

Primler immün yetmezliklerden daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Başlangıçta normal olan immün sistem enfeksiyonlar, ilaçlar, malnütrisyon, cerrahi gibi eksojen faktörlerin etkisi altında yetersiz hale gelmektedir. Sekonder immün yetmezlikler herediter, metabolik veya enfeksiyöz bir hastalık neticesinde de gelişebilmektedir.

Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), AIDS edinsel immün yetmezliklerin en önemlisidir etkeni HIV adı verilen bir virüstür. Virüs tarafından CD4 T-hücreleri enfekte edilir, fonksiyonlarını yerine getiremez.

Kromozom bozukluklarından Down sendromunda, dolaşımdaki B-hücre sayısı normal olduğu ancak influenza, pnömokok ve intradermal hepatit B aşılara yanıt düşük olduğu bildirilmiştir. Timus bezinde T-hücre maturasyonu bozulmuştur. Hücresel bağışıklık belirgin olarak etkilenmiş, dolaşımdaki CD3 sayıları normal olsa da CD4/CD8 azalmıştır. Dolaşımdaki NK hücrelerinin sayısı artmış olsa da NK hücre aktivitesi ve antikor bağımlı hücresel sitotoksite bozulmuştur. Monosit ve nötrofillerin kemotaksisi bozulmuştur. İVİG verilmesinin faydası kanıtlanmamıştır

Kromozom instabilite sendromlarından kseroderma pigmentozumda, ultraviyole nedeniyle DNA hasarı ve tamir mekanizmalarının yetersizlikleri immün cevapları etkileyebilir. NK hücre fonksiyonlarında ve interferon gamma üretiminde

bozukluk mevcuttur

Enzim eksikliklerinden glikojen depo hastalığı tip 1 ve galaktozemi immün bozukluklar Langerhans hücreli histiositozis, sarkoidozis, lenfoid maligniteler, lösemi, aplastik aneminin de edinsel immün bozukluğa neden olduğu bilinmektedir.

Diabetes mellitusta bozulmuş polimorfonükleer lökosit kemotaksisi ve azalmış serum kemotaktik faktörleri bulunmuştur. Protein kaybettiren enteropatide bağırsaklardan proteinle birlikte lenfositler kaybedilir, hipogamaglobulinemi görülür. Nefrotik sendromda pnömokoklara karşı olan polisakkarit yapıdaki antikor yanıtında bozulma vardır. Nötrofil fonksiyonu bozulmuştur. Üremide, mukokütanöz bariyerlerin bütünlüğünü bozmaktadır. Akciğer ve deri enfeksiyonlarına duyarlılık artmıştır. *S. aureus*, mikobakteri ve hepatit B enfeksiyonları yaygındır. Üremide esas problem bozulmuş hücresel immünitedir. İmmünoşüpresif ajanlardan radyasyon, özellikle hücresel immünitede çok daha fazla hasar meydana getirir. Ayrıca makrofaj ve granülosit fonksiyonu bozulur. Kortikosteroidler lenfopeni ve monositopeniye yol açarlar. Aynı zamanda yardımcı T lenfositlerde geçici bir azalmaya yol açar. Monositlerin bakterisidal ve fungisidal aktivitesini azaltırlar. Yüksek dozlarda kortikosteroidler serum immünoglobulin ve kompleman seviyelerini düşürür. Kemoterapi, antikonvülzanlar edinsel immün bozukluğa neden olurlar.

Bakteriyel (mikobakteriyel), fungal (*C. albicans*), viral (kızamık, adenovirüs, herpes enfeksiyonları gibi) ve parazitik (malarya, schistosoma, trypanosoma gibi) enfeksiyonlar edinsel immün yanıt eksikliğine neden olabilir. Beslenme hataları veya kısıtlılığı immün sistemin işlevlerini bozar.

KAYNAKLAR

1. Camcioglu Y. Primer İmmün Yetersizlik Hastalıkları Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler - Özel Konular, 2005; 1: 5. sayı.
2. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest. J Allergy Clin Immunol 2006;117;4:883-896.
3. Diagnostic and clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases. Immune Deficiency Foundation. <https://primaryimmune.org/publication/healthcare-professionals/idf-diagnostic-clinical-care-guidelines-primary>.
4. Primary immunodeficiency diseases. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease.aspx>.
5. Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. Immunology and Allergy Clinics of North America 2015;35:599.