

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

IgA (İMMUNGLOBULİN A) DÜŞÜKLÜĞÜ SAPTANAN  
HASTALARIN TAKİPLERİNDE KLİNİK VE İMMUNOLOJİK  
YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halil Onur ÖCAL

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2020



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

IgA (İMMUNGLOBULİN A) DÜŞÜKLÜĞÜ SAPTANAN  
HASTALARIN TAKİPLERİNDE KLİNİK VE İMMUNOLOJİK  
YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halil Onur ÖCAL

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof.Dr. Koray HARMANCI

ESKİŞEHİR  
2020

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Halil Onur ÖCAL'a ait 'IgA (İmmunglobulin A) Düşüklüğü Saptanan Hastaların Takiplerinde Klinik ve İmmunolojik Yönden Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:.....

Jüri Başkanı Prof.Dr. Koray HARMANCI  
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Üye Doç.Dr. Ömer KILIÇ  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Üye Doç.Dr. Mustafa ARGAN  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....  
Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Koray HARMANCI'ya, kıymetli hocalarım Doç. Dr. Ömer KILIÇ'a, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Doç. Dr. Mustafa ARGA'ya, Malatya İnönü Üniversitesi'nden Prof. Dr. Erdem TOPAL'a teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım. Tezimin yazım sürecinde desteği ile yanımda olan babam Ramazan ÖCAL'a, annem Sevgi ÖCAL'a, abim İç Hastalıkları Uzm. Dr. Özgür ÖCAL'a ve ayrıca Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzm Dr. Sümeyye KOÇ, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Bahar DEMİRYÜREK'e ve tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Hülya ÖZEN'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Öcal, H.O. IgA (İmmunglobulin A) Düşüklüğü Saptanan Hastaların Takiplerinde Klinik Ve İmmunolojik Yönden Değerlendirilmesi. ESOGÜ Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.**

**Amaç:** Bu çalışmada birincil immun yetmezlikli hastaların en sık karşılaşılan gurubu olan IgA düşüklüğü olan hastalarda, IgA düşüklüğünün derecesi ile hastalarda takip sürecinde klinik ve immünolojik yönden görülen değişikliklerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Araştırmamız retrospektif bir çalışma olup, 2011-2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle bakılan serum immunglobülin düzeylerinde, IgA düzeyi yaşına göre normal seviyenin altında saptanan 234 hastada yapılmıştır. Labaratuvar değerlerine ulaşıp, takip bilgilerine telefon ile ulaşılamayan hastalar dahil edilmemiştir. **Bulgular:** Tanı grupları (IgA düşüklüğü ve Selektif IgA eksikliği) arasında yapılan değerlendirmede sadece egzema şikayeti ile başvuranlarda anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.013$ ). IgA düşüklüğü olan tanı grubunda egzema şikayetinin daha fazla olduğu saptandı. Hastane yatış sebeplerinin ağırlıklı olarak pnömoni ve bronşiolit olduğu saptandı. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda kardeş ölüm hikayesi oranının, daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.011$ ). IgA düşüklüğü olarak değerlendirilenlerde atopik dermatit tanısı almış hastalar ve Total IgE yüksekliği olanların oranını daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.012$ ,  $p=0.041$ ). Selektif IgA eksikliği olan hastalarda bitkisel veya bağışıklık kuvvetlendirici ilaç kullanımının daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.009$ ). Erkek çocuklarının IVIG tedavisi alma yüzdesinin kız çocuklarıkinden fazla olduğu tespit edildi ( $p=0.005$ ). IVIG tedavisi alım öyküsü ile tanı grupları arasında anlamlı fark tespit edildi. Selektif IgA eksikliği olan grupta IVIG tedavisi alım öyküsü oranın daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.001$ ). **Sonuç:** IgA seviyelerinde düşüklük saptanmış olan hastaların takibinde, başvuru şikayetleri, eşlik eden hastalık çeşitleri ve tedavi alım oranlarında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Birincil immun yetmezlik, Allerjik hastalıklar, IgA düşüklüğü, Selektif IgA eksikliği, , IVIG tedavisi.

## ABSTRACT

**Öcal, H.O. Clinical and immunological evaluation in follow-up of patients with low IgA (İmmunglobulin A). ESOGÜ Faculty of Medicine Department of Pediatric Immunology and Allergy Diseases, Eskişehir, 2020. Purpose:** In this study, it was aimed to compare the degree of IgA low in patients with low IgA, which is the most common group of patients with primary immunodeficiency, and the clinical and immunological changes observed in the follow-up period. **Materials and methods:** Our study was a retrospective study and was conducted in 234 patients who were admitted to the Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital Pediatric Allergy and Immunology Department between 2011-2020 and whose IgA level was found below the normal level by age for any reason. Patients whose laboratory values were reached and whose follow-up information could not be reached by phone were not included. **Results:** In the evaluation made between the diagnosis groups (low IgA and Selective IgA deficiency), a significant difference was found only in patients with rash complaints ( $p=0.013$ ). A rash complaint was higher in the diagnostic group with low IgA. Hospitalization causes were predominantly pneumonia and bronchiolitis. The rate of sibling death was higher in patients with selective IgA deficiency ( $p=0.011$ ). It was found that the rate of patients diagnosed with atopic dermatitis and those with total IgE elevation was higher in those evaluated as low IgA ( $p=0.012$ ,  $p=0.041$ ). It was found that the use of herbal or immunomodulatory drugs was higher in patients with selective IgA deficiency ( $p=0.009$ ). It was determined that the percentage of boys receiving IVIG treatment was higher than that of girls ( $p=0.005$ ). In the group with selective IgA deficiency, the rate of IVIG treatment intake was higher ( $p=0.001$ ). **Conclusions:** In the follow-up of patients with low IgA levels, there were differences in the complaints of admission, types of comorbidities and treatment intake rates.

**Keywords:** Primary immune deficiency, Allergic diseases, Low IgA, Selective IgA deficiency, , IVIG treatment.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xii</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b>	<b>xiii</b>
<b>TABLOLARDİZİNİ</b>	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Bağışıklık Sistemi ve Humoral İmmun Yanıt</b>	<b>2</b>
<b>2.2. İmmunglobulinler</b>	<b>3</b>
<b>2.3. B Hücre Gelişimi</b>	<b>6</b>
<b>2.4. IgA, IgA Reseptörü, IgA Eksikliği Tanımı ve İmmunopatogenezi</b>	<b>9</b>
<b>2.5. Selektif IgA Eksikliğine Yaklaşım</b>	<b>12</b>
<b>2.6. Primer Bağışık Yetmezlikleri</b>	<b>17</b>
<b>2.6.1. Antikor Eksiklikleri</b>	<b>17</b>
<b>2.6.2. X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton Hastalığı)</b>	<b>19</b>
<b>2.6.3. X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık</b>	<b>21</b>
<b>2.6.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik</b>	<b>21</b>
<b>2.6.5. Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi</b>	<b>23</b>
<b>2.6.6. IgG Alt Grup Eksiklikleri</b>	<b>24</b>
<b>2.6.7. Hiper IgM Sendromları</b>	<b>25</b>
<b>2.7. Sekonder Bağışık Yetmezlikleri</b>	<b>28</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>29</b>
<b>İSTATİKSEL YÖNTEM</b>	<b>30</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>62</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AKİY</b>	<b>Ağır kombine immün yetmezlik</b>
<b>APECED</b>	<b>Otoimmün poliendokrinopati, kandidoz, ektodermal displazi</b>
<b>AT</b>	<b>Ataksi telenjiektazi</b>
<b>ATM</b>	<b>Ataksi telenjiektazi mutated</b>
<b>BAFF</b>	<b>Cell activating factor of the TNF family</b>
<b>BCR</b>	<b>B Hücre Reseptörü</b>
<b>BOS</b>	<b>Beyin omurilik sıvısı</b>
<b>BTK</b>	<b>Bruton tirozin kinaz</b>
<b>CD</b>	<b>Cluster of diferantiation</b>
<b>CHS</b>	<b>Chediak higashi sendromu</b>
<b>CRP</b>	<b>C reaktif protein</b>
<b>CSR</b>	<b>Class switch recombination (İzotip sınıf dönüşümü)</b>
<b>CVID</b>	<b>Yaygın değişken immün yetmezlik</b>
<b>DHR</b>	<b>Dihidrorodamin</b>
<b>DK</b>	<b>Diskeratozis konjenita</b>
<b>DKC1</b>	<b>Diskerin 1 geni</b>
<b>DNA</b>	<b>Deoksiribonükleik asit</b>
<b>DOCK8</b>	<b>Dedicator of Cytokinesis 8</b>
<b>ELA-2</b>	<b>Elastaz-2</b>
<b>ESID</b>	<b>European Society for Immunodeficiencies</b>
<b>Fab</b>	<b>İmmunglobulinlerin antijene bağlanan parçası</b>
<b>Fc</b>	<b>İmmunglobulinlerin efektör hücrelere bağlandığı bölge</b>
<b>FcaRI</b>	<b>IgA reseptörü</b>
<b>G-CSF</b>	<b>Granülosit koloni stimulan faktör</b>
<b>GMCSF</b>	<b>Granulosit monosit koloni stimule edici faktor</b>
<b>HAX-1</b>	<b>HCLS1-associated protein X1</b>
<b>HIES</b>	<b>Hiper IgE sendromu</b>
<b>HIGM</b>	<b>Hiper IgM sendromu</b>
<b>HKHN</b>	<b>Hematopoetik kök hücre nakli</b>
<b>ICOS</b>	<b>İnducible costimülatör</b>

<b>IFN</b>	<b>İnterferon</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<b>interferon gamma</b>
<b>Ig</b>	<b>İmmünglobulin</b>
<b>Ig A</b>	<b>İmmünglobulin A</b>
<b>Ig E</b>	<b>İmmünglobulin E</b>
<b>Ig G</b>	<b>İmmünglobulin G</b>
<b>Ig M</b>	<b>İmmünglobulin M</b>
<b>IL</b>	<b>İnterlokın</b>
<b>IVIG</b>	<b>İntravenöz immünglobulin</b>
<b>İBH</b>	<b>İnflamatuar barsak hastalığı</b>
<b>KGH</b>	<b>Kronik granülatöz hastalık</b>
<b>KMK</b>	<b>Kronik mukokutanöz kandidoz</b>
<b>LAD</b>	<b>Lökosit adezyon defekti</b>
<b>MHC</b>	<b>Major histokompabilite</b>
<b>MSMD:</b>	<b>Mendelian susceptibility mycobacterial disease</b>
<b>NADPH</b>	<b>Nicotinamid adenin dinükleotid fosfataz</b>
<b>NBS</b>	<b>Nijmegen breakage sendromu</b>
<b>NBT</b>	<b>Nitroblue tetrazolium</b>
<b>NEMO</b>	<b>NF<math>\kappa</math>B essential modulator</b>
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	<b>Nükleer faktör kapa beta</b>
<b>NK</b>	<b>Natural killer (Doğal öldürücü hücre)</b>
<b>OD</b>	<b>Otozomal Dominant</b>
<b>OR</b>	<b>Otozomal Resesif</b>
<b>PAGID</b>	<b>Pan-American Group for Immunodeficiency</b>
<b>RAG</b>	<b>Recombination Activating Gene</b>
<b>SÇGH</b>	<b>Süt Çocuğunun Geçici Hipgamaglobulinemisi</b>
<b>sIgAD</b>	<b>Selektif Ig A eksikliğı</b>
<b>SİOD</b>	<b>Schimke immunosseoz displazi</b>
<b>STAT3</b>	<b>Signal transducer activator of transcription 3</b>
<b>TACI</b>	<b>Transmembran activator and calcium modulator and cyclophlin ligand interactor</b>
<b>TCR</b>	<b>T hücre Reseptörü</b>

<b>TdT</b>	<b>Terminal deoksinükleotidil transferaz</b>
<b>TERC</b>	<b>Telomeraz RNA komponent</b>
<b>TLR9</b>	<b>Toll like reseptör 9</b>
<b>TMP-SM</b>	<b>Trimetoprim sulfametaksazol</b>
<b>TNF</b>	<b>Tümör nekrozis faktör</b>
<b>Tyk2</b>	<b>Tirozin kinaz 2</b>
<b>UNG</b>	<b>Uracil N glikozilaz</b>
<b>WAS</b>	<b>Wiskot Aldrich sendromu</b>
<b>XLA</b>	<b>X'e bağı Agamaglobulinemi</b>
<b>XLA</b>	<b>X'linked agammaglobulinemia</b>
<b>XLP</b>	<b>X'e bağı lenfoproliferasyon</b>
<b>YDİY</b>	<b>Yaygın değışken immün yetmezlik</b>

**ŞEKİLLER**

	<b>Sayfa</b>
1. İmmünoglobulinin yapısal alanları.	4
2. B-hücre gelişimi ve B-hücre alt kümeleri.	7
3. IgA yapısı.	10
4. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı.	31
5. Çalışmaya katılan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı.	32
6. Çalışmaya katılan hastaların doğum şekline göre dağılımı.	33
7. Çalışmaya katılan hastaların doğum haftasına göre dağılımı.	33
8. Çalışmaya katılan hastaların hastanede yatış sebepleri.	41
9. Çalışmaya katılan hastalarda IgG alt grup eksikliklerinin dağılımı.	50

## GRAFİKLER

	<b>Sayfa</b>
1. Tanı grupları ile kardeş ölüm hikayesi arasındaki ilişki.	35
2. Hastaneye başvuru şikâyetlerinin dağılımı.	36
3. Başvuru şikayetleri ile tanı grupları arasındaki değerlendirme.	36
4. IgA düşüklüğü olan grupta egzema şikayeti olanların dağılımı.	37
5. Selektif IgA eksikliği olan grupta egzema şikayeti olanların dağılımı.	37
6. Tanı grupları ile egzema şikayeti arasındaki ilişki.	37
7. Çalışmaya katılan hastalarda karşılaşılan hastalıklar.	39
8. Tanı grupları ile Atopik dermatit tanısı alan hastalar arasındaki ilişki.	40
9. Çalışmaya katılan hastalarda görülen alerji çeşitlerinin dağılımı.	42
10. Tanı grupları ile alerji duyarlılık çeşitleri arasındaki ilişki.	43
11. Tanı grupları ile Total IgE yüksekliği görülen hastalar arasındaki ilişki.	44
12. Hastaların cinsiyetleri ile IVIG tedavisi alma öyküsünün karşılaştırılması.	44
13. Tanı grupları ile IVIG tedavisi alım öyküsü olan hastalar arasındaki ilişki.	45
14. Tanı grupları ile bağışıklık sistemi kuvvetlendirici ilaç kullanım öyküsü olan hastalar arasındaki ilişki.	46
15. Anne sütü alım süresi ile alerjik duyarlılık öyküsünün karşılaştırılması.	46
16. Labarotuvuar değerlerinde göre anlamlı fark olan sonuçlar.	49
17. Tanı grupları ile immunglobulin alt grubu eksiklikleri arasındaki ilişki.	50
18. Laboratuvar ölçümlerinde ortalama (mean) değerlerin tanı gruplarındaki dağılımı.	51

**TABLolar**

	<b>Sayfa</b>
1. İmmünoglobulinlerinin fizikokimyasal özellikleri.	5
2. İmmünoglobulin sınıflarının biyolojik konsantrasyonu, dağılımı ve işlevi.	5
3. Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden hastalıklar.	38-39
4. Çalışmaya katılan hastaların hastanede yatış sebepleri.	41
5. Tanı gruplarına göre nicel değerlerin karşılaştırması.	41
6. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi.	52

## 1. GİRİŞ

Bebeklik ve çocukluk dönemi, bağışıklık sisteminin çoğu patojenik etken ile ilk kez karşılaşılması nedeniyle sık enfeksiyon geçirilen bir dönemdir. Sık geçirilen enfeksiyonlar, immün yetmezlik tanısına götüren en önemli bulgudur. 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. Kreşe veya okula giden çocuklarda yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu ya da 1-2 basit gastroenterit görülebilmektedir. Bu durum hasta yakınlarında gereksiz endişe duyulmasına ve gereksiz tetkikler yapılmasına neden olabilmektedir. Birincil immün yetmezlik hastalıklarının 10 uyarıcı belirtisi 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 süregelen mantar enfeksiyonu, enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi, ikiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, ailede birincil immün yetmezlik öyküsü olarak tanımlanmıştır. Bu on belirtiden birisinin bulunduğu bir çocuğu muayene eden hekim birincil immün yetmezlik olasılığını asla unutmamalıdır. Bu çalışmada birincil immün yetmezlikli hastaların en sık karşılaşılan gurubu olan IgA düşüklüğü olan hastalarda, IgA düşüklüğünün derecesi ile hastalarda takip sürecinde klinik ve immünolojik yönden görülen değişikliklerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bağışıklık Sistemi ve Humoral İmmun Yanıt

Bağışıklık sistemi özgül ve özgül olmayan immün cevaplardan oluşan bir yapıdır. Özgül bağışıklık hücresel ve eriyik bileşenlerinden oluşur. Doğal bağışıklığın hücresel bileşenini tüm vücutta bulunan makrofajlar, akciğerlerde bulunan alveolar makrofajlar, karaciğer sinüzoidlerinde bulunan Kupffer hücreleri, eklem boşluklarında bulunan sinovyal hücreler, beyinde bulunan perivasküler mikrogliya hücrelerinin oluşturmuş olduğu fagositik sistem, polimorfonükleer lökositler, dentritik hücreler oluşturmaktadır. Kazanılmış(adaptif) immünite ise timustan kaynaklanan T hücreleri, kemik iliğinden kaynaklanan B lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından oluşturulmaktadır(1). Sitokinler, akut faz reaktanları ve komplemanlar ise eriyik tipini oluşturmaktadır(2, 3).

