

## ALLERJİ KLİNİĞİNDE İZLENEN HASTALARDA PRİMER ANTİKOR EKSİKLİKLERİ

### *PRIMARY ANTIBODY DEFICIENCIES IN PATIENTS WHO ARE FOLLOWING AT ALLERGY DEPARTMENT*

Emine DİBEK MISIRLIOĞLU<sup>1</sup>, Tayfur GİNİS<sup>1</sup>, Mahmut DOĞRU<sup>1</sup>, Handan DUMAN<sup>1</sup>, Serap ÖZMEN<sup>1</sup>,  
Caner AYTEKİN<sup>2</sup>, İlknur BOSTANCI<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji Kliniği

<sup>2</sup> Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoji Kliniği

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, allerji kliniğinde değerlendirilen ve primer antikor eksikliği saptanan hastalarımızın klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Çocuk Allerji Kliniğinde Eylül 2007-Ağustos 2010 tarihleri arasında takip edilen 4600 hastanın dosya kayıtları eşlik eden primer antikor eksikliği açısından incelendi.

**Bulgular:** Hastalarımızın 97'sinde (%2.1) primer antikor eksikliği saptanmıştı. 97 hastanın 74'ü (%76.3) erkek idi (yaş aralığı: 13-204 ay). %21.6'sında anne ve baba arasında akrabalık ve %4.1'inin ailesinde immün yetmezlik öyküsü vardı.

**Hastaların tanıları:** 62'si (%63.9) geçici hipogamaglobulinemi, 21'i (%21.6) IgA eksikliği, 6'sı (%6.2) IgG alt grup eksikliği ve 8'i (%8.2) IgM eksikliği idi. Hastaların allerji bölümünde izlendikleri tanılar; 63'ü astım, 18'i hişiltılı bebek, 6'sı ürtiker, 4'ü allerjik rinit, 4'ü atopik egzema ve 2'si besin alerjisi idi.

**Sonuç:** İmmün yetmezlikler allerjik hastalıklar ile birarada olabilmektedir. Hastaları değerlendirirken bu hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Allerjik hastalıklar, astım, çocuk, immün yetmezlikler, IgA eksikliği

#### Yazışma Adresi:

Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

Basın cad. 63/23 Basınevler/Ankara

e-posta:

edibekm@yahoo.com

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the clinical and demographic characteristics of patients with antibody deficiency in our allergy clinic.

**Material-Method:** The medical records of 4600 patients attended to our allergy outpatient clinic between September 2007 and August 2010 were reviewed for accompanying primary antibody deficiencies.

**Results:** Ninety-seven (2.1%) of the patients had primary antibody deficiency. Of these 97 patients, 74 (76.3%) were male (age range: 13-204 months), 21.6 % had parental consanguinity and 4.1% had a family history of immune-deficiency.

**The diagnosis of patients were as follows:** 62 (63.9%) transient hypogamaglobulinemia, 21 (21.6%) IgA deficiency, 6 (6.2%) IgG subclass deficiency, and 8 (8.2%) IgM deficiency. Their diagnosis in allergy clinic were; 63 asthma, 18 wheezy infant, 6 urticaria, 4 allergic rhinitis, 4 atopic dermatitis, and 2 food allergy.

**Conclusion:** Primary antibody deficiencies can be seen together with allergic diseases. During evaluation of allergic patients, primary immune deficiencies should also be considered.

**Keywords:** Allergic disease, asthma, children, immun-deficiency, IgA deficiency

## GİRİŞ

Primer immün yetmezlik hastalıkları, immün sistemin işleyişinde bozukluklar nedeni ile ortaya çıkan, enfeksiyonlar, allerjik veya otoimmün hastalık oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır (1). Primer immün yetmezliklerin %50'sini B hücre, %30'u T hücre ve kombine immün yetersizlik, %18'i fagosit fonksiyon bozukluğu ve %2'si kompleman eksikliği oluşturmaktadır (2).

Gelişmiş ülkelerde immün yetmezliklerin toplumda görülme oranı 1/10.000-1/100.000 arasında değişmektedir. Tüm primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/2000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir (3). Primer antikor eksiklikleri en sık görülen primer immün yetmezlik grubudur (4, 5). Selektif IgA eksikliği ise en sık görülen immün

yetmezlik olup 1/333-1/700 oranında görülmektedir (1). Ülkemizde görülme sıklığı tam bilinmemektedir. Ancak akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde otozomal resesif geçiş gösterenlerin görülme sıklığının literatür bilgilerinden daha sık olduğu beklenebilir.

B hücre yetersizlikleri yani antikor eksikliklerinde; tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, immünregülasyonda bozulma (otoimmünite, allerji,) görülmektedir. Selektif Ig A eksikliğinde allerjik hastalıklara duyarlılık artmakta ve allerjik rinit, astım daha sık görülmektedir (2,6).