Humoral immünite B hücreler ve onlardan salgılanan antikorlardan oluşur(4). B hücrelerinin reseptörlerinin işlevi yüzey immünglobulinleri (sIg) ile olur. Hücre dışı mikroorganizmaların antijenlerine bağlanarak onları nötralize ederler. T hücrelerinin olaya eşlik etmesi, daha önce antijenle karşılaşma öyküsü, antijenin tipi gibi faktörler antikorların çeşitlenmesi ve miktarına etki etmektedir. Spesifik B hücrelerinin antijeni tanınması ile başlayan humoral yanıt sonrası T hücre bağımlı veya bağımsız B hücre aktivasyonu gerçekleşir. Hücre aktivasyonunun gerçekleşmesi ile spesifik B hücre proliferasyonu, plazma hücreleri ve hafıza hücreleri oluşur. Aktif B lenfositlerinden IgM, IgD ve diğer immünglobulin izotipleri salgılanır.

Brincil ve ikincil immün yanıtta oluşan antikor çeşidi ve antikor tipleri farklıdır. Sekonder immün yanıtta daha önce karşılaşmış olan bir antijene karşı antikor oluştuğundan, hem daha hızlı hem de daha fazla antikor sentezlenir(5).

T lenfositler timusta olgunlaşarak işlevsel özellik kazanırlar. T hücrelerinde sIg bulunmaz; antijenleri tanımayı sağlayan T hücre reseptörleri (TCR) bulunur. TCR, sIg'lerden farklı olarak hücre yüzeyinde serbest değil, CD3 molekülü ile ilişkilidir. Timusta MHC antijenlerini tanıyan T hücre klonlarının çoğalması ve olgunlaşması sağlanırken otoreaktif klonların çoğalması engellenir(6). Fetal evrede kemik iliğinde oluşan T hücreleri timusta sahip oldukları CD türlerinde çeşitlenme sonrası periferik sunular. 78 adet CD tanımlanmıştır(7). CD4 + özelliğindeki T hücreleri Th olarak isimlendirilir. Salgıladıkları sitokinlere ve oluşturdukları yanıtta



göre Th1 ve Th2 olarak iki gruba ayrılırlar. Th1, MHC ile sınırlı sitotoksik T lenfositleri uyarır ek olarak geç tip aşırı duyarlılık oluşturur; Th2 ise IgE sekresyonunda rol oynamaktadır. Th1 den TNF-beta, IFN-alfa, IL-2, IL-3, GM-CSF, TNF-alfa salgılanırken; Th2 hücrelerinde IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, TNF-alfa salgılanmaktadır(8). T baskılayıcı/T sitotoksik hücreler CD8 ilişkili alt gruptur ve antijenleri sınıf 1 MCH ile tanır. Sitotoksik T lenfositler virüs enfeksiyonları, modifiye otolog hücreler ve yabancı MHC eksprese eden hücelere karşı oluşan hücrelerdir. Eriyik haldeki antijenler sitotoksisite oluşturan hücreler oluşması için etkisizdirler. Doğal öldürücü (NK) hücreler sitotoksisite işlevi için duyarlılaşma gerektirmez. Diğer bir alt grup olan TCR-alfa beta zinciri içeren T hücreleridir. CD4 Th hücreler antijeni sınıf 2 MCH ile tanımaktadır. Sağlıklı bir insanın CD/CD8 oranı 2:1 dir.

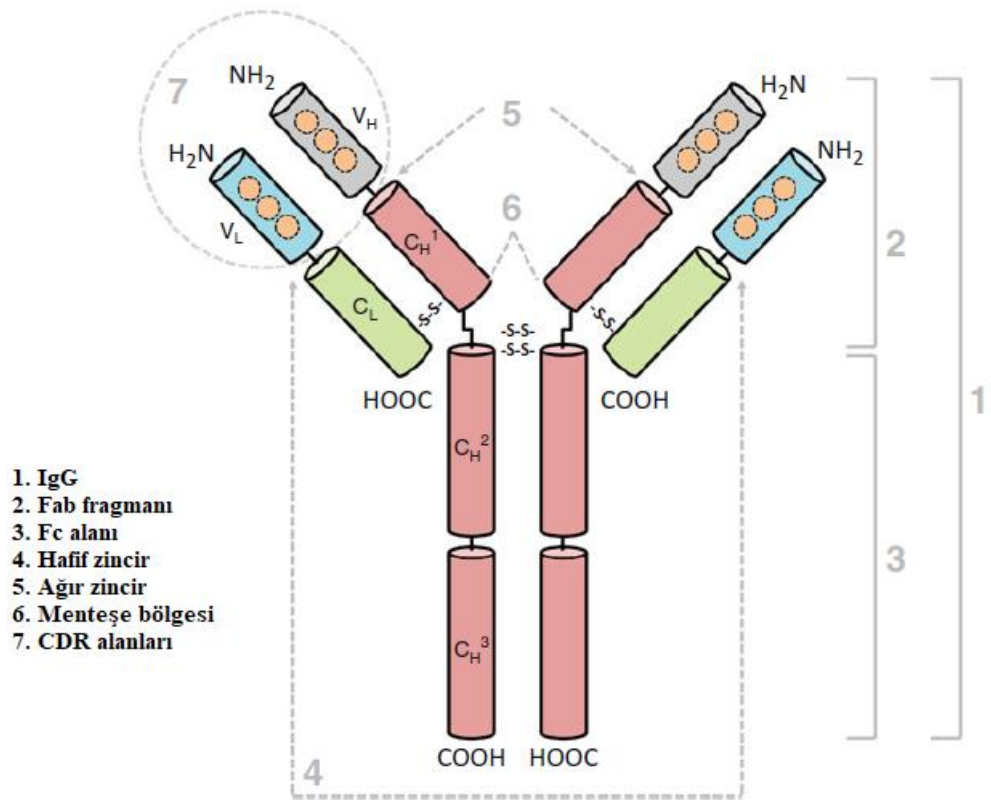
Kemik iliğinden kaynaklanan kök hücreleri, pro-B ve pre-B hücrelerine daha sonra sIgM ve sIgD ye sahip olgunlaşmış B lenfositlerine doğru evrilirler(9). Antijenle ilk karşılaşma sonrası B hücreleri hafıza hücrelerine ve antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşarak proliferer olurlar ve bu durum "birincil bağışıklık yanıtı" olarak bilinir. Başlangıçta IgM daha sonra IgG, IgA ve IgE oluşmaktadır. Antijenle sonraki karşılaşmalar olarak bilinen ikincil bağışıklık yanıtta ise olgun plazma hücrelerine hızlı bir farklılaşma meydana gelmekle birlikte oluşan İmmunglobulinlerin çoğu IgG tipindedir(10).

B hücreleri direk antijene yanıt verebilmekte iken, T hücreleri antijen-MHC yapısına yanıt verir. T hücreleri ve monositler yanıtlarını özgül antijen, özgül olmayan antijen veya eriyiklerin (endotoksin gibi) uyarısına yanıt olarak salgılanan polipeptid yapıdaki sitokinler aracılığı ile verirler(11).

## 2.2.İmmunglobulinler

İmmunglobulinler ve T hücre reseptörleri (TCR) aracılığı ile antijenlerin tanınması vücutta oluşacak immun yanıtın ilk basamağını oluşturur(12). B hücre membranlarında ve kanda çözünen formlarda bulunabilen immunglobulinlerin IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere 5 farklı alt grubu vardır(13). Her bir immunglobulin molekülü ikişer ağır ve ikişer hafif zincirden oluşmaktadır. Ağır ve hafif zincirlerin ikisinin de yapısı birbirinin aynısıdır. Zincirler disülfid bağları ve non-kovalan bağlar ile birbirlerine bağlanırlar (Şekil 1). Büyüklük, elektrik yükü,

aminoasit dizilimi, fonksiyon bakımından aralarında fark bulunur. IgG dört alt sınıfa (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ve IgA iki alt sınıfa (IgA1, IgA2) ayrılır(14, 15) (**Tablo 1**). IgG kanda bulunan antikor moleküllerinin %70-80 kadarını oluşturmaktadır. Plasentadan geçebilen tek antikordur. Klasik yoldan kompleman fiksasyonu sağlar. Antibakteriyel lizisi sağlayabilir. Antiviral, antitoksik aktiviteye sahiptir. Bir opsonindir ve İşlev için komplemana ihtiyacı yoktur. Vücutta günde yaklaşık olarak 30-40 mg/kg IgG yapılmaktadır. IgG2 Fc reseptörleri trombosit ve lenfositlerde; IgG3 Fc reseptörleri makrofajlarda, nötrofillerde, trombosit ve lenfositlerde; IgG4 Fc reseptörleri trombosit ve lenfositlerde bulunur(16).



**Şekil 1.** İmmünoglobulinin yapısal alanları.

IgM ise kandaki antikor moleküllerinin %10'unu oluşturur ve pentamer yapısından dolayı kandaki en büyük immünoglobulindir. Plasentadan geçemezler. Klasik yoldan kompleman fiksasyonu sağlarlar. Mukoza yüzeylerinde koruyucu fonksiyonları da bulunmaktadır. Vücutta sentezlenme miktarı IgA ve IgG'ya oranla daha azdır (**Tablo 2**).

**Tablo 1.** İmmüoglobulinlerinin fizikokimyasal özellikleri.

	MOLEKÜL AĞIRLIĞI (kDa)	AĞIR ZİNCİR	AĞIR ZİNCİR MOLEKÜL AĞIRLIĞI (kDa)	HAFİF ZİNCİR	YAPISI	SEDİMENTASYON KATSAYISI	pH
IgA	170	α	70	λ or κ	Monomer—dimer	7S	4.0–7.0
IgD	180	δ	68	λ or κ	Monomer	7S	–
IgE	190	ε	80	λ or κ	Monomer	8S	–
IgG1	150	γ1	50	λ or κ	Monomer	7S	7.0–8.5
IgG2a	150	γ2a	50	λ or κ	Monomer	7S	6.5–7.5
IgG2b	150	γ2b	50	λ or κ	Monomer	7S	5.5–7.0
IgG3	150	γ3	50	λ or κ	Monomer	7S	–
IgM	900	μ	80	λ or κ	Pentamer	19S	4.5–7.0

**Tablo 2.** İmmüoglobulin sınıflarının biyolojik konsantrasyonu, dağılımı ve işlevi.

SINIF	SERUM(MG/ML)	% TOTAL Ig	% GLİKOZİLASYON	DAĞILIM	FONKSİYON
IgA	1–4	15	7–11	İntravasküler ve sekresyonlarda	Mukozaal mebranları koruma
IgD	0–0.4	0.2	12–14	lenfositlerin yüzeyinde	Bilinmiyor
IgE	10–400 ng/mL	0.002	12	Bazofil ve Mast hücrelerin sekresyonlarında	Parazitlere karşı koruma
IgG	5–12	75	2–3	İntravasküler ve ekstravasküler	Sekonder yanıt
IgM	0.5–2	10	12	İntravasküler	Primer yanıt

Serum immüoglobulinlerinin %15-20'si IgA'dır. Tükürük, kolostrum, süt, trakeobronşial ve genitoüriner salgılarda bulunan başlıca immüoglobulindir. IgA'nın %80'i monomerik halde, kalanı dimerik halde bulunur. Salgılardaki formu dimerik haldedir(17).

IgD kandaki immüoglobulinlerinin %1'inden azını oluturur. Monomerik yapıdadır. Fetal ve yenidoğan döneminde IgM ile birlikte en fazla bulunan

immunoglobulinlerdir. Yarı ömrü 3 gündür. Komplemanı alterne yoldan fikse ederler.

IgE ise diğer alt gruplara oranla çok az miktarda kanda saptanır. Serum immunoglobulinlerinin %0.004'ünü oluşturur. Bazofil ve mast hücreleri yüzeylerinde yüksek afinite ile IgE bağlayan reseptörler içerirler(18).

İmmunglobulinlerin yapısındaki ağır ve hafif zincirlerin değişken ve sabit bölümleri bulunur. Değişken bölgeler antijen bağlanmasında rol alan Fab bölgesini oluşturur. Ağır zincirdeki sabit bölgeler ise immunglobulinin Fc parçasını oluşturur. Fc bölgesi kompleman aracılı lizis ve fagositoz gibi görevleri yerine getirir. İmmunglobulinler Fab bölgeleri ile antijeni tanıdıktan sonra Fc bölgesi ile fagositik ücrelere antijeni sunarlar. Fc reseptörleri eozinofil, bazofil, mast hücre yüzeyi, nötrofill ve öldürücü hücrelerde (NK) bulunmaktadır(18).

Vücuuta oluşan birincil immun cevap IgM tipindedir. IgM, pentamer şeklinde olduğu için birden fazla Fc bölgesi ile komplemanı aktive edebilir. İkincil immun yanıt IgG vasıtası ile oluşmaktadır. Plasentadan geçebilme özelliği olan IgG antikorunun en çok kompleman aktivasyonu yapan alt grupları IgG1 ve IgG3'dür(19). İkincil immun yanıtta görevli bir diğer antikor IgA'dır. Dolaşımdaki IgA'nın %85-90'ını, salgılardaki IgA'nın %75-85'ini IgA1 oluşturur. Kalın bağırsakta bulunan immunglobulin A'nın %60-65 i IgA2' oluşur(18).

### **2.3.B Hücre Gelişimi**

B hücrelerin gelişimi intrauterin hayatta karaciğerde başlar. Doğum sonrası kemik iliğinde oluşum süreci tamamlanan, yüzeylerinde Ig M içeren immatür B hücreler dolaşıma geçerler. Dalakta olgunlaşmış B hücreleri haline gelirler. Bu matür foliküler lenfositlerin gelişimi yaklaşık 2-3 gün sürmektedir(20).

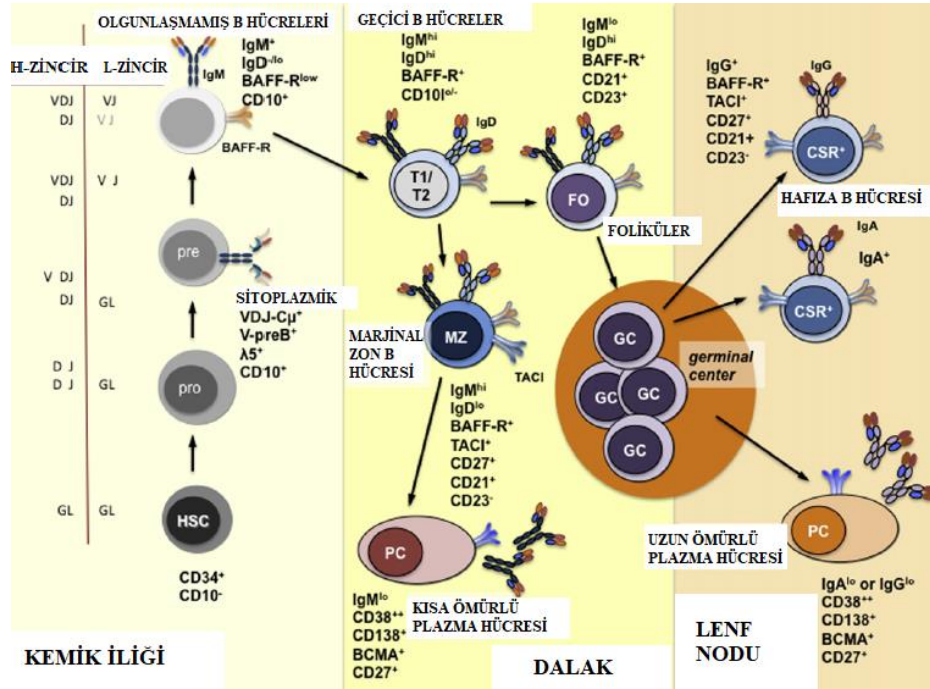
B hücrelerin olgunlaşma evrelerinde farklı gen ekspresyonları rol oynar. Oluşan ilk B hücre serisi 'pro-B' hücrelerdir. CD10 ve CD19 yüzey belirteçleri ile diğer B hücrelerinden ayrılırlar. İmmunglobulin sentezleme görevleri bulunmamakla beraber rekombinan aktive gen proteinlerinin oluşumu pro-B hücrelerinde gerçekleşmektedir. İlk gen rekombinasyonu ağır zincir bölgesinde olmaktadır. D (diversity) ve J (joining) segmentlerinde rekombinasyon gerçekleşir sonrasında V (variable) segmentleri birleşir(21).

Immunglobulin ağır zincir lokusunda, 3 'pro-B' hücrenin birinde  $\mu$  ağır zinciri sentezlenir. Bu hücre farklılaşma sürecine devam eder diğer iki hücre apoptoz ile ortadan kaldırılır. Prodüktif hale gelen hücreler 'pre-B' hücre adını alır (Şekil 2).

$\mu$  ağır zinciri,  $\lambda 5$  ve VpreB proteinleri ile birleşir, bunlara 'vekil hafif zincirler' denir.  $\kappa$  ve  $\lambda$  hafif zincirlerine homologturlar. Vekil hafif zincirler, Ig $\alpha$  ve Ig $\beta$  denilen sinyal proteinleri ile birleşerek pre-B hücre reseptörünü oluştururlar (pre-BCR). Pro-B hücrelerin üçte birinde pre-BCR gelişir ve bu durum B hücre serisinin çoğalmasında önemli bir faktördür(22, 23). Pre-BCR'ün pre-B evresine geçişte önemli bir yeri olmakla birlikte ligand bağımsız bir fonksiyonu vardır(24).

Pre-BCR immunglobulin genlerini 2 yolla düzenler.

1.  $\mu$  ağır zinciri üretildiğinde gönderdiği sinyallerle diğer alleden başka bir ağır zincirin oluşumu engellenir ve klonal farklılaşma sağlanır. Her iki allelde nonprodüktif proteinin üretilmesi durumunda hücre apoptoz ile ortadan kaldırılır.
2. V(D)J rekombinasyonu ve hafif zincir düzenlenmesini sağlar.



Şekil 2. B-hücre gelişimi ve B-hücre alt kümeleri.

B hücrelerinde sentezlenen bir  $\lambda$  veya bir  $\kappa$  hafif zinciri, daha önceden sentezlenen  $\mu$  ağır zinciri ile birleşerek IgM proteinini oluşturur. Olgunlaşmamış B hücrelerinin antijenlere yanıt olarak çoğalma ve farklılaşma özelliklerinin olmaması kemik iliğinde self antijenlere karşı cevap vermelerini (negatif seleksiyon) önler(24).

B-1 ve B-2 hücreler olmak üzere farklı hücre alt grupları bulunmaktadır(25). B-1 hücreler intrauterin hayatta karaciğerdeki kök hücrelerden kaynaklanırken, B hücrelerinin büyük bir kısmını oluşturan B-2 hücreler ise doğum sonrası kemik iliği kaynaklı kök hücrelerinden oluşmaktadır. B-2 hücreler hızlı bir şekilde marjinal zon B hücreleri ve folliküler B hücrelerine dönüşürler. Folliküler B hücreler, olgunlaşmış B hücrelerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır.  $\lambda$  veya  $\kappa$  hafif zinciriyle birlikte  $\mu$  ve  $\delta$  ağır zincirlerini üretirler, yani membranlarında IgM ve IgD bulundururlar. Folliküler B hücreler dolaşımda ve lenfoid organlar arasında sürekli dolaşırlar. Matür olan ancak deneyimsiz B hücreler antijenlere yüksek affinite ile cevap verirler ve birkaç ay içinde yok olurlar(24).

Olgunlaşmamış B hücreler içerisinde olgunlaşmış B hücrelerin seçilimine pozitif seleksiyon denir. B hücrelerinde kapsamlı bir seleksiyon söz konusu değilken, T hücreleri için bu durum daha iyi tanımlanmıştır. Fonksiyonel B hücreler BCR den gelen sinyallerin öncülüğünde yüzey immunglobulinlerini eksprese ederler. Olgunlaşmamış B hücreler self antijenlere yüksek affinite ile bağlanır ve sonrasında yeniden 'Recombination activating gene (RAG) proteinlerinin reaktivasyonu sağlanıp immunglobulin hafif zincirleri oluşur(24).

Self antijenlere bağlanan olgunlaşmamış B hücreler kemik iliğinde antijenlerle karşılaştıklarında apoptoza uğrarlar. Bu seçilime negatif seleksiyon denir. IgM +IgD matür B hücre evresine gelen hücreler artık apoptoza uğramazlar, antijenleri tanıma, çoğalma ve farklılaşma yeteneğine sahip olurlar. Periferik lenf nodlarında antijenlere yüksek duyarlılıkları olan olgunlaşmış B hücreleri haline gelirler ve humoral immun yanıt gerçekleşmiş olur(22, 23, 24).

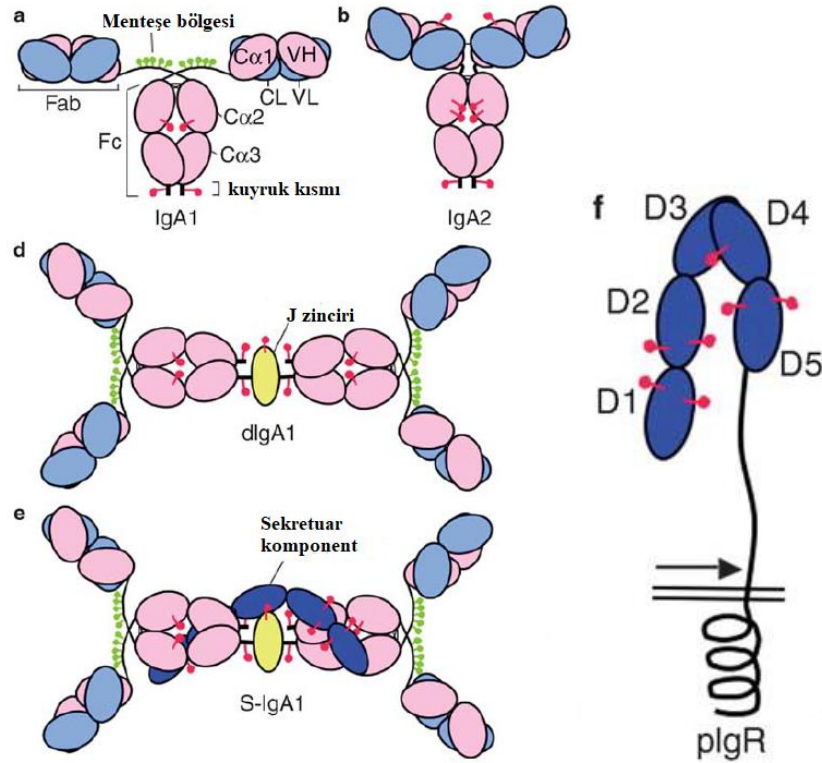
Dalakta antijenle karşılaşan folliküler B hücreleri sentroblastlara ve ektrafolliküler kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler. Sentroblastlarda klonal çoğalma gerçekleşir ve antijen duyarlılığı daha düşük olan büyük bir kısım hücre apoptoz ile ortadan kaldırılır. Antijenlere yüksek duyarlıkları daha düşük sayıda hücre

pozitif seleksiyon ile uzun ömürlü plazma hücresi ve hafıza B hücrelerine farklılaşırlar (24).

B-1 hücreler intrauterin hayatta fetal karaciğerde kök hücreleinde gelişir ve CD5 ekspre ederler. Periton ve mukozalarda bulunurlar, spontan IgM salgırlar, daha sınırlı repertuarları vardır, lipid ve polisakkarid yapıdaki mikobial antijenlere bağlanırlar ve ‘Doğal antikorlar’ olarak isimlendirilirler(23). Barsak florasına karşı ve peritonda antikorların oluşumu bu hücrelerce gerçekleştirilir ve mukozalarda IgA salgılayan hücreler haline gelebilirler (26). Bir diğer hücre grubu marjinal zon B hücreleri T hücre bağımsız immun yanıtta görev alırlar, IgM ve CD21 ekspre ederler ve plazma hücrelerine dönüşebilirler. Matür deneyimsiz B hücreler antijenle karşılaşma sonrası plazma ve hafıza hücrelerine dönüşürler. Hafıza B hücrelerinin 2 tipi vardır. Bunlar IgM+ hafıza B hücreleri: CD27+IgM+IgD+ (non-switched B hücreler) ve IgM- hafıza B hücreleri: CD27+IgM-IgD- (izotip switched B hücreler) olarak isimlendirilir. Normal sağlıklı bireylerde oransal olarak eşit miktarda bulunmakla birlikte, ‘Switched’ hafıza B hücreleri düşük duyarlıklı otoreaktif antikorlar oluşturabilirler ve otoimmun rahatsızlıklara sebebiyet verebilirler. Bununla birlikte bu tip hücrelerin, dalağı çıkarılan hasta gruplarında kaybı ile kapsüllü mikroorganizmlarla oluşan enfeksiyonlarda artış olduğu bildirilmiştir. Sık tekrarlayan enfeksiyon geçirmeyen kişilerde CD27+IgM-IgD- hücrelerinin yeterli seviyede olduğu düşünülür(27). Hafıza B hücreleri kord kanında bulunmaz. İki yaşın sonunda B hücrelerin %15-20’i erişkin yaş grubunda ise %40-60’ı hafıza B hücrelerinden oluşmaktadır(28).

#### **2.4.IgA, IgA Reseptörü, IgA Eksikliği Tanımı ve İmmunopatognezi**

Vücut mukozalarında işlevsellik özelliği ile diğer immunglobulin türlerinden farklılık gösteren IgA üretimi, antijenlerin mukoza yüzeyinde plazmositleri uyarması ile başlar(29-31). B hücrelerin çoğalması ve farklılaşması sonunda olgunlaşmış hücrelerde yapılan IgA ve polipeptit yapıdaki zincirler birlikte epitel hücrelerinde toplanırlar. Monomerik yapıdaki IgA molekülleri J zincirleri ile bağlanarak dimerik bir yapı oluşturulur (Şekil 3). Bu yapının çevresi IgA’nın mukozal yüzeylerde proteolitik enzimlere karşı korunmayı sağlayan salgısal komponent ile çevrilir(32). İmmunglobulin reseptörü, myleoid seri hücrelerin yüzeyinde bulunan bir transmebran proteindir(20).



**Şekil 3.** IgA yapısı. **a**, IgA1; **b**, IgA2; **d**, Dimerik IgA1; **e**, Sekretuar IgA1; ve **f**, Polimerik immunglobulin reseptörü. IgA ağır zincir alanları pembe, hafif zincir alanları açık mavi, J zinciri sarı ve pIgR alanları (D1 - D5) koyu mavi olarak gösterilmiştir. N- ve O-bağlı oligosakkaritler sırasıyla kırmızı ve yeşil olarak gösterilmektedir. **b** panelinde IgA2 allotipi gösterilmiştir. **f** panelinde ok salgı bileşeni vermek üzere yarıлма noktasını belirtir.

IgA vücutta bulunan immunglobulinlerin yaklaşık yüzde 3 de 2'sini oluşturmaktadır. IgG'den sonra kanda en fazla bulunan antikor izotipidir(33). Doğumdan sonra miktarı giderek artış göstererek birinci yılsonunda erişkin düzeyinin %30'una ulaşmaktadır. Ergenlik döneminde erişkindeki seviyelerine gelmektedir(34, 35).

IgA molekülü iki ağır iki hafif zincirden oluşmaktadır. Vücutta monomerik ve polimerik farklı iki formda yer alır. Periferik kandaki formu monomerik yapıdadır. Polimerik formdaki salgısal IgA'lar solunum sistemi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem mukozalarında bulunmaktadır. Bir monomerik IgA molekülü antijenlere tutunma görevi gören iki adet Fab bölümü içerir. Fab bölümlerine antijen



bağlanan IgA molekülleri Fc kısımları ile nötrofillerin, monositlerin, dendritik hücrelerin, kuppfer hücrelerin ve makrofajların yüzeylerinde bulunan Fc-alfa reseptörlerine bağlanır. Sonraki aşamada fagosite edilen antijenler ortadan kaldırılır(36). Salgısal IgA vücut mukozasında lokal olarak üretilir. Dolaşımında bulunan IgA dan biyokimyasal ve immunohistkimyasal özellikleri ile ayrılırlar. Gastrointestinal sistemde mezenterik lenf nodları, peyer plakları ve foliküler B hücrelerinde üretilirler(36, 37). Endojen bakterilerin mukozaya invazyonu sınırlanır. Enterotoksinler, virüsleri ve lipopolisakkarid yapıdaki antijenleri etkisizleştirme işlevleri bulunmaktadır.

Dolaşımında bulunan IgA'nın kompleman aracılıklı yolda aktivasyon oluşturmaması güçlü bir inflamasyon gerçekleştirmeden antijenleri ortadan kaldırmadığını göstermesine rağmen monomerik IgA molekülleri degranülasyon, antijen sunumu, fagositoz, hücre sitotoksitesite gibi proinflamatuvar aşamalarda rol alır. Sağlıklı bireylerde otoimmün süreçler böylece baskılanmış olur. IgA eksikliği saptanan hastaların takiplerinde karşılaşılabilecek otoimmün rahatsızlıkların temelinde IgA'nın yokluğu nedeni ile azalan Fc-alfa reseptör inhibitör sinyali yatmaktadır(38).

Anne sütündeki salgısal IgA, annenin vücut mukozasında karşılaştığı antijenlere yönelik meme bezindeki plazmositlerde üretilir. Olgun sütteki IgA yoğunluğu kademeli olarak azalır. İlk 6-7 ay kolostrumdaki IgA seviyesi yüksek seyredir. Anne sütündeki IgA patojen özellikteki mikroorganizma ve alerjenleri tanıyabilen geniş bir spektruma sahiptir. Bağırsak mikrobiyotasını düzenleyen, immün sistemin gelişimini sağlayan doğal otoantikolar içermektedir(39-41).

IgA eksikliğinin temelinde B,T veya her iki hücre formunda anormallikler olduğu gösterilmiştir(42). IgA eksikliği saptanan hastalarda intrinsik B hücre defekti, lefoid dokuda olgunlaşmanın ilk evrelerinde T hücre uyarımının olmaması, IgA salgılayan plazma hücrelerine dönüşümün çeşitli stimülasyonlarla engellenmesi, bazı T hücrelerinin antikor yapımının baskılanması gibi mekanizmalar öne çıkmaktadır. Bazı olgularda saptanan IgA eksikliği de anneden fetusa geçen IgA antikolarına bağlı oluşmaktadır. IgA eksikliği saptanmış olguların %30-40'ında IgG tipinde antikolarla rastlanmıştır. IgG yapısındaki bu antikoların anneden fetüse geçebiliyor

olması ailesel IgA eksikliğinde anneden çocuğa kalıtımın daha sık olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır(43, 44).

T supressör ve T helper hücre bozukluğu ve IgA antikoları ile oluşan eksiklik sekonder nedenlere girmektedir. IgA üreten B hücrelerin farklılaşmasında rol oynayan lenfokinlerin oluşması T hücre işlev bozukluklarına da bağlıdır denilebilir. B hücrelerin farklılaşmaları esnasında gerçekleşen bozuklukların gen sekansalarını etkileyerek IgG2 ve IgG4 oluşumunda azalttığı gösterilmiştir. Bu bağlamda IgA eksikliği olan hastalarda IgG2 ve IgG4 eksikliklerinin gözlenmesi irdelenmiştir. Ek olarak yaygın değişken immün yetersizlik ile IgA eksikliği saptanan hastalarda ortak patogenetik ilişkilerin olduğu gösterilmiştir(45).

### **2.5.Selektif IgA Eksikliğine Yaklaşım**

Hipogamaglobulineminin diğer nedenleri ekarte edilince en sık karşılaşılan primer immü yetersizlik hastalığıdır(45-47). Prevalansı farklı etnik kökene sahip toplumlarda değişkenlik göstermektedir(48, 49). IgA moleküllerinin büyük çoğunluğu plasenta bariyerini geçemesede, anneden geçen antikolar yaklaşık ilk altı aylık dönemde tekrarlayan enfeksiyonlara karşı koruyucu bir mekanizma olarak sürmektedir. IgA eksiliğinin araştırılması tekrarlayan ölçümlerle gerçekleştirilmesi gereken bir durumdur. Selektif IgA eksikliği tekrarlayan ölçümlerde IgG ve IgM seviyelerinin normal olması yanında saptanan IgA (IgA düzeyi<7mg/dl) düşüklüğü olarak tanımlanmaktadır(50).

İmmün yetmezlik araştırılırken ilk olarak IgG, IgM ve IgA seviyelerine dikkat edilmelidir. Anneden geçen maternal antikolar nedeni ile IgA eksikliği tanısı konulabilmesi için doğrulama amaçlı tekrarlayan IgA seviyelerine bakılmalıdır(51). Selektif IgA eksikliği, diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlandığı hastalarda serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin (0.07g/L) altında olmasıdır(50). IgM ve IgG seviyelerinin normal görülmesi ile birlikte IgA düzeylerinin 7 mg/dl'nin üstünde ve ek olarak yaşa göre normal değerlerinin 2SD'nin altında saptanması ise IgA düşüklüğü olarak adlandırılmaktadır(52, 53).

B hücre gelişiminde bozukluk, IgA'nın supresör T hücreleri ile baskılanması, IgA taşıyan B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasında T hücrelerinin yardımın gerçekleşmemesi gibi mekanizmalar ile IgA eksikliği meydana gelmektedir(54). Altıncı kromozomun 21.segmentinde yapısal bir gen bozukluğunun

selektif IgA eksikliğine neden olduğu saptanmıştır(55, 56). Selektif IgA eksikliğindeki bir mekanizma da TNF reseptör ailesinde bulunan TACI'de meydana gelen mutasyonlardır. Burada meydana gelen mutasyonlar ve oluşan polimorfizimler CVID hastalığında da gözlenmiştir(52, 57). Bazı çalışmalarda 16. Ve 18. kromozomlarda yapısal bozukluk olduğu bildirilmiştir. Dismorfik özellikleri olan ve nöromotor gelişim geriliği olan bazı hastalarda uzun veya kısa kollu delesyon ve halka oluşumu ekinde mutasyonlar görülmüştür(58). Bazı hastalarda MHC genleri nde görülen değişiklikler selektif IgA eksikliği ile ilişkilendirilmiştir(59). IgA eksikliği saptanmış olan hastalarda IFIH1 ve CLEC16A proteinlerindeki genetik varyasyonlar ile bazı otoimmün hastalıklar arasında ilişkiler saptanmıştır(33, 60). IgA eksikliğinin yine bazı çalışmalarda kök hücre kaynaklı olabileceği, IgA eksikliği tanısı almış vericilerden yapılan kemik iliği nakillerinden sonra alıcılarda IgA eksikliğinin oluştuğu bildirilmiştir(61).

IgA eksikliğinde aile içi benzer immün yetmezlik tanıları alan bireyler nadiren bildirilmiş olsa da SDİY ve IgA eksikliğinin birlikte görüldüğü aileler saptanmıştır (44). IgA eksikliği çoğunlukla asemptomatik gözlenmektedir. Daha çok gastrointestinal sistem bozuklukları, otoimmün bozukluklar, alerjik hastalıklar, anafilaktik reaksiyonlar, tekrarlayan sinopulmoner hastalıklar ile kaşımıza çıkmaktadır(62). Haemophilus Influenza, Streptococcus pneumoniae gibi kapsüllü bakterilerin oluşturduğu tekrarlayan pnömoni, sinüzit, otitis media gibi hastalıklar IgA eksikliğinde sık rastlanmaktadır(63). Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olan hastalarda devam eden süreçte kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronşektazi gibi hastalıklarla karşılaşmaktadır(64-67). IgA eksikliği ile en sık görülen alerjik hastalıklar krup, alerjik rinit, ürtiker, atopik dermatit ve konjunktivitlerdir(43, 68-72).