Allerjik hastalıkların prevalansı tüm dünya ülkelerinde giderek artmaktadır. Allerjik hastalıklar ve immün yetmezlikler benzer şikayetlere yol açabileceği gibi bir arada da görülebilmektedirler. Bu nedenle allerji bölü-

münde izlenen hastalar klinik ve laboratuvar bulguları ile ayrıntılı bir şekilde değerlendirilerek varsa immün yetmezliğin tanısı erken konularak tedavisi yapılmalıdır.

Bu çalışmanın amacı, allerjik hastalık tanısı ile izlenen hastalarda primer immün yetmezlik sıklığını belirlemektir.

### HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Eylül 2007-31 Ağustos 2010 tarihleri arasında allerji bölümünde takipli 4600 hastadan allerjik hastalığına antikor eksikliği eşlik eden 97 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik verileri, allerji ve immünoloji tanıları, tanı yaşları, izlem süreleri, laboratuvar bulguları ve tedavileri değerlendirildi. Öyküde anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik ve ailesel atopi öyküsü kaydedildi.

İmmün sistemi değerlendirilmesinde; tam kan sayımı, periferik yayma ile nötrofil ve lenfosit sayıları, serum immunoglobulin (IgG, A, M, E) ve IgG alt grup (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) düzeyleri değerlendirildi. Mutlak lenfosit sayısı bir yaşın altında 3000/mm<sup>3</sup>'ten ve bir yaşın üzerinde 1500/mm<sup>3</sup>'ten düşük ise lenfopeni, nötrofil sayısı 1500/mm<sup>3</sup>'ten düşük ise nötropeni olarak değerlendirildi. Serum immunoglobulin düzeyleri ve IgG alt grupları, nefelometrik yöntemle çalışılmış ve değerler yaşa

göre normal sınırlarla karşılaştırıldı (7). Atopi, spesifik IgE pozitifliği ve/veya deri prik testi (DPT)'nde duyarlılığın saptanması ile belirlendi.

Hastaların allerji bölümünde almış oldukları tanımlar kaydedildi. Astım tanısı GINA, atopik egzema tanısı Hanifin Rajka kriterlerine göre konulmuştu (8,9).

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi "SPSS for Windows, Version 15 SPSS Inc, U.S.A" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kesikli değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler minimum-maksimum, ortalama+standart sapma ve ortanca olarak verildi. Bağımsız iki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çocuk Allerji Kliniğine üç yıl süresince değerlendirilen 4600 hastanın 97 (%2.1)'sinde primer antikor eksikliği saptanmıştı. Yaşları 13 ila 204 ay arasında değişen hastaların 74'ü (%76.3) erkek idi. 1 hasta dışında diğer hastalar 1 ay ile 48 ay arasında (ortalama 12.1+8.4, ortanca 10 ay) değişen sürelerde anne sütü almıştı. Ek gıdalara başlama yaşı 1 ila 12 ay arasında (ortalama 6+2.8, ortanca 6 ay) değişmekte idi. 21 (%21.6) hastanın anne babası arasında akraba evliliği olup bunlardan 11'i birinci derece idi. Hastaların 8'inde (%8.2) ailesel atopi ve 4'ünde (%4.1) ailesel immün yetmezlik öyküsü vardı. Hastaların 40

**Tablo -1 Hastaların sosyo demografik özellikleri allerjik ve immün hastalık tanı yaşı**

	Geçici Hipogamaglobulinemi n=62	IgA eksikliği n=21	IgM eksikliği n=8	IgG alt grup eksikliği n=6	Toplam n=97
Cinsiyet Erkek n (%)	49 (79)	13 (61.9)	6 (75)	6 (100)	74 (76.3)
Yaş (ay) Minimum-Maksimum Ortalama±SD Ortanca	13-139 41.6 ±22.8	37-204 102.6±43.7	67-156 116.8± 30.1	75-130 99.8± 20.9	13-204 64.6±42.2 52
Allerjik hastalık tanı yaşı (ay) Minimum-Maksimum Ortalama±SD Ortanca	5-126 29.4 ±22.5	24-180 81.8± 42.1	65-154 112.4 ±28.7	56-108 80 ±18.3	5-180 50.7±40.5 37
İmmün yetmezlik tanı yaşı (ay) Minimum-Maksimum Ortalama±SD Ortanca	5-127 29.1±22.5	24-168 76±35.2	65-154 112±29.1	60-108 80.8±17.2	5-168 49.3±38.3 38

**Tablo-2 Hastaların allerjik hastalık ve immün yetmezlik tanıları**

	Astım n=63 n (%)	Hışılıtlı Bebek n=18 n (%)	Allerjik rinit n=4 n (%)	Atopik egzema n=4	Ürtiker n=6	Besin allerjisi n=2
Geçici hipogamaglobulinemi n=62	38 (60.3)	18 (100)	0	2 (50)	2 (33.3)	2 (100)
IgA eksikliği n=21	14 (22.2)	0	2 (50)	1 (25)	4 (66.7)	0
IgG alt grup eksikliği* n=6	5 (7.9)	0	1 (25)	0	0	0
IgM eksikliği n=8	6 (9.5)	0	1 (25)	1 (25)	0	0

\*IgG1 eksikliği

(%40.1)'inde pasif sigara maruziyeti öyküsü vardı ve 38 (%39.2) hastanın tekrarlayan enfeksiyon öyküsü mevcuttu.