Gastrointestinal sistemde IgA eksikliği ile sık karşılaşılan birliktelikler nodüler lenfoid hiperplaziler, giardia lamblia enfeksiyonları, çölyak hastalığıdır(73). Gastrointestinal sistem hastalıklarına karşı IgM'inde koruyucu mekanizma olarak görev yapıyor olması, sinopulmoner enfeksiyonlara göre daha az rastlanmasını sağlamaktadır(74). Çünkü IgM gastrointestinal sistemde daha fazla bulunmaktadır (75). Sağlıklı yenidoğanlarda ve çoğu IgA eksikliği saptanmış olan hastada sekretuar IgM düzeylerinin yüksek seviyede olduğu görülmüş, otoimmün ve tekrarlayan

enfeksiyonlara maruz kalmayan hastalar için vücutta başka koruyucu mekanizmalarında olduğu ortaya konulmuştur(76-78).

İmmun yetmezlik araştırılan hastalarda rutin testlerde IgA eksikliğinin saptanması, Giardia lamblia ile gerçekleşen bağırsak enfeksiyonları, çölyak hastalığı, romatoid artirit, tip 1 diyabet, myastenia gravis, besin alerjisi, CVID aile öyküsü, IgA içeren kan ürünleri verilen hastalarda gözlenen anafilaktik reaksiyonlar, açıklanamayan otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar selektif IgA eksiliği araştırılması gereken durumlardır(44). Total hemolitik kompleman testi veya CH50, immunglobulin düzeylerine ek olarak bakılmalıdır. IgG alt gruplarından IgG2 eksikliği, IgA eksikliği ile beraber sık karşılaşıldığı için immün yetmezlik araştırılan hastalarda immunglobulin alt grup düzeylerine bakılması ihmal edilmemelidir(79). Aşı yanıtlarının değerlendirilmesi ile hastalarda IgA eksikliği ortaya çıkarılabilmekle birlikte bazı hastalarda protein ve polisakkarit yapıdaki antijenlere yeterli koruyucu yanıtın oluşturulabilmesi için immün replasman tedavisi uygulanabilmektedir.

Semptomatik IgA eksikliğinde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlardan dolayı, steroidli nazal spreylere, antibiyotikler denenebilir. Selektif IgA eksikliği saptanmış olan hastaların takibinde otoimmün hastalıklarla ilgili tarama testlerinin yapılması gerekmektedir. Lenfoproliferatif hastalıklar yine akılda bulundurulması gereken bir gruptur. Rutin aşı takviminde bulunan aşılarda uygulanmasında bir kontrendikasyon saptanmamıştır. Kan transfüzyonları öncesi herhangi bir önlem almaya gerek olmamakla birlikte daha önce transfüzyon almamış IgA eksikliği saptanmış kişilerde IgA'ya antikor yanıtı geliştirebileceklerinden dolayı, oluşabilecek reaksiyonlar açısından aileler bilgilendirilmelidir.

IgA eksikliğinin genetik bir hastalık olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(80). Özellikle 14. ve 18.kromozomlar üzerindeki çeşitli gen bölgelerindeki değişikliklerin eşlik ettiğinin gösterilmesi, IgA eksikliği ile genetik faktörlerin alakalı olabileceğini göstermiştir. Dominant veya resesif kalıtımla aktarılabilceğini gösteren kanıtlar vardır. Bazı çalışmalar IgA eksikliğinden sorumlu genlerin MHC tip 3 ve kompleman genlerine yakın benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu kanıtlar resesif kalıtıma dayanak oluşturmaktadır. Pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, tiroidit, diabetes mellitus gibi hastalığı bulunun bireylerde görülen

IgA eksikliği de aynı zamanda genetik etmenler ile otoimmün hastalıklar arasında bir bağ olduğunu destekleyen bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, IgA eksikliği saptanan bazı hasta gruplarında IgA seviyelerinde normale dönmenin olduğunu göstermiştir. Özellikle yaşa göre 2SD'nin altında IgA seviyesi saptanan hastaların izlem süreci içinde yarıdan fazlasında normal IgA seviyelerine ulaştıkları gösterilmiştir(81).

Yine yapılan bazı çalışmalara göre selektif IgA eksikliği olan hastaların süreç içinde IgA düzeylerinde normalleşme olmadığı bazı selektif IgA eksikliğine sahip bireylerin ise IgA seviyelerinde normalleşme olduğu saptanmıştır. Özetle ölçülen IgA seviyelerinin selektif veya parsiyel IgA eksikliği şeklinde hasta gruplarına ayrılmasının süreç içinde hastaların IgA seviyeleri üzerinde normalleşmeye etkisinin farklı olmadığı düşünülmüştür.

Hematolojik ve onkolojik hastalıklarda uygulanan splenektomi, kemik iliği nakli gibi tedavi yöntemlerinin bazı hasta gruplarında IgA eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir. Yine bazı hastaların kullanmakta olduğu fenitoin(82), D-penisilamin (83), kaptopril(84), sülfasalazin(85), fenolofenac(86), tiroksin(87) gibi ilaçların IgA eksikliğine yol açtığına gösterilmesi mekanizmaları net olmamakla birlikte birçok çevresel nedenin olduğunu göstermektedir.

Solunum sistemi hastalıkları ve gastrointestinal sistem hastalıkları IgA eksikliğine yol açan en sık nedenlerdir. Selektif IgA eksikliklerinde pnömoni, bronşektazi, menenjit gibi hastalıklar daha sık görülmekle birlikte üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları hem parsiyel hem selektif IgA eksikliklerinde yaygın olarak görülebilmektedir. Bu sistemleri ilgilendiren enfeksiyonlarda saptanan etkenler daha çok ağır T hücre immün yetmeliklerinde ortaya çıkan fırsatçı patojen mikroorganizmalardan ziyade virülan ekstrasellüler patojenlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda, IgA eksikliği veya yaygın değişken immün yetmezlik tanısı alan hastaların takiplerinde kronik diyare gibi hastalıklara yakalanmaları bağırsak florasında benzer etkenlerin çoğaldığını göstermektedir. Gastrointestinal sistem hastalıklarından olan gluten sensitif enteropati olarak da adlandırılan çölyak hastalığında, otoimmün bir sürecin tetiklediği bağırsak villuslarındaki atrofi de IgA eksikliğinde eşlik eden durumlar arasındadır. Tekrarlayan enfeksiyonlara neden olan bir diğer mekanizmanın yine bazı

çalışmalarda gösterildiği gibi vücutta bulunan serum IgA seviyelerinin normal olmasına rağmen IgG ve IgM yapısındaki antikorların düşük olmasıdır. Bazı vakalarda IgG, IgE ve IgM seviyeleri yaşa göre normal aralığın altında saptanmıştır(88).

IgA eksikliği ile otoimmunitenin birlikteliği bu hastaların bazı hücre içi ve hücre dışı yapılarla, protein yapısındaki bazı besinlere karşı oluşturdukları antikorlarla immun yanıt geliştirmelerinden kaynaklanmaktadır. SLE, romatoid artirit, sjögren sendromu, pernisiyoz anemi, hemolitik anemi gibi hastalıklarda eşlik eden IgA eksikliği olduğu saptanmıştır(81, 89, 90). IgA eksikliğinin bu hastalıkların oluşmasında hastaların takip sürecinde etyolojik bir faktör olduğu düşünölmüştür(62, 91).

Allerjik rinit, astım, atopik dermatid, ürtiker gibi allerjik hastalıkların seyrinde IgA seviyelerinin düşük olduğu ortaya konulmuştur(69, 92). Kan bankasına donör olan IgA eksikliği olan hastaların takiplerinde allerjik hastalıklara yakalanma öykülerinin, IgA eksikliği olmayan bireylere göre daha yüksek sıklıkta olduğu belirlenmiştir. Buna rağmen IgA eksikliği ile allerjik hastalıklar arasında kesin bir ilişki kurmak doğru olmaz. Bu tür enfeksiyonları geçiren hastalarda bireyi patojen etkenlere karşı koruyan başka mekanizmalarda bulunmaktadır(93, 94). Alerji gelişimi ve IgA eksikliği arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan çalışmalarda IgE seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Hasta bireyde koruyucu IgA antikor seviyelerindeki düşöklük, alerjen etkenlerle karşılaşma sonrası IgE seviyelerinde artışa neden olmaktadır. İlk bir yaşta yapılan çalışmalarda IgA eksikliğinin alerjen maddelere ve mikroorganizmalara karşı sensitizasyona neden olduğu saptanan çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan alışmalarada IgA eksikliği ile malignite gelişimi arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Bu konuda çok fazla yapılan bir çalışma olmamakla birlikte gelişen lenfoproliferatif süreçlerin daha çok retiköloendotelial sistemde ve gastrointestinal sistemde meydana geldiği belirtilmiştir(95). Cunningham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma kanserli hastaların izlendiği bir hastanede IgA eksikliği olan hastaların insidansı ölçölmektedir. Bu çalışmada kanser tanısı ile izlenen hastaların 1/273'ünde IgA seviyelerinin 10mg/dl'nin altında olduğu görölmüştür(96).

Son zamanlara kadar yapılan çalışmalarda IgA eksikliğine yaklaşımda bireyde bulunan immun yetmezliğin tedavisi yerine tekrarlayan enfeksiyonların oluşturduğu semptomlara göre tedavi yaklaşımı üzerinde durulmuştur(88). İmmunglobulin preparatlarının mukozal yüzeylere yeterli düzeyde ulaşamayan monomerik yapıda IgA antikorlarından oluşması, intravenöz immunglobulin tedavisinin uygulanmasında çekincelere neden olmuştur(97). Son dönemde yapılan çalışmalarda IgG eksikliği olan bireylerin de tekrarlayan enfeksiyonlara maruz kaldığı, IgA eksikliği bulunan hastalara eşlik eden IgG ve IgG alt grup eksiklikleri olması halinde, IVIG tedavisinin verilmesinin faydalı olacağı konusunda görüşler bildirilmiştir(98).

Stroker ve Vyas tarafından yapılan çalışmalarda IVIG replasman tedavisi sonrasında anaflaktik reaksiyonların olduğu saptanmıştır(99). Bu durum daha çok ciddi IgA eksikliği ve/veya IgG subgruplarının eksikliğinin eşlik ettiği immun yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir. Oluşan IgA antikorlarının hem IgA1 hem IgA2 alt grubuna karşı olabileceği saptanmıştır. Hamile olanlarda IgA2 ye karşı antikorlar daha düşük seviyede saptanmıştır(98). Oluşan antikorlar çoğunlukla IgG yapısındadır(100). Besinlerle oluşan çapraz duyarlanma, hamilelikte meydana geçiş ve kan transfüzyonları gibi mekanizmalarla antikorların oluşabileceği düşünülmektedir. Anti IgA'nın etkisi sıklıkla CVID hastalarında da IgA eksikliği olan hastalarda ki gibi anaflaktik reaksiyonlar şeklinde görülmektedir(100, 101).

IVIG tedavisi immun yetmezlikli bir hastada kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Anti IgA seviyeleri izlenmelidir. Sık tekrarlayan enfeksiyonu olan IgG ve alt gurubu eksiklikleri olan, ciddi IgA eksikliği saptanmış hastalara verilmelidir. Yine kan transfüzyonu yapılan IgA eksikliği saptanmış olan hastalara oluşabilecek anaflaktik reaksiyonlar hakkında bilgi verilerek transfüzyonlar gerçekleştirilmelidir(102).

## **2.6.Primer Bağışık Yetmezlikleri**

### **2.6.1.Antikor Eksiklikleri**

Antikorlar yabancı mikroorganizmalara karşı savunmada önemli bir yer tutarlar(103). Anneden geçen IgG yapısındaki immunglobulinler aracılığı ile hayatın

ilk 6 aylık döneminde antijenlere ve alerjenlere karşı savunma gerçekleşir. Bu dönemde sık enfeksiyon geçirmeleri nadiren gözlenebilmektedir(104).

Primer antikor eksiklikleri en sık karşılaşılan immun yetmezlik grubudur(105). Özellikle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarından sinüzit, otit, pnömonit gibi enfeksiyonları oluşturan kapsüllü bakteriler olan Haemophilus influenza, Streptokoklar, Stafilokoklar gibi patojenik etkenlere karşı yatkınlık mevcuttur. Uygun tedavinin uygulanmaması veya gecikmesinde klinik tablo bronşektazi ve broşiolitis obliterans şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Humoral bağışıklık yetmezliklerinin büyük bir kısmında T hücre savunmasının yeterli seviyede olmasından kaynaklı tekrarlayan viral enfeksiyonlara nadiren rastlanabilmektedir. Primer antikor eksiklikleri 6 grupta tanımlanmaktadır(106).

1. B hücre seviyelerinde düşüklük ve tüm İmmunglobulin seviyelerinde düşüklük ile seyreden hastalıklar;

Bakteriyel enfeksiyonların sık görüldüğü gruptur. Pro B hücreler normaldir. Btk eksikliği,  $\mu$  ağır zincir eksikliği,  $\lambda 5$  eksikliği, IgA eksikliği, Ig $\beta$  eksikliği, BLNK eksikliği, Good Sendromu şeklinde alt tipleri vardır.

2. En az iki immunglobulin seviyesinde düşüklük ve düşük veya normal B hücre seviyeleri ile seyreden hastalıklar;

Bunlar sık görülen değişken immun yetmezlik, ICS eksikliği, C19 eksikliği, TACI eksikliği, BAFF reseptör eksikliği şeklinde gruplandırılmaktadır.

3. Normal B hücre seviyelerine ek olarak IgG ve IgA düzeylerinde ciddi düşüklük ve artmış IgM seviyeleri ile seyreden hastalıklar

CD40L eksikliği (Tip 1 Hiperimmunglobulin M), AID eksikliği (Tip 2 Hiperimmunglobulin M), CD40 eksikliği (Tip 3 Hiperimmunglobulin M eksikliği), UNG eksikliği (Tip 5 hiperimmunglobulin M)

Tip 1 ve Tip 3 Hiperimmunglobulin sendromunda Nötropeni, otoimmun bozukluklar ve fırsatçı enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Tip 2 ve Tip 5 Hiperimmunglobulin sendromunda lenfadenopati de eşlik edebilmektedir.

4. B hücre seviyelerinin normal olmasına ek olarak Immunglobulin seviyelerinde düşüklük veya hafif zincir eksiklikleri ile seyreden hastalıklar;



Kromozom 14q322de OR kalıtım gösteren delesyonlar sonu meydana gelen Immunglobulin ağır zincir mutasyonları,  $\kappa$  zincir eksikliği, izole IgG alt grup eksiklikleri, IgA ve IgG alt grup eksiklikleri, selektif IgA eksikliği bu grupta yer alır.

5. B hücre seviyeleri ve immunglobulin seviyelerinin normal olması yanında spesifik antikor cevabında eksiklikler ile seyreden hastalıklar;

6. B hücre seviyelerinin normal olması yanında süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi

### 2.6.2.X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton Hastalığı, XLA)

Agamaglobulinemi B hücrelerinin yokluğu ya da görevlerini tam olarak yerine getirememeleri sonucu ortaya çıkar. Spesifik antikorların tam yokluğu ve immunglobulin seviyelerinde düşüklük ile seyreder. X'e bağı agamaglobulinemi erkekleri etkiler. Ciddi B hücre eksikliği, ağır hipogamaglobulinemi ve lenfoid dokuların yokluğu ile karakterizedir. Bu hastalık Xq22 kromozomu üzerinde bulunan ve pre B hücre reseptör ve B hücre antijen reseptöründen sinyal üretiminde görevli olan Bruton tirozin kinaz'ı kodlayan gendeki 400 den fazla mutasyona bağlı oluşur. Otozomal resesif agamaglobulinemi, pre B hücre reseptör ve B hücre antijen reseptör komplekslerindeki çeşitli bozukluklar sonucu oluşur. Ig $\alpha$  (CD79a) , Ig beta,  $\lambda$  5 hafif zincir, BLINK,  $\mu$  mutasyonları bunlara örnek verilebilir(107). T hücre sayısı ve fonksiyonu normaldir. Klinik tablosu XLA'ya göre daha ağır seyretmekle birlikte klinik ve laboratuvar özellikleri benzerdir(108).

ESID VE PAGID(109) kriterlerine göre kesin tanısının koyulabilmesi için; CD19+ B lenfositleri %2'nin altında olan erkek hasta olması ve BTK geninde mutasyon, polimorf nüveli lökositler veya monositlerin northern blot analizinde BTK mRNA yokluğu, monosit veya trombositlerde BTK protein yokluğu, anne tarafından kuzen, dayı, erkek yeğenlerden birinde CD19+ B lenfositlerinin % 2'nin altında olması buğularından en az birinin olması gerekmektedir. Olası hastalık tanımı için ise; CD19+ B lenfositlerinin %2'nin altında olduğu erkek hasta olması yanında yaşamın ilk 5 yılında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, IgG, IgA, IgM düzeylerinin yaşa göre normal olan değerlerin 2SD altında olması, İzohemaglutininin yokluğu veya aşılara karşı antikor yapılamaması ek olarak diğer

hipogamaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesi bulgularından birinin olması gerekmektedir. BTK mutasyonun belirlenmesi taşıyıcıların saptanması ve prenatal tanı için yol gösterici olacaktır. BTK mutasyonu negatifse ve/veya kız hastalarda diğer genlerin ( $\mu$  ağır zincir, Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ ,  $\lambda$ 5, BLNK) sekans analizleri yapılmalıdır.