Hastaların antikor eksikliği tanısına göre sosyodemografik özellikleri, allerjik hastalık ve immün yetmezlik tanı yaşları Tablo-1'de görülmektedir.

Hastaların immün yetmezlik tanıları değerlendirildiğinde; 62'si (%63.9) geçici hipogamaglobulinemi, 21'i (%21.6) IgA eksikliği, 6'sı (%6.2) IgG alt grup eksikliği, 8'i (%8.2) IgM eksikliği tanısı almıştı. İmmün yetmezlik tanı alma yaşları 5 ila 168 ay arasında değişmekte idi.

Hastaların allerji bölümünde almış oldukları tanıları değerlendirildiğinde; 63'ü (%64.9) astım, 18'i (%18.5) hışılıtlı bebek, 4'ü (%4.1) allerjik rinit, 4'ü (%4.1) atopik egzema, 6'sı (%6.2) ürtiker ve 2'si (%2.1) besin allerjisi idi. Allerjik hastalık tanı alma yaşları 5 ila 180 ay arasında değişmekteydi.

Hastaların aldıkları immün yetmezlik tanısı ile allerji kliniğinde izlenmiş oldukları tanıların dağılımı Tablo-2'de görülmektedir.

73 hastanın deri prik testi ve/veya spesifik IgE ile atopisi araştırılmış olup 11 (%15) hasta da atopi saptanmıştı.

38 (%39.2) hasta trimetoprim sülfometaksazol profilaksisi almakta idi.

### TARTIŞMA

Primer antikor eksikliklerinde başvuru şikayetleri tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde olmaktadır. Bu durum astım ve/veya allerjik rinit ayırıcı tanı açısından sıkıntı yaratabilmektedir. Bunun yanı sıra özellikle antikor eksiklikleri (IgG4, IgG2 ve IgA) ile astım birikteliği sıklıkla bildirilmiştir (10).

İmmün yetmezliklerinin ülkemizde görülme sıklığı net değildir. Yorulmaz ve ark. Konya'da yapmış oldukları çalışmada genel polikliniklere başvuran hastaların yaklaşık %1'ini primer immün yetmezlikli çocukların oluşturduğunu ve 1054 hastanın %92.8'i antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik saptamışlar (11). Çalışmamızda Allerji kliniğine başvuranlar arasında oran %2.1 olup bu oran Konya'daki genel pediatri polikliniğinden yaklaşık %1 oranında daha sık idi.

Antikor eksiklikleri içinde selektif IgA eksikliği 1/333-1/700 görülme sıklığı ile en sık görüldür (1). Birçok çalışmada allerjik rinit ve astımın IgA eksikliğinde sık olduğu ve hastaların 1/3 ila 1/2'sinde atopik hastalık olduğu bildirilmiştir. Patofizyolojisinde; IgA'nın eksik olması genel çevresel antijenlerin immün sisteme ulaşmasının engellenmesinde başarısız olunmasına ve allerjiye neden olmaktadır. Yine IgA antikorlarının mediyatör salınımındaki baskılayıcı rolü olduğu ve eksikliğinde bunun ortadan kalkmasının mediyatör salınımına yol açtığı bildirilmiştir (2). Hastalarımızın %21.6'sında IgA eksikliği vardı. IgA eksikliği olan hastalarımızın %66.6'sı astım, %9.5'u allerjik rinit ve %19'u ürtiker tanısı almıştı. İstanbul'da IgA eksikliği olan 70 hastanın %33'ünde allerji yakınmalarının olduğu ve bunların %65'inde astım eşlik ettiği bildirilmiştir (2). Konya'da yapılan çalışmada IgA eksikliği olan hastaların %43.5 astım, %17.2 allerjik rinit, %4.3 atopik egzema, %3.8 ürtikerin eşlik ettiği bildirilmiştir (11). Genel ve ark. İzmir'de yaptıkları çalışmada 93 hastanın %53.8'i IgA eksikliği ile izlenmekte olup bu hastaların %40'ında astım, %2'sinde allerjik rinit, %10'nunda allerjik dermatozlar, %14'ünde astım+allerjik rinit ve %24'ünde reaktif hava yolu hastalığı eşlik etmekte olduğunu bulmuşlardır

(12). IgA eksikliği olan yaşları 4-32 ay arasında değişen 131 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra ikinci sıklıkta alerjinin (astım, atopik egzema, alerjik rinokonjuktivit) görüldüğü bildirilmiştir (13).