Bu hastalık anneden geçen IgG yapısındaki antikorların kabolmaya başladığı dönemlerde görülmeye başlamakla birlikte hayatın ileriki dönemlerinde de karşılaşılan vakalar vardır. Daha çok antikorların opsonin fonksiyonu gördüğü *Pseudomonas*, *Haemophilus influenza* tip B, *Staphylococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* gibi mikroorganizmalarla hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda kronik enteroviral meningoensefalit ve oral, canlı atanüe poliovirüs aşısı ile aşılanmamışsa aşı ilişkili poliomyelite ek olarak giardiazis enfeksiyonlarına yatkınlık görülmektedir.

Sinüzit, bronşit, otitis media, pnömoni ve gastrointestinal enfeksiyonlar ile sık karşılaşılır. Immunglobulinlerin replasman tedavilerinin, mukozal inflamasyonları önlemede yeterince etkinlik gösterememesi nedeni ile pnömoni, bronşit gibi hastalıkların görülmesi tekrarlayabilmektedir. *Giardia lamblia*, *Camphylobacter jejuni*, salmonella'ya bağlı gastrointestinal enfeksiyonlar da sık karşılaşılan problemlerdendir. *Mycoplasma* türleri ile solunum yolu, ürogenital sistem enfeksiyonlar ve eklem tutulumları ile seyreden hastalıklar bildirilmiştir. Yine bu immun yetmezlik hastalığı grubunda tekrarlayan bakteriyel konjunktivit görülür. Tekrarlayan piyodermi ve selüliti içeren cilt enfeksiyonları ile karşılaşılan hastalar bildirilmiştir(110, 111). Daha çok alt ekstremitede eritematöz subkutan nodül olarak başlayıp ilerleyen süreçte içinde kronik ülserlere dönüşen *Helicobacter spp.* ile enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Bu lezyonlar pyoderma gangrenosum olarak değerlendirilmektedir. Uzun süre kullanılan kombine antibiyotik tedavileri ile düzelme bildirilmiştir(112). *Camphylobacter* türleri ile (*C. coli*, *C. jejuni*, *C. lari*) tekrarlayan bakteriyemi ve kronik cilt enfeksiyonları ortaya çıkabilir(113, 114). Birçok XLA'lı hastada romatoid artrit ayırt edilemeyen artrit atakları gözlenmiştir. XLA'lı hastalar polio virüs, echo virüs ve coxsackie virüs gibi entero virüslerle enfeksiyonlara yatkınlardır. Progresif nörolojik semptomları olan XLA'lı hastalarda enteroviral enfeksiyonlar yapılan değerlendirmelerde kranial magnetik rezonans veya tomografi ile serebral ödem, diffüz inflamasyon, progresif serebral

atrofiler gibi bulgular tespit edilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde pleositoz, protein yüksekliği ve bazı vakalarda glukoz düşüklüğü gibi bulgular olabileceği gibi ensefalit olan vakalarda normal ya da normale yakın BOS bulguları saptanabilir. Bu enfeksiyonlar IVIG tedavisinden önce daha sıklıkla karşılaşılmakla birlikte tedavi esnasında da ortaya çıkabilir. Enterovirüs izolasyonu için PCR teknikleri kullanılabilir. Kronik enterovirüs enfeksiyonlarında yüksek doz IVIG, intratekal immunglobulin uygulanması gibi tedavi yöntemleri önerilmektedir(115). İntravenöz İmmunglobulin tedavisi 3 haftada bir uygulanır. Tedavide istenen, hastaların serum IgG düzeyinin 500 mg/dl üzerinde tutulmasıdır.

### **2.6.3.X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık**

Duncan hastalığı olarak da isimlendirilir. EBV enfeksiyonuna karşı uygunsuz immün yanıt ile karakterizedir. Bu hastalar EBV ile karşılaşana dek sağlıklıdırlar. EBV bu hastaların 80 kadarında ölümcül seyredir. X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP) tip 1, Xq25 kromozoundan yer alan ve lenfositlerde sinyal iletiminde görevli SH2D1A geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar(116). X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık tip 2 ise XIAP'deki mutasyanlara bağlı gelişen benzer bir bozukluktur. SH2D1A timositlerde, periferik kandaki t ve NK hücrelerde, ve yaygın olarak Th1 hücrelerde eksprese edilmektedir(117). B lenfositlerdeki varlığı açık değildir. Bu yüzden antikor eksikliği genellikle mevcut olmakla birlikte T ve NK hücre bozukluğu olarak değerlendirilir. EBV enfeksiyonu geçiren hastada CD8 T hücreler anormal oranda çoğalır ve kontrolsüz sitotoksik yanıtı neden olarak hepatik nekroz ve ölüme yol açabilir. EBV enfeksiyonuna rağmen hayatta kalabilen erkek hastalarda B hücreli lenfoma, aplastik anemi ve agamaglobulinemi meydana gelebilir. XLP tip 2, Ebv enfeksiyonunu takiben HLH(hemofagositik lenfohistiyositoz) geliştirmesi ile XLP tip 1 ile benzerdir, ancak XLP tip 2 erken başlangıçlı kolit tablosu ile de ortaya çıkabilir. Her iki formunda kesin tedavisi kök hücre naklidir(118).

### **2.6.4.Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik**

Yaygın değişken immün yetmezlik fenotipik olarak normal B hücrelerle karakterize, normal veya düşük B hücre sayısı yanında spesifik antikor yanıtının bozuk olduğu heterohen bir grup sendromdur. Genellikle ileri yaşlarda

enfeksiyonların başlaması nedeni ile edinsel hipogamaglobulinemi olarak da adlandırılmaktadır. Geçirilen hastalıklar ve karşılaşılan mikroorganizmalar açısından XLA ile benzer klinik göstermektedir. XLA dan farklı olarak cinsiyet dağılımı kız ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir. Tahmini prevalansı 1:10000 – 1:50000 arasındadır(119-121). Başlangıç yaşı bebeklik döneminde de görülebilmekle beraber geçtir. İki pik dönemi bulunmaktadır(122).

Çoğu hastanın tanımlanabilen bir moleküler tanısı yoktur. CVID otozomal dominant ve otozomal resesif geçişli genetik bozuklukları içeren primer immun yetmezliklerden biridir. Birçok olgu sporadik olmasına rağmen ailese vakalarda görülebilmektedir. Bazı hastalarda IgA eksikliğinin ilerleyen süreçte CVID tablosuna dönüştüğü görülmüştür(123).

Genetik mutasyonlar, yaygın değişken immun yetmezlik olgularının %10'undan azını oluşturmaktadır. ICOS (indüklenebilir ko-stimülatör) yetersizliği(124, 125). SH2DIA (X' bağlı lenfoproliferatif hastalıklar, CD19(125, 126). CD21, CD81, TNF reseptör ailesinden olan transmembran aktivatör ve kalsiyum modülatör ve siklofilin ligand interaktör (TACI) ve B hücre aktive edici faktör (BAFF) genlerindeki mutasyonlar örnek verilebilir(127). Birçok vakada normal B hücre seviyeleri bulunmakla birlikte plazma hücrelerine farklılaşmada bozukluklar oluşmaktadır. T hücre sayısı ve fonksiyonları oldukça değişkendir. Hastalar CD27+ bellek B hücrelerinin seviyesine göre gruplara ayrıldığında düşük seviyede olanlarda kliniği daha ciddi olduğu görülmüştür(128, 129).

Yaygın değişken immun yetmezlik serum IgG düzeyleri 500mg/dl'nin (sıklıkla <300mg/dl) altında olup bereberinde IgA düzeyleri 10 mg/dl'nin altında ve/veya IgM seviyelerinde düşüklük ile karakterize olduğu bir hastalıktır. ESID tanı kriterlerine göre; serum IgA, IgG, IgM seviyelerinden en az bir veya ikisinin yaşa göre normal değerlerin 2SD'nin altında olması, ABO kan grubu antijenlerine karşı IgM yapısındaki izohemaglutininlerin yokluğu, tetanoz ve difteri gibi protein antijenlere, pnömoklar gibi polisakkarit antijenlere antikor antikor yanıtının olmaması, diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesi şeklinde tanımlanmıştır(130). T hücre sayısı düşük veya lenfosit proliferasyonunda bozukluk olabilir. Artmış CD4 T hücre ve/veya azalmış CD4 T hücre sayıları nedeni ile

CD4/CD8 oranı birin altında görülmektedir. CD8 T hücrelerinin genellikle splenomegalisi ve bronşektazisi olan hastalarda artış gösterdiği görülmüştür.

Hastaların kliniğinde semptomların sıklıkla pubertedan sonra başladığı görülmekle birlikte daha erken yaşlarda da semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Tanı almadan önce tekrarlayan sinoplulmoner enfeksiyon hastalıkları ile karşılaşmaktadır. CVID hastaları çoğu kez otoantikör oluşumuna ve normal boyutlarda veya artmış boyutlarda tonsillere sahiptir. Hastaların %25 kadarında fizik muayenede splenomegali mevcuttur. Hastaların akciğerlerinde sarkoidoz ve tüberküloz ile karışabilen granülamatöz lezyonlar ile karşılaşılabilir. Lenfositik intertisyel pnömoni tablosu ile sık karşılaşmaktadır. Granülamatöz akciğer hastalıkları ve LİP hastalığı hastalarda kötü prognoz ve lenfoproliferatif hastalık riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir(131). Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları bronşektaziye neden olabilirken canlı polio virüs aşısı paralizi ile sonuçlanabilir. Kapsüllü bakterilerle sepsis ve menenjit genel poulasyona göre daha sık karşılaşmaktadır. İntestinal hiperplazinin eşlik ettiği veya etmediği sprue benzeri sendrom, diyare, malabsorbsiyon(132). Kilo kaybı ile seyreden enteropatiler ile karşımıza çıkabilirler. Ülseratif kolit, Chron hastalığı, ülseratif proktit, Helicobacter pylori'nin neden olduğu gastrit, Hepatit B ve C enfeksiyonları, primer biliyer siroz gibi hastalıklar ile birliktelik görülebilmektedir. Hastaların tanı esnasında veya takip sürecinde otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, pernisiyöz anemi, alopesi areata, psöiazis, parotidis, romatoid artirit gibi otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilmektedir(133). Lenfomalar başta olmakla birlikte kansere yatkınlıkları artmıştır. Daha çok ekstra nodal ve B hücreli lenfomalar görülmektedir.

Tedavide 3 haftada bir 400-600 mg/kg immunglobulin replasman tedavisi kullanılmaktadır. Akciğer enfeksiyonlarında istenen serum IgG düzeyi ortalama 700-800 mg/dl dir(134). Yine ağır solunum sistemi enfeksiyonlarında kliniğin bronşektaziye doğru ilerlemesini önlemek amaçlı yüksek dozda IVIG tedavisi denenmektedir. Immuglobulinlerin endoen üretimi ve katabolizmasının olgular arasındaki farklılığı nedenei ile IgG düzeyleri tedavi sürecinde takip edilmelidir. Otoimmün bozukluk eşlik eden hasta gruplarında ve lenfositik intertisyen pnömonisi olan hastalarda ve granülamatöz lezyonları bulunan hastalarda steroid tedavisi kullanılabilmekle beraber oluşabilecek yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Azitromisin, amoksisilin, trimetoprim sülfametaksazol profilakside kullanılan seçeneklerdir.

### **2.6.5.Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi**

Intrauterin enfeksiyonlar gibi etkenler ile fetüs yeterince uyarıldığı takdirde, gebeliğin 20.haftasında IgM ve IgG üretebildiği belirtilir, ancak normal koşullarda yenidoğan IgG seviyeleri transplasental yol ile anneden geçen IgG'nin bir ölçüsü olarak kabul edilir. İlk üç ay içerisinde önemli düzeyde bir antikor üretimi başlamaz. Yenidoğan döneminde yüksek IgA ve IgM seviyeleri intrauterin veya perinatal bir enfeksiyonun belirtileri olabilir. Anneden geçen antikorların yarı ömrü yaklaşık bir ay gibi bir süre olması dolayısı ile yaşamın 4 ve 9.ayları arasında değişken ve fizyolojik bir hipogamaglobulinemi görülebilmektedir. Bu döneme fizyolojik hipogamaglobulinemi dönemi denir(135). Bazı bebeklerde ise immunglobulin seviyelerindeki düşüklük 18 ile 36 aya kadar sürebilmektedir. Bu duruma da süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi(SÇGH) adı verilmektedir(136). Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinde, imunglobulin seviyeleri 6 aylıkken en alt seviyelere düşer ve 200 mg/dl'nin altına inebilir. İmmunglobulin seviyeleri hayatını ilk yolu boyunca düşebilir, yaşa göre normal düzeylere sıklıkla 2-4 yaş civarında ulaşılır. Etkilenen hastaların bir kısmı asemptomatik olurken, hipogamaglobulinemi belirginse ve beklenenden uzun sürüyorsa, tekrarlayan viral ve piyogenik enfeksiyonlar oluşabilir. En sık karşılaşılan etkenler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Staphylococcus aureus'dur. SÇGH tanısı B ve T hücrelerinin normal sayıda olması ve difteri/tetanoz toksoidleri gibi protein antijenlerine karşı normal antikor yanıtı varlığı ile desteklenmektedir. Patogenezi tam olarak belli olmasada immunglobulinlerin normal olgunlaşma sürecinde gecikme olduğu belirtilmektedir(135). Immunglobulin seviyeleri genellikle 36 aya kadar kendiliğinden düzelmeye göstermesine rağmen, 8 yaşlarına kadar düzelmeye göstermeyen hastalar da saptanmıştır. Bir kısım hastada da değerlerde düzelmeye olmayıp yaygın değişken immün yetmezlik tablosuna sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle hastaların mutlaka düzenli aralıklarla kontrollere çağrılması önerilmektedir(137).

### **2.6.6.IgG Alt Grup Eksiklikleri**

Bazı hasta gruplarında normal veya artmış serum IgG konsantrasyonlarına rağmen 4 IgG alt tipinden bir veya daha fazlasında yaşa ve topluma göre normal değerlerin 2SD altında eksiklikler bulunması olarak tanımlanmaktadır(138). Bazı hastalarda IgA eksikliğinin yanında IgG2 eksikliğinin de olduğu gözlenmiştir. Bir diğer birliktelik de CVID ve IgG2 eksikliği olan hastalar arasındadır. Bu durum IgG alt tiplerindeki eksikliğin daha genel bir immün yetmezlik hastalığının bulgusu olabileceğinin göstergesidir. IgG alt grup eksikliklerinde genellikle pnömokoklar, H.influenza, menengokoklar ve grup B streptokoklar gibi polisakkarit kapsüllü bakterilerle oluşan tekrarlayan enfeksiyonlar sık görülmektedir. Bu hastalıklar sıklıkla pnömon, sinüzit, bronşit, bronşektazi, otit, mastoidit, astım gibi solunum yolu problemi olanlardır. Sık tekrarlayan enfeksiyon hastalarının değerlendirilmesinde immunglobin alt gruplarının değerlendirilmesi maddi yönden uygun değildir. Polisakkarid antijenlere karşı üretilen antikorların büyük kısmı IgG2 yapısındadır. Çocuklarda en yaygın alt grup eksikliği IgG2 olmasına rağmen normal IgG2 seviyelerine sahip hastalarda bile antipolisakkarid antikorların eksikliğinin olması protein ve polisakkarid gibi özgül antijenlere antikor gelişim kapasitesinin değerlendirilmesinin daha uygun olacağını ortaya koymaktadır(139). Tekrarlayan enfeksiyonlarda asemptomatik olup geniş bir antijen dizinine karşı antikor eksikliği olmadıkça IVIG tedavisinin gerekmediği belirlenmiştir.

### **2.6.7.Hiper IgM Sendromları**

Hiper IgM sendromları B hücrelerinin IgM'den IgA, IgG ve IgE'ye sınıf değişimi yapamamasından ve hafıza cevaplarının olamamasından kaynaklanır. Sınıf değiştirme başarısızlığı tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilmektedir(140). Immunglobulinlerin izotip dönüşümü (CSR: class switch recombination) ve somatik hipermutasyon evrelerinde bozukluklar bulunmaktadır. Bu hastalıkta tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar ve lenfoproliferatif bozukluklar sık görülmektedir(141, 142).

Etkilenen hastaların serum IgM düzeyleri normal veya artmış görülmekle birlikte IgA, IgG ve IgE seviyelerinde düşüklük görülmektedir. İzotip dönüşümü B hücrelerinin immunglobulin fonksiyonunu değiştirirken antijen spesifitesinin korunması devam eder. CD4 t hücreleri üzerinde bulunan C40 ligand ile B hücre üzerindeki CD 40 arasında etkileşim sitokinlerin aracılığı ile yönetilir. Nükleer faktör

$\kappa\beta$  ( NF- $\kappa\beta$  ) ve sınıf dönüşümü için gerekli iki enzim olan aktivasyonla indüklenen (AID) ve urasil-DNA glikozilaz(UNG) dâhil pek çok sinyal molekülünü ve transkripsiyon faktörünü CD40 yoluyla oluşan sinyal iletimi aktive eder. AID ve UNG eksikliği T hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olmaksızın immunglobulin izotip dönüşümünde bozulma ile prezente olur. Hiperimmunglobulin M sendromunun bu tipleri antikör eksikliği olarak sınıflandırılmaktadır.

Hiperimmunglobulin M sendromu olan hastaların büyük çoğunluğunda sinopulmoner enfeksiyonlara karşı yatkınlık artmışken, CD40 ligand ve CD40 bozukluğu olan hastalarda *P.jirovecii* (carinii) ve *cyriptosporidium parvum* gibi fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık bulunmaktadır. B hücre ve diğer antijen sunan hücrelerin üzerindeki CD40 yoluyla sinyal iletimi T hücre farklılaşmasının desteklenmesi ve hücre aracılı immun cevabın aktive edilmesi için önemli olan ko-stimülatör moleküllerin 'up regülasyonunu'(yüzeyde antijen artışı) sağlar. Hiperimmunglobulin M fenotipi aynı zamanda Nükleer faktör  $\kappa\beta$  esansiyel modülatörünü (NEMO) kodlayan gendeki bozukluk sonucu ortaya çıkan ektodermal displazi ilişkili X'e bağlı bozuklukta da görülür. Nükleer faktör  $\kappa\beta$  sinyali hem doğal hemde adaptif bağışıklıkta önemli olduğu için NEMO bozukluğu olan hastalarda çoğunlukla menenjit ve atipik mikobakterilerle enfeksiyonlar olmak üzere geniş eşitlikte enfeksiyöz organizmalara duyarlılık söz konusudur.

Hiperimmunglobulin M sendromunun tanısını koyulurken in vitro fonksiyone CD40 ligand molekülünün akım sitometrik olarak saptanamaması ve moleküler defektler ile ilgili mutasyon analizi çalışmalarından faydalanılmaktadır. Kadın cinsiyeti, CD40 ligand ekspresyonunun normal olması gibi durumlarda otozomal resesif kalıtım ihtimali akılda bulundurulmalıdır(143). Ayırıcı tanıda ataksi talenjiektazi (ATM geninin CSR de fonksiyonu bulunmaktadır.), MHC sınıf 2 eksiklikleri (CD40L düşüktür.), konjenital rubella sendromu (CD40 düşüktür) ve mirosefali mental retardasyonların eşlik ettiği sendromlar düşünülmelidir(144).

Moleküler bozukluklara bağlı 6 tip Hiperimmunglobulin M sendromu tanımlanmıştır. Tip 1, aktive edici T yardımcı hücrelerde eksprese edilen CD40 ligandı (CD154, CD40L) kodlayan gendeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlar sonrasında B hücrelerine T hücre sinyallerinde bozukluklar sonucu CSR ler yapılamaz(141). HIGM sendromlu hastaların büyük



çoğunluğunu oluşturmaktadırlar. X kromozomuna bağlı kalıtım mevcut olmakla birlikte erkekleri etkileyen bir sendromdur. Klinik fenotipte yaygın olarak IgG ve IgA eksiklikleri görülür. B hücrelerinin aktivasyon kaybı yaşaması nedeni ile lenf nodu biyopsilerinde germinal merkezin az geliştiği saptanmıştır. CD27+ hafıza B hücrelerinin seviyesi çok düşük saptanır veya hiç yoktur(145). Antijene spesifik T hücre yanıtı azalmıştır. Bu tip hastalık grubunda otoimmün hastalıklar, otoimmün hemolitik anemi, seronegatif artirit, inflamatuvar barsak hastalıkları, trombositopeniler sık görülmektedir. Fırsatçı enfeksiyonların sık görüldüğü bildirilmiştir(146). Safra yollarında bozukluklar, maligniteler ve nöroendokrin tümörler yine Tip 1 HIGM de bildirilmiştir(147).

Tip 2 de aktivasyonla uyarılan sitidin deaminaz(AICDA) genindeki mutasyonlar ile otozomal resesif kalıtım bir kalıtım bulunmaktadır. Bu hastalardaki bozukluk B hücrelerindedir. T hücre immün yanıt sıklıkla bozulmamıştır. Hafif klinik bulgularla seyreden fırsatçı enfeksiyonların eşlik etmediği birçok hastada hayatın ileriki dönemlerine kadar immün yetmezlik tanımlanmamıştır(148). Klinikte bu hastalarda germinal merkez hipertrofisi ve lenfoid hiperplazilere bağlı büyümüş tonsiller ve servikal lenf nodları ile karşılaşmaktadır. Hastaların bir kısmında hepatosplenomegali gözlenmiştir. Artirit, hepatit gibi hastalıklarında eşlik edebildiği gösterilmiştir. Laboratuvar incelemelerinde IgG immün yanıtı saptanamazken izohemaglutinin ve antipolisakkarit IgM saptanabilmektedir.

Tip 3 de CD40 genindeki mutasyona bağlı B hücre yüzeylerinde CD40 ekspresyon edilememesi söz konusu olan otozomal resesif bir kalıtım mevcuttur. Bu hastalık grubunda büyüme gelişme geriliği ve fırsatçı enfeksiyonlar ile sık karşılaşmaktadır (149).

Tip 4 HIGM, Tip 2'ye benzemekle birlikte neden olan mutasyon tam olarak tanımlanmamıştır. CD40, CD40L, AID, UNG, NEMO'daki genetik defektleri taşımazlar. Tip 4 Hiperimmünglobulin M sendromu geçiren hastalarda genellikle lenfoid hiperplaziler bulunur fakat germinal merkezleri yoktur. Bu hastaların hepsinde SHM normalken class switch rekombinasyon bozulmuştur.

Tip 5 HIGM hastalığındaki mekanizma ise urasil DNA glikozilasyon geninde meydana gelen bozukluklardır. Enzimin katalitik bölgesinde mutasyon saptanmıştır. Bu hastalarda Ig A ve IgG seviyelerinde belirgin düşüklük saptanmıştır. Tip 5 HIGM

sendromu bulunan hastalar Tip 2 ye benzer klinik özelliklere sahiptirler ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, lenfoid hiperplazilere artmış duyarlılıkları bulunmaktadır (150). Bu hastalarda semptomlar ileri yaşlarda başlar. Otoimmün bulgular görülebilmekle beraber malignite bulgularına rastlanmamıştır.

Tip 6 HIGM; Nükleer faktör kappa B esansiyel modülatör genindeki mutasyona bağlı X'e bağlı Hiper IgM sendromu olarak bilinir ve çoğunlukla anhidrotik ektodermal displazi, anormal diş, saç ve ter bezi ile ilişkili immün yetersizlikle karakterizedir(151). X kromozmunun 28q pozisyonundaki NF-  $\kappa$ B'nin transkripsiyon faktörünün aktivasyonu için gerekli düzenleyici protein olan NEMO'yu kodlayan İKKB geninin yanlış anlamlı(missen) mutasyonu bu hastalığa neden olmaktadır. NEMO geninin C terminalindeki mutasyonlar sonucu osteopetrozis ve lenfödem gibi fenotipler ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık grubunda erkeklerde embriyonel dönemde ölümler bildirilmiştir(152). Chron benzeri inflamatuvar barsak hastalıkları ve kadınlarda inkontinensia pigmenti diğer karşılaşılan hastalıklardır.

Tedavisinde IVIG preparatlarının 3-4 haftada bir kullanması önerilmektedir. Nötropeni tablosu olan hasta gruplarında uzun süreli olmamakla birlikte granülosit koloni stimulan faktör(G-CSF) tedavisi uygulanabilmektedir. Bu hastalık grubunda karaciğer hastalıkları ile karşılaşılması nedeni ile karaciğer ve safra yolu fonksiyonlarını gösteren laboratuvar tetkikleri belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Kök hücre ve kor kanın ile yapılan nakillerle hastalarda kür sağlandığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Daha çok Tip 1 hiperimmunglobulin M sendromu geçiren hastalarda kemik iliği nakli uygulanması gerekmekte olduğu görülmüştür. Hastalığın önlenmesinde içme sularının kaynatılmasına dikkat edilmelidir. Cryptosporidii ile kontaminasyon azaltılmalıdır. Canlı virüs aşılı önerilmemektedir. Hiperimmunglobulin M sendromu olan hastaların erken teşhisi ve tedavisi ile astım, kronik sinüzit ve bronşektazi gibi hastalıklara yakalanma sıklıkları azalmaktadır.

## **2.7.Sekonder Bağışık Yetmezlikleri**

Birçok hastalık konağın savunma sisteminde bozukluklara yol açarak immün sistemde geçici veya kalıcı sekonder bağışık yetmezliklerine yol açabilmektedir(153). Lösemilerde miyelomlarda ve makroglobulinemilerde kemik iliğinin infiltre olması sonucu normal fonksiyonları bozulur(154). Agranülositoz, aplastik anemi gibi hastalıklarda kan hücrelerinin yapımının eksikliği konak

savunmasının bozulmasına neden olur(155). Lenfomalarda lenfosit fonksiyonlarında bozulma, kemotaktik bozukluklar gibi durumlarla karşılaşılır(155). Orak hücreli anemili veya splenektomi yapılmış hastaların takibinde dalağın savunma görevi ortadan kaldığı için yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarla karşılaşmaktadır. Enflamatuvar barsak hastalıkları, intestinal lenfanjiyektazi, çölyak ve nefrotik sendrom gibi protein kaybettiren hastalıklarda hipogamaglobulinemiler görülebilmektedir. Bu hastalıklardan sadece nefrotik sendromda enfeksiyonlara duyarlılık gözlenmiştir. Malnütrisyon, hücrel immun yanıtların bozulmasına yol açan etyolojik nedenler arasındadır. Komplemanların karaciğerde yapılıyor olması karaciğer hastalıklarında kompleman eksikliklerine zemin oluşturmaktadır. Diyabetik ve bazı üremik hastaların kemotaksis, fagositoz ve nötrofi bakterisidal aktivitelerinde bozukluklar olduğu saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar hücrel immunitenin ilerleyen yaşta da etkilendiğini göstermiştir(156). Yanıklar ve immunsupresif tedaviler sekonder immun yetmezliklerin etyolojileri arasındadır. Yanıklı vakalarda septisemi tabloları ile sıkça karşılaşmaktadır. Yanık vakalarında serum immunglobulin ve kompleman seviyelerinde azalma, deri bütünlüğünün kaybolması, fagositoz bozukluklarının oluşması immun yetmezliğe zemin hazırlamaktadır. Viral enfeksiyona bağlı olarak AIDS gibi hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bu gibi sekonder immun yetmezlikler ölümle sonuçlanabilmektedir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak planlanmış, 2011-2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle bakılan serum immunglobülinlerden IgA düzeyi yaşına göre normal seviyenin altında saptanan 234 hastanın dahil edilmesi ile yapılmıştır. Hastalar hastane kayıt sisteminden tarandı. Hastane kayıt sisteminden alınan bilgilerle ailelere telefon aracılığıyla ulaşıldı. Hastaların anne veya babalarından telefon görüşmesi sırasında çocuklarının IgA seviyelerinin düşük olduğu ve başka hastalıklar ile ilişkisinin olabileceğine dair çalışma yapıldığı yönünde bilgilendirme yapıldı ve anket yapılması için izin alındı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 16.10.2018 tarihli 16 dosya

numarası ile etik kurul onayı alındı. Hastane kayıt sisteminden bilgilerin alınması için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi başhekimliğinden gerekli izin alındı. Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı tarafından IgA eksikliği/düşüklüğü saptanmış hastalar çalışmaya dâhil edildi. Labaratuvar değerlerine ulaşıp, takip bilgilerine telefon ile ulaşılamayan hastalar dâhil edilmedi. Hastaların başvuru yaşı, başvuru şikâyeti, antibiyotik kullanım sıklığı, başvuru anı ve şimdiki vücut ağırlıkları, doğum şekli, doğum haftası, anne ve baba arasında akrabalık, kardeş ölüm öyküsü, anne sütü alım öyküsü, okula başlama yaşları, ailede ve soygeçmişinde immun yetmezlik hikâyesi, immun yetmezlik tanısı, annenin gebelikte geçirdiği hastalıklar, annenin gebelikte ve emzirme döneminde kullandığı ilaçlar, bitkisel veya bağışıklık sistemi kuvvetlendirici alternatif ilaç kullanım hikâyesi, alerjik duyarlılık öyküsü, hastanede yatış öyküsü, eşlik eden diğer hastalıklar, çölyak hastalığı, lenfoproliferatif hastalık, otoimmun hastalık, atopik dermatit öyküsü, IVIG tedavisi alma öyküsü, immunglobulin ve lenfosit alt grubu düzeyleri incelendi. Hastalardan mor kapaklı K EDTA'lı tüpe ve sarı kapaklı tüplere kan örnekleri alındı. İmmunglobulin düzeyleri için kan örnekleri 3000 g'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Nefelometrik immun ölçüm yöntemi ile NFL BN-(Dade. Behring, Siemens) çalışıldı. Lenfosit alt grupları ise lazer optik yöntemi ile LH 750 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) analizöründe çalışıldı. IgA düzeyleri 7mg/dl veya 0.7g/L'nin altında olması 'Selektif IgA eksikliği', IgA düzeyleri 7mg/dl veya 0.7g/L'nin üstünde olup ek olarak yaşa göre normal değerlerin -2SD'nin altında olması 'IgA düşüklüğü' olarak tanımlandı. Çalışmadaki bulgular IgA düşüklüğü olanlar ve Selektif IgA eksikliği olanlar şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldı. IgA düşüklüğü olan hasta sayısı içine Selektif IgA eksikliği olanlar dahil edilmedi. Serum Immunglobin E düzeylerinin yaşa göre +2SD'nin üzerinde olması Total IgE yüksekliği, Immunglobulin G ve lenfosit alt grupları ölçümlerinin yaşa ve topluma göre normal değerlerin -2SD'nin altında olması 'immunglobulin alt grup eksikliği ve lenfosit alt grup eksikliği' olarak tanımlandı.

## İSTATİKSEL YÖNTEM

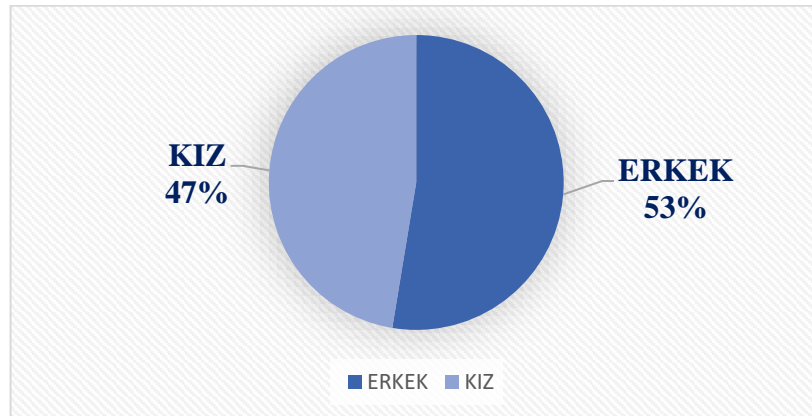
Verilerin analizi IBM SPSS 21 programı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ait değerler ortalama±standart sapma ya da medyan olarak, nitel değişkenlere ait

değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan iki grup karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arası ilişki ise Ki kare analizleri ile incelendi. Analiz sonucu  $P<0.05$  olarak elde edilen durumlar anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

##### Cinsiyet dağılımı ve başvuru yaşı

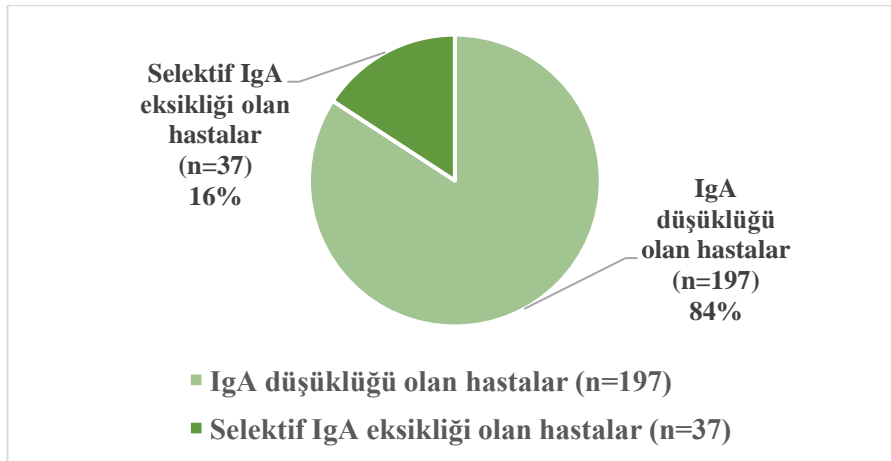
Çalışmaya 123(%52.6)'ü erkek, 111(%47.4)'i kız hasta olmak üzere toplam 234 hasta dâhil edildi (Şekil 4.). Hastaların başvuru anındaki yaşlarına bakıldığı zaman yaşça en küçük hasta 1 aylık, en büyük hasta 16 yaşında idi.



Şekil 4. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı.

### Tanı grupları

IgA düzeyi 7mg/dl'nin altında olan hastalar Selektif IgA eksikliği olarak adlandırıldı. IgA düzeyleri 7 mg/dl'nin üzerinde olup yaşa göre normal değerlerin - 2SD'nin altında olan hastalar IgA düşüklüğü olarak adlandırıldı. Bu bilgiler ışığında çalışmaya katılan 234 hastanın 37(%15.8)'si selektif IgA eksikliği, 197(%84.2)'si IgA düşüklüğü olarak değerlendirildi (**Şekil 5.**). Selektif IgA eksikliği olan hastaların 22(%59.5)'i erkek, 15(%40.5)'i kız hasta idi. IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastaların 101(%51.3)'i erkek, 96(%48.7)'sı kız hasta olarak saptandı. Her iki hastalık grubunun erkeklerde görülme sıklığı daha fazla olduğu tespit edildi.

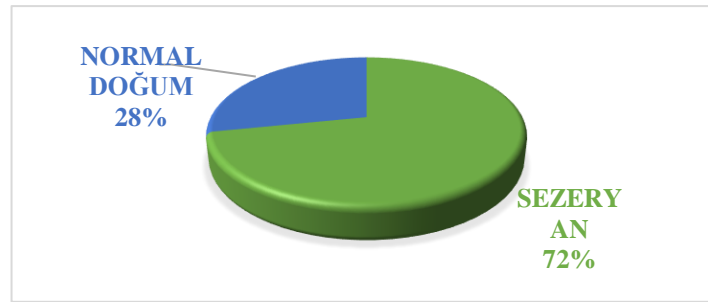


Şekil 5. Çalışmaya katılan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı.

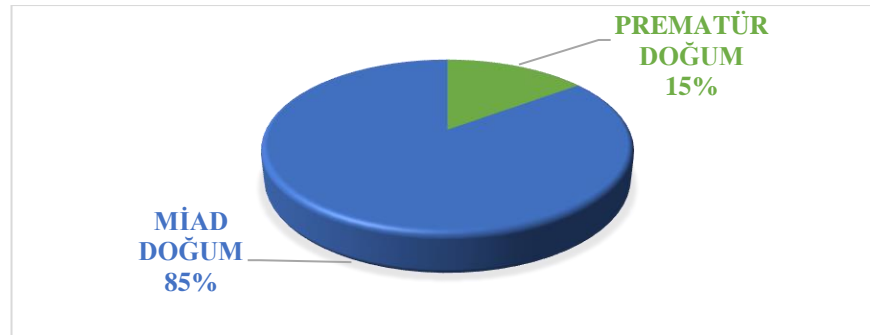
### Doğum haftası ve doğum şekli

Hastaların 168(%71.8)'inde sezeryan, 66(%28.2)'sında normal doğum öyküsü mevcuttu (**Şekil 6.**). Doğum haftaları; 41-42 hafta 8(%3.4), 40-41 hafta 18(%7.7), 39-40 hafta 19(%8.1), 38-39 hafta 60(%25.6), 37-38 hafta 66(%28.2), 36-37 hafta 28(%12.0), 35-36 hafta 9(%3.8), 34-35 hafta 5(%2.1), 33-34 hafta 5(%2.1), 32-33 hafta 6(%2.6), 31-32 hafta 2(%0.9), 30-31 hafta 2(%0.9), 29-30 hafta 2(%0.9), 28-29 hafta 1(%4), <28 hafta 3(%1.3) hasta şeklindeydi. Bu verilere göre çalışmadaki hastaların 35(%14.9)'inde prematüre, 199(%85.1)'unda miad doğum

öyküsü mevcut olduğu belirlendi (Şekil 7.). Hastalar doğum şekli açısından değerlendirildi. Çalışmadaki 234 hastanın 168(%71.8)'inin sezeryan, 66(%28.2)'sının normal spontan vajinal yol ile doğum öyküsü mevcut idi. Selektif IgA eksikliği olanlar ve IgA düşüklüğü olarak değerlendirilenlerde sezeryan doğum öyküsü daha fazla olmakla birlikte, hastaların doğum şekli ile her iki hastalık grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0.222$ ).



Şekil 6. Çalışmaya katılan hastaların doğum şekline göre dağılımı.



Şekil 7. Çalışmaya katılan hastaların doğum haftasına göre dağılımı.

### Doğum ağırlıkları

Doğum ağırlıkları öyküsüne göre bakıldığı zaman; 1000 gramın altında 3(%1.3) hasta, 1000-1500 gram 6(%2.6) hasta, 1500-2000 gram 13(%5.6) hasta, 2000-2500 gram 25(%10.7), 2500-3000 gram 65(%27.8) hasta, 3000-3500 gram 71(%30.3) hasta, 3500-4000 gram 47(%20.1) hasta, 4000 gramın üzerinde 4(%1.7) hasta tespit edildi.

### Başvuru anındaki vücut ağırlıkları

Hastaların başvuru anındaki vücut ağırlıkları incelendiğinde en düşük 3520 gram, en yüksek 96 kg saptandı. Başvuru anındaki vücut ağırlıkları persantilleri; <3p 15(%6,4) hasta, 3-10p 19(%8,1) hasta, 10-25p 48(%20,5) hasta, 25-50p 49(%20,9) hasta, 50-75p 58(%24,8) hasta, 75-90p 29(%12,4) hasta, 90-97p 10(%4,3) hasta, >97p 6(%2,6) hasta şeklinde dağılmakta olduğu belirlendi. IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen 197 hastanın başvuru anı tartı persantillerine bakıldığı zaman; 9(%4,6)'u <3p, 17(%8,6)'si 3-10p, 40(%20,3)'ı 10-25p, 43(%21,8)'ü 25-50p, 52(%26,4)'si 50-75p, 26(%13,2)'sı 75-90p, 6(%3)'sı 90-97p, 4(%2)'ü >97p olarak tespit edilmiştir. Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastanın başvuru anı tartı persantillerine bakıldığı zaman; 6(%16,2)'sı <3p, 2(%5,4)'si 3-10p, 8(%21,6)'i 10-25p, 6(%16,2)'sı 25-50p, 6(%16,2)'sı 50-75p, 3(%8,1)'ü 75-90p, 4(%10,8)'ü 90-97p, 2(%5,4)'si >97p olarak tespit edilmiştir. Başvuru anı tartı persantilleri ile tanı gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması sonucunda her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.034). Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilenlerde; <3p ve 90-97p deki hasta sayısının IgA düşüklüğü olan grupta aynı persantillerdeki hasta sayısına göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

### **Şimdiki vücut ağırlıkları**

Hastaların şimdiki vücut ağırlıkları incelendiğinde en düşük 7 kg, en yüksek 100 kg saptandı. Şimdiki vücut ağırlıkları persantilleri; <3p 5(%2,1) hasta, 3-10p 8(%3,4) hasta, 10-25p 21(%9) hasta, 25-50p 52(%22,3) hasta, 50-75p 62(%26,6) hasta, 75-90p 56(%24) hasta, 90-97p 26(%11,2) hasta, >97p 3(%1,3) hasta şeklinde dağılmakta olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan 233 hastada (1 kişinin şimdiki tartı bilgisine ulaşılammıştır), IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen, çalışmaya dâhil edilen 196 hastanın şimdiki tartı persantillerine bakıldığı zaman; 2(%1)'si <3p, 8(%4,1)'i 3-10p, 18(%9,2)'i 10-25p, 46(%23,5)'sı 25-50p, 52(%26,5)'si 50-75p, 50(%25,5)'si 75-90p, 19(%9,7)'u 90-97p, 1(%0,5)'i >97p olarak tespit edilmiştir. Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastanın şimdiki tartı persantillerine bakıldığı zaman; 3(%8,1)'ü <3p, 0(%0)'ı 3-10p, 3(%8,1)'ü 10-25p, 6(%16,2)'sı 25-50p, 10(%27)'u 50-75p, 6(%16,2)'sı 75-90p, 7(%18,9)'si 90-97p, 2(%5,4)'si >97p olarak tespit edilmiştir. Şimdiki tartı persantilleri ile tanı gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması sonucunda her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.012). Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilenlerde; <3p ve >97p



deki hasta sayısının IgA düşüklüğü olan grupta aynı persantillerdeki hasta sayılarına göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

### **Okula başlama yaşları**

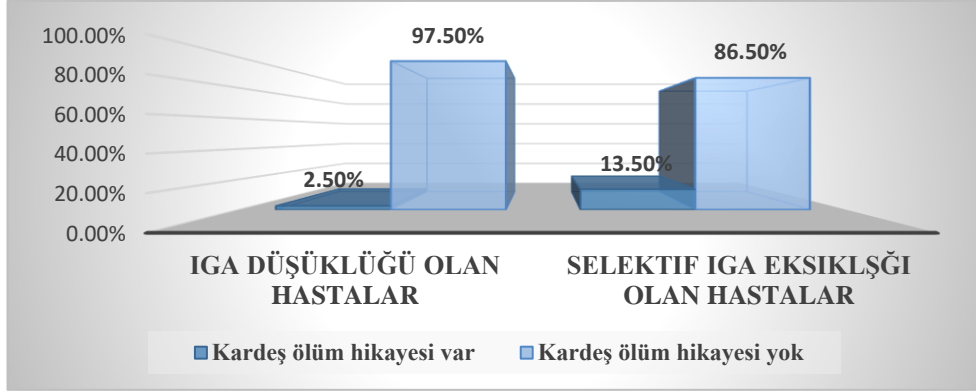
Hastaların okula başlama yaşları değerlendirildiğinde 30 hastanın 7 yaşında, 20 hastanın 8 yaşında, 12 hastanın 7.5 yaşında okula başladığı, 5-5,5-6-8,5 yaşlarında okula başlayan 1'er hasta olduğu öğrenildi.

### **Aile öyküsü, soygeçmiş, ebeveynlerde akrabalık durumu, annenin abortus öyküsü**

234 hastanında ailesinde immün yetmezlik öyküsü saptanmadı. Soygeçmişleri sorgulandığında, 13'ü IgA düşüklüğü, 4'ü Selektif IgA eksikliği olmak üzere toplam 17(çalışmadaki toplam hasta sayısının %7.3'ü) hastanın soygeçmişinde immün yetmezlik öyküsü tespit edildi. Bunlardan 11 hastanın anne tarafında, 6 hastanın baba tarafında immün yetmezlik hikâyesinin olduğu öğrenildi. 66(%28.2) hastanın anne ve babası arasında akrabalık ilişkisinin olduğu öğrenildi. Her iki hastalık grubunda, soygeçmişinde immün yetmezlik mevcudiyeti açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.32$ ). Çalışmaya dâhil edilen 234 hastanın 4(%1.7)'ünün annesinde abortus öyküsü mevcut idi. Annesinde abortus öyküsü olan 4 hastanın 2'si selektif IgA eksikliği, 2'si IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hasta grubunda idi. Annede abortus öyküsü ile her iki hastalık grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.119$ ).

### **Kardeş ölüm öyküsü**

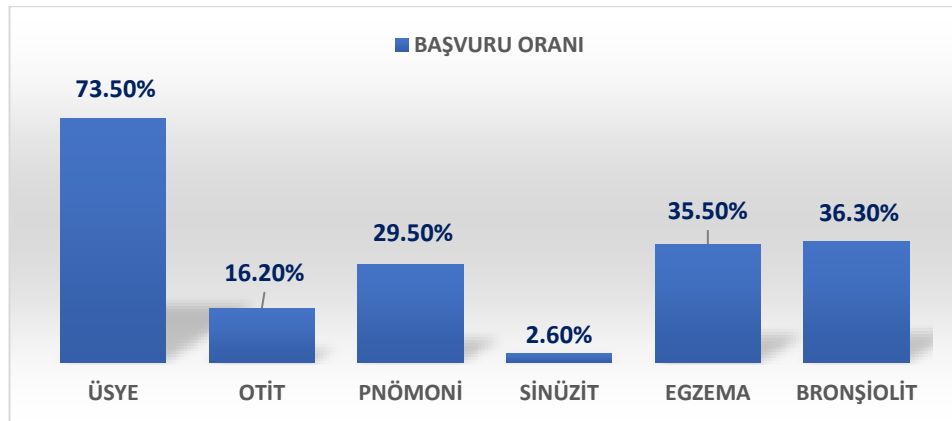
Çalışmaya katılan 234 hastanın 10(%4.3)'unda kardeş ölüm hikâyesinin mevcut olduğu öğrenildi. Bu 10 hastanın 7'si erkek, 3'ü kız idi. Kardeş ölüm hikâyesi ile hastaların cinsiyetleri arasında yapılan değerlendirmede anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $p=0.34$ ). Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastanın 5(%13.5)'inde, IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen 197 hastanın 5(%2.5)'inde kardeş ölüm öyküsü olduğu öğrenildi. İstatiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.011$ ). Selektif IgA eksikliği olan hastalarda kardeş ölüm hikâyesi oranının, daha yüksek olduğu saptandı (**Grafik 1.**).



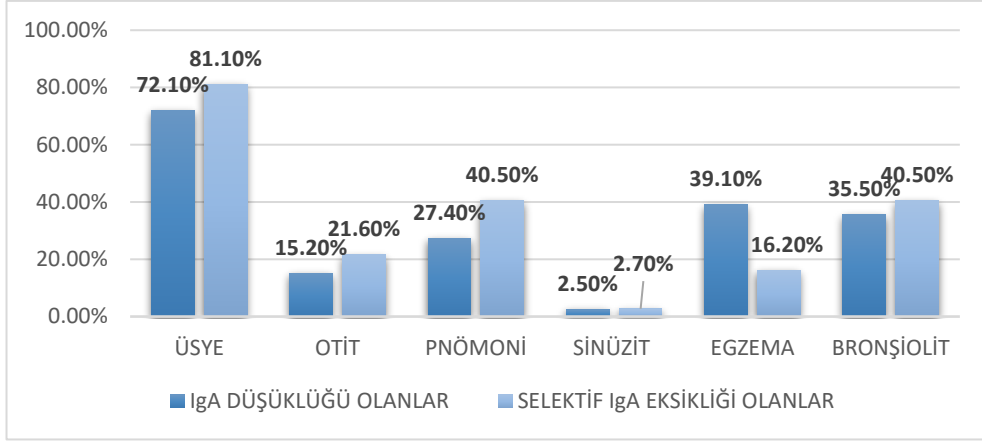
Grafik 1. Tanı grupları ile kardeş ölüm hikâyesi arasındaki ilişki.

### Başvuru şikâyetleri

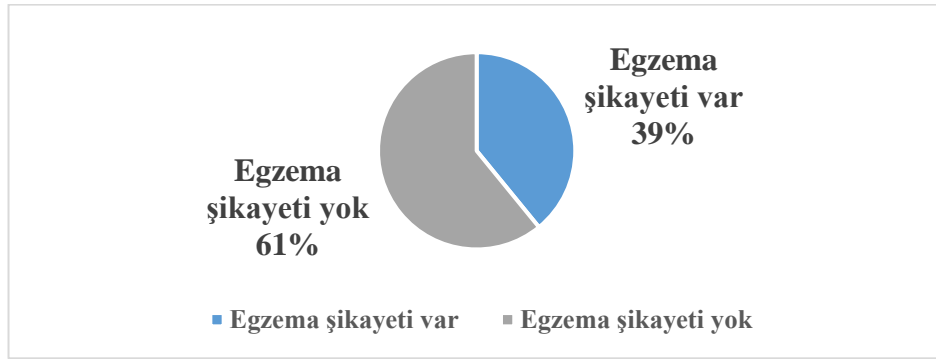
Hastaların kayıtlı olan ayrıca hasta yakınlarına ulaşılarak öğrenilen öyküleri ve sistemde kayıtlı olan başvuru anındaki fizik muayene bulguları birlikte değerlendirildiğinde, başvuru şikâyetleri üst solunum yolu enfeksiyonu(ÜSYE), otit, pnömoni, sinüzit, egzema, bronşiolit olarak gruplandırıldı. Hastaların başvuru anında 172(%73)'sinde ÜSYE, 38(%16,2)'inde otit, 69(%29.5)'unda pnömoni, 6(%2.6)'sında sinüzit, 83(%35.5)'ünde egzema, 85(%36,3)'inde bronşiolit olduğu belirlendi (**Grafik 2.**). Egzema şikâyeti ile başvuranlarda anlamlı fark tespit edilmiştir ( $P=0.013$ )(**Grafik 3.4.5.6**). IgA düşüklüğü olan tanı grubunda egzema şikâyetinin daha fazla olduğu saptandı.



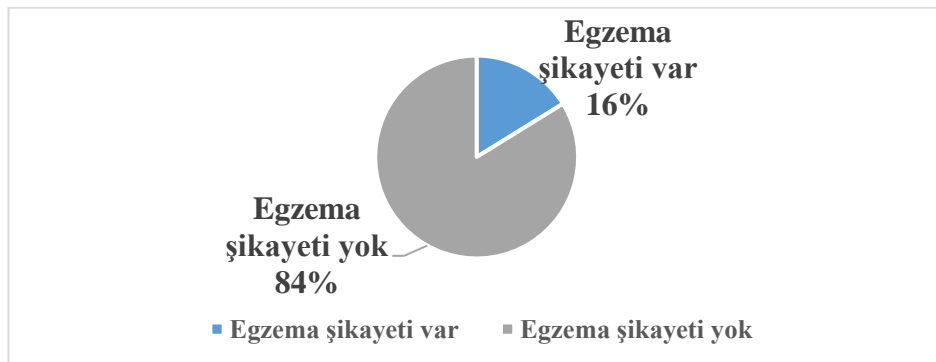
Grafik 2. Hastaneye başvuru şikâyetlerinin dağılımı.



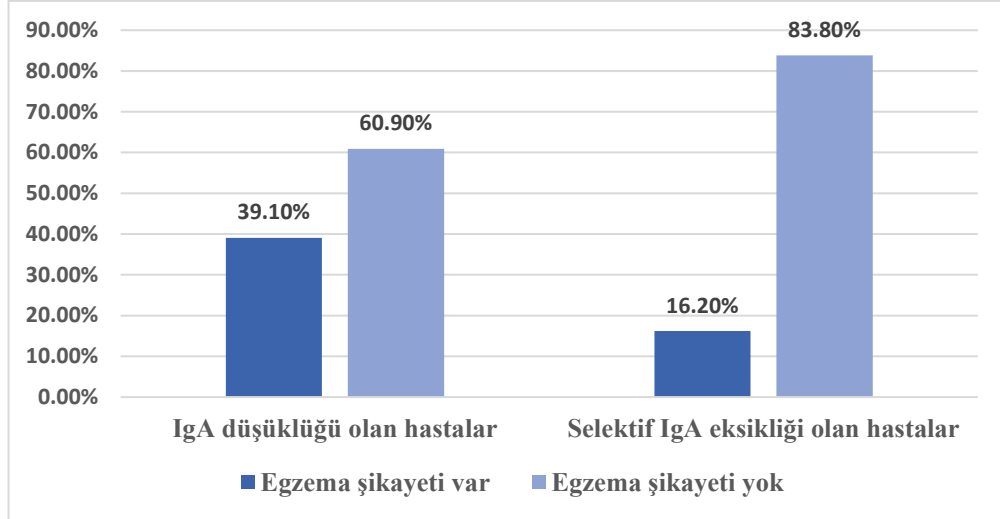
Grafik 3. Başvuru şikâyetleri ile tanı grupları arasındaki değerlendirme.



Grafik 4. IgA düşüklüğü olan grupta egzema şikâyeti olanların dağılımı



Grafik 5. Selektif IgA eksikliği olan grupta egzema şikâyeti olanların dağılımı.



Grafik 6. Tanı grupları ile egzema şikâyeti arasındaki ilişki.

### Eşlik eden diğer hastalıklar

Çalışmaya katılan hastalarda, takip edilen süreçte eşlik eden diğer hastalıklar incelendiğinde vücudun neredeyse tüm sistemleriyle ilgili hastalık öyküsü mevcut olduğu görüldü (**Tablo 3.**). Ağırlıklı eşlik eden hastalıkların astım ve alerjik rinit olduğu saptandı. Çalışmadaki hastalarda saptanmış olan bir antikor eksikliği tanısı bulunmamaktaydı. 10(%4.3) hastada lenfoproliferatif hastalık eşlik ettiği tespit edildi. 44(%18) hastada atopik dermatit öyküsü vardı. 13(%5.6) hastanın eşlik eden otoimmün bir hastalık tanısı olduğu saptandı. 7(%3) hastada çölyak hastalığı oldu saptandı. Bu hastalıkların dağılımını **Grafik 7'** de gösterilmiştir.

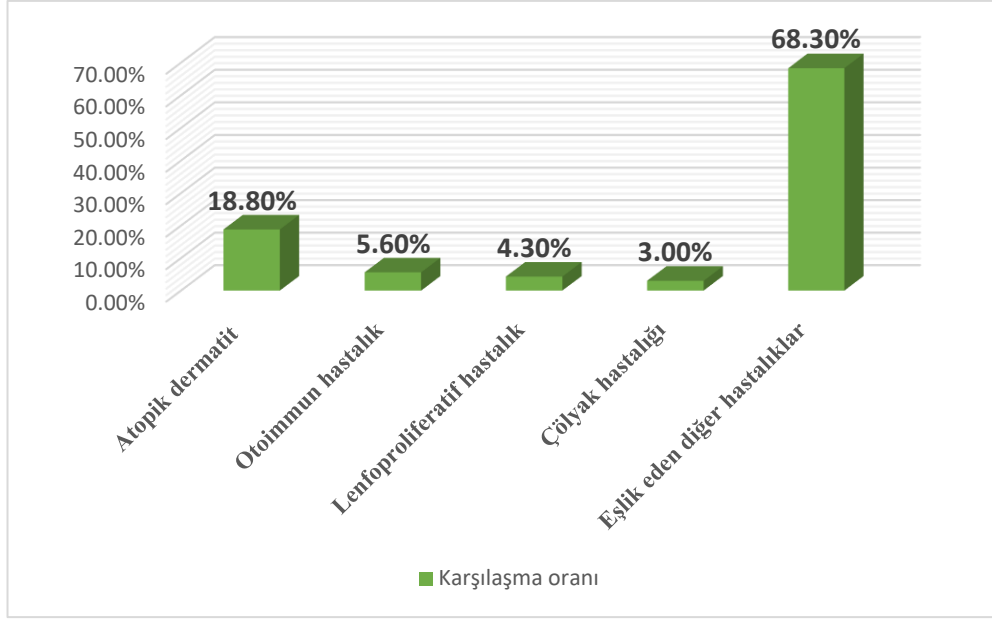
Tablo 3. Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden hastalıklar.

Hasta sayısı	Hasta sayısı
Astım	Serebral palsi
Allerjik rinit	DiGeorge sendromu
Nötropeni	Hidronefroz
Hipotiroidi	Diyabet
Anemi	Dravet sendromu
Epilepsi	Enürezis nokturna
PEM	Febril Konvülzyon
Boy kısalığı	GÖRH
Lösemi	Gricelli sendromu
Lenfoma	H sendromu

Hidrocefali	2	Hipereozinofili	2
HLH	1	Holoprozensefali	1
Akut karaciğer yetmezliği	1	Hordeleum	1
NMGG	2	HÜS	1
Konj.kalp hastalığı	6	KBY	1
Proteinüri	1	İnmemiş testis	1
Pubert prekoks	1	Portal ven trombozu	1
Obezite	2	Osteopetrozis	1
Biotinidaz eksikliği	1	Konj.Trombositopeni	1
BPD	1	Kronik GVHD	1
Hemanjiom	1	MDS	1
West sendromu	1	Pansitopeni	1
Laktoz intoleransı	1	Mastositoz	1
Ürtikerya pigmentosa	1	Menenjit	2
Mesane skuamöz metaplazi	1	Hepatosteatoz	1

Tablo 3(Devamı). Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden hastalıklar.

Polisitemi	1	İBH	1
Atrofik böbrek	1	PDA	1
İskelet displazisi	1	Özofajit	1
Miller Dicker sendromu	1	Mikrocefali	1
Nefrotik sendrom	1	PVL	1
Adrenal yetmezlik	1	Vokal kord paralizisi	1
Nijmegen breakage sendromu	1	Psöriyazis	1
Lennox gestout sendromu	1	Sistemik JİA	1
Otoimmün hepatit	1	Sistinozis	1
Spina bifida	1	Nörojenik mesane	1
Meningomiyelozel	1	Trombositoz	1
Glikojen depo hastalığı	1	Lizensefali	1



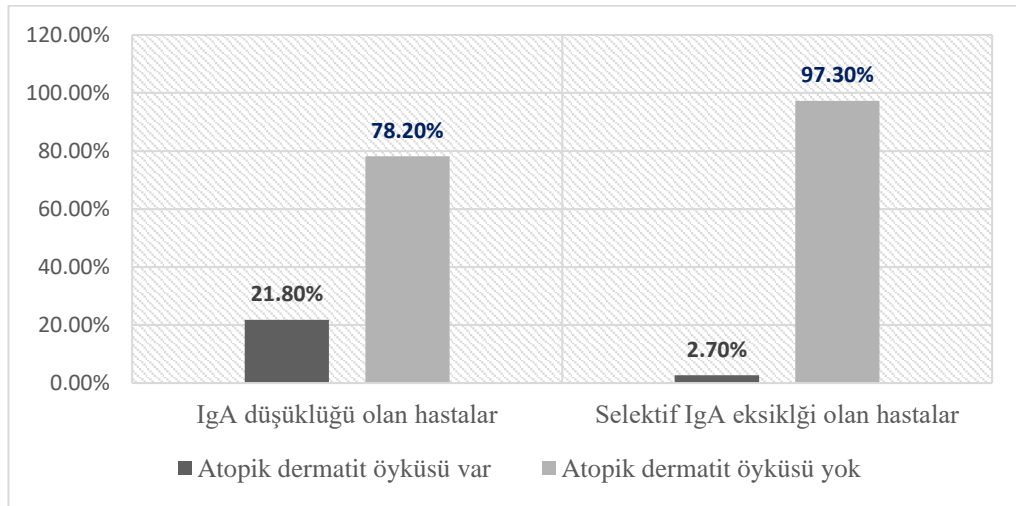
Grafik 7. Çalışmaya katılan hastalarda karşılaşılan hastalıklar.

Çölyak hastalığı saptanan hastaların 2(%1.6)'sı erkek, 5(%4.5)'i kız hasta idi. Kız ve erkek hastalar ile çölyak hastalığı mevcudiyeti açısından değerlendirmede oransal olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.261$ ). IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen 197 hastanın 6(%3)'sında, Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen hastaların 1(%2.7)'inde eşlik eden çölyak hastalığının olduğu saptandı. Her iki hastalık grubunda oransal olarak çölyak hastalığı eşlik etme mevcudiyeti açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=1.000$ ).

Lenfoproliferatif hastalık eşlik eden hastaların 7(%5.7)'si erkek, 3(%2.7)'si kız hasta idi. Hastaların cinsiyetleri ile eşlik eden lenfoproliferatif hastalık mevcudiyeti arasında oransal olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.34$ ). Çalışmaya alınan hastalarda; IgA eksikliği olan hastaların 7(%3.6)'sinde, Selektif IgA eksikliği olanların ise 3(%8.3)'ünde eşlik eden lenfoproliferatif hastalık olduğu tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı saptanmamasına rağmen Selektif IgA eksikliği olan hastalarda eşlik eden lenfoproliferatif hastalık oranının daha yüksek olduğu belirlendi ( $p=0.198$ ).

IgA düşüklüğü olan hastaların 43(%21.8)'ünde ve Selektif IgA eksikliği olan hastaların 1(%2.7)'inde olmak üzere toplam 44 hastada atopik dermatit öyküsü

saptandı. Hastaların takip süreçlerinde atopik dermatit öyküsünün olması ile her iki hastalık grubu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.012$ ). IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hasta grubunda atopik dermatit öyküsü oranını daha yüksek olduğu saptandı (**Grafik 8.**).



Grafik 8. Tanı grupları ile Atopik dermatit tanısı alan hastalar arasındaki ilişki.

IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen 197 hastanın 11(%5.6)'inde ve Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastanın 2(%5.4)'sinde olmak üzere toplam 13 hastada otoimmün bir hastalık eşlik ettiği saptandı. Her iki hastalık grubu ile otoimmün hastalık eşlik etme öyküsü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=1.000$ ).

### Hastane yatış öyküsü

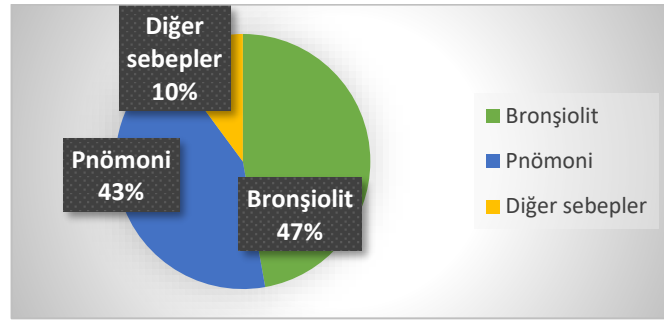
Hastaların 89(%38.0)'unda hastanede yatış öyküsü olduğu öğrenildi. Hastanede yatış sebepleri; bronşiolit, bronşit, gastroenterit, pnömoni, kusma, idrar yolu enfeksiyonu, konvülzyon, otoimmün hemolitik anemi, hemofagositik lenfositik lenfositosis, nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği, lösemi, abdominal cerrahi patolojiler, lenfadenopati, nötropeni olarak saptandı (**Tablo 4. Şekil 8.**).

Çalışmaya katılan 234 hastadan 89(%38)'unda hastanede yatış öyküsü olduğu öğrenildi. IgA eksikliği olarak değerlendirilen 197 hastanın 70(%35)'inde, Selektif IgA eksikliği olan hastaların 19(%51.4)'unda hastanede yatış öyküsü olduğu saptandı.

Tanı grupları ile hastanede yatış öyküsü mevcudiyeti arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.102$ ).

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların hastanede yatış sebepleri

HASTANEDE YATIŞ SEBEPLERİ	
<b>Bronşiolit (42 yatış)</b>	HLH
AGE-Kusma	Lösemi
İYE	Menenjit
Karaciğer yetmezliği	Nefrotik sendrom
Konvülzyon	Epilepsi
Yutma disfonksiyonu	Kalp yetmezliği
<b>Pnömoni (38 yatış )</b>	Febril Nötropeni
Bronşit	Hemolitik anemi



Şekil 8. Çalışmaya katılan hastaların hastanede yatış sebepleri

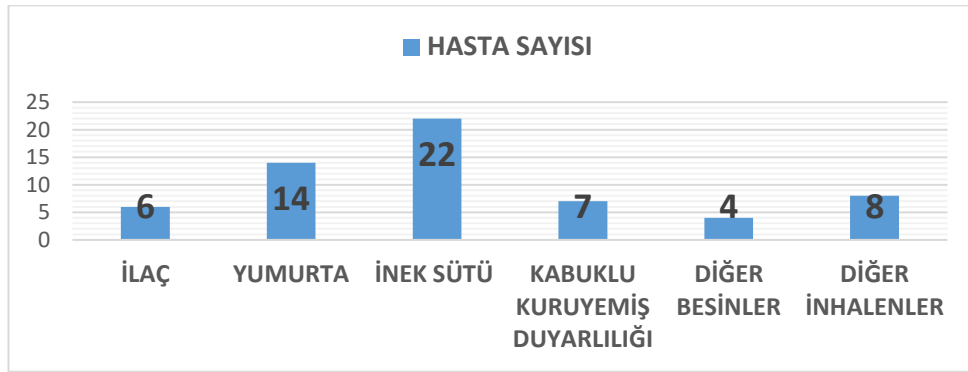
#### Antibiyotik kullanım sıklığı

Antibiyotik kullanım sıklıkları değerlendirildiği zaman, son 1 yılda 94(%40.2) hastada 0-5 defa, 125(%53.4) hastada 6-10 defa, 15(%6.4) hastada 10 defadan fazla antibiyotik kullanım öyküsünün olduğu öğrenildi. Hastaların son 1 yıl içerisinde kullandıkları antibiyotik sayıları değerlendirildiğinde; IgA düşüklüğü olan hastalarda son 1 yılda 81(%41.1)'inde 0-5 kere, 105(%53.3)'inde 6-10 kere, 11(%5.6)'inde 10'dan fazla antibiyotik kullanım öyküsünün olduğu saptandı. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda ise son 1 yılda 13(%35.1)'ünde 0-5 kere, 20(%54.1)'sinde 6-10 kere, 4(%10.8)'ünde 10'dan fazla antibiyotik kullanım öyküsünün olduğu öğrenildi. Çalışmaya katılan hastaların antibiyotik kullanım sıklığı ile her iki hastalık grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.401$ ).



### Alerjik duyarlanma öyküsü

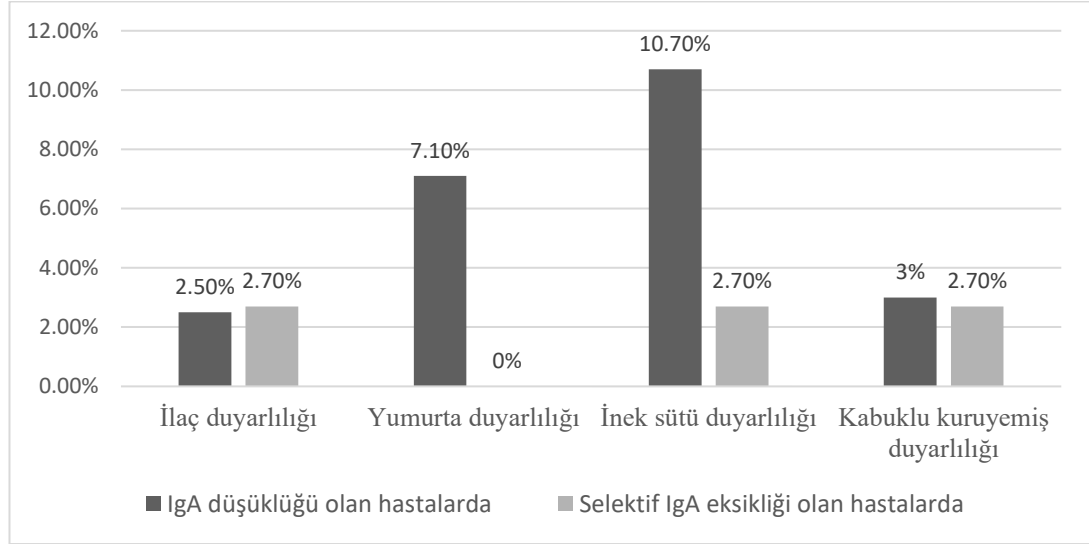
234 hastanın 122(%52.1)'sinde alerji testi yapıldığı öğrenildi. Bu hastaların 66'sı erkek, 56'sı kız hasta idi. 39(%16.7) hastada saptanmış olan bir alerjik duyarlanma öyküsü mevcuttu. Alerji duyarlanma öyküsü olan 39(%16.7) hastanın 19'u erkek, 20'si kız hasta idi. Hastaların 6(%2.6)'sında ilaç duyarlılığı, 14(%6)'ünde yumurta duyarlılığı, 22(%9.4)'sinde inek sütü duyarlılığı, 7(%3)'sinde kabuklu kuruyemiş duyarlılığı, 4(%1.7)'ünde diğer besin duyarlılıkları ve 8(%3.4)'inde diğer inhalen duyarlılıkları olduğu saptandı (**Grafik 9**). Yumurtaya karşı duyarlılığı olan hastalar(7 erkek hasta, 7 kız hasta) ile inek sütü duyarlılığı olan hastalarda (11 erkek, 11 kız hasta) erkek/kız oranının eşit olduğu saptandı.



Grafik 9. Çalışmaya katılan hastalarda görülen duyarlılık çeşitlerinin dağılımı.

234 hastanın 122 sinde alerji testi yapılmış olup, bunların 106'sı IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hasta, 16'sı Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen hasta grubunda idi. IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen 197 hastanın 32(%16.2)'sinde, Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastanın 7(%18.9)'sinde duyarlılık öyküsü mevcut idi. Duyarlılık öyküsü mevcudiyeti ile her iki hastalık grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.873$ ). İlaç duyarlılığı saptanan 6 hastanın 5'i, yumurta duyarlılığı saptanan 14 hastanın tamamı, inek sütü duyarlılığı saptanan 22 hastanın 21'i, kabuklu kuru yemiş duyarlılığı saptanan 7 hastanın 3'ü, IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastalık grubunda idi. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda en sık yumurta duyarlılığı ve inek sütü duyarlılığı tespit edilmiş olmakla