Bizim değerlendirmemizde ise, hastalarımızın 62'si (%63.9) geçici hipogamaglobulinemi tanısı almıştı. Yorulmaz ve ark. çalışmasında geçici hipogamaglobulinemi olan hastaların %40'ı astım, %10'u alerjik rinit, %4.6'sı atopik egzema, %09'u ürtiker tanısı almışlardır (11). Çalışmamızda 62 hastanın 38 (%61.3)'sinde astım en fazla eşlik eden hastalık olarak bulundu.

Selektif IgM eksikliği düşük IgM düzeyi ile karakterizedir. Serum IgM düzeyi 20-40mg/dl'nin altındadır Allerji-İmmünoloji kliniklerindeki sıklığı 0.1-0.3%'tür (14). Hastalarımızın 8'inde selektif IgM eksikliği olup 6'sı astım, 1'i atopik egzema ve 1'i alerjik rinit tanısı ile izlenmekte idi. 49 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %7.8'ine astımın eşlik ettiği bildirilmiştir (14).

Hastalarımızın 6'sında IgG alt grup eksikliği olup hepsi IgG1 eksikliği idi. Çocuklarda en fazla IgG4 eksikliği ve tekrarlayan enfeksiyonlarda IgG2 eksikliği en fazla görülen subgroup eksikliğidir. 7-15 yaş arasında 41 astımlı çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 1'inde IgG1 eksikliği varken en fazla oranda 10 hastada IgG3 eksikliği saptanmıştır (15).

İmmün yetmezlikler erkeklerde daha fazla görülmektedir. Yorulmaz ve ark. çalışmasında hastaların %61.4 erkek iken bizim çalışmamızda bu oran %76.3 ile daha yüksek bulundu (11). Akraba evliliği varlığında otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Yorulmaz ve ark. antikor eksikliği olan hastalarında akraba evliliği oranı %34 iken çalışmamızda bu oran %21.6 olarak saptandı (11).

Sonuç olarak, üç yıllık çok sayıda hasta tecrübemizden elde ettiğimiz verilere dayanarak, allerji kliniğinde izlenen hastalarda tekrarlayan enfeksiyon ve atopi ile bir arada olabilecek immün yetmezliklerin mutlaka akla gelip araştırılması tedavinin doğru yönlenmesi bakımından önemlidir. Benzer diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da allerji polikliniklerine başvuran hastalarda immün yetmezliklerin araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Buckley RB. Primary Immunodeficiency Diseases. In: Adkinson NF, Holgate ST, Bochner BS, Lemanske RF, Buse W, Simons FE (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. China, Elsevier, 2009:801-829.
2. Camcıoğlu Y. Primer İmmün yetersizlikli çocukta allerji. Güncel Pediatri 2005;3: 124-125.
3. İkinciöğulları A. B Hücre Yetmezlikli Hasta Kliniği. Güncel Pediatri 2006;4:88.
4. Farhoudi A, Aghamohammadi A, Moin M, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, Amir Tahaei S, MirSaeid Ghazi B, Mahmoudi M, Kouhi A, Atarod L, Ahmadi Afshar A, Bazargan N, Isaean A. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran. J Invest Allergol Clin Immunol 2005; 15: 177-182.
5. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary Immunodeficiency Diseases in Egyptian Children: A Single-Center Study. J Clin Immunol 2009; 29:343-351.
6. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiencies. In:Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). Immunologic Disorders in Infants&Children. 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004:356-426.
7. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. Turk J Pediatr. 2006 ;48:19-24.
8. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated December 2009. www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp
9. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, Schachner LA, Sidbury R, Whitmore SE, Sieck CK, Van Voorhees AS. Guidelines of care for atopic dermatitis developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/ American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". J Am Acad Dermatol 2004; 50: 391-404.
10. Roxo Júnior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. J Bras Pneumol. 2009;35: 1008-1017.
11. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Reisli İ. Primer İmmün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Astım Allerji İmmünoloji 2008; 6: 127-134.
12. Genel F, Can D, Yılmaz N ve ark. Antikor eksikliği olan çocuklarda allerji sıklığı. Astım Allerji İmmünoloji 2009; 7: 174-179.
13. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, Parvaneh N, Abolhassani H, Pourpak Z, Moin M. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. J Clin Immunol 2009;29: 130-136.
14. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsy EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. Clin Dev Immunol 2008;2008:624850.
15. de Moraes Lui C, Oliveria LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. Pediatr Allergy and Immunol 2002;13:195-202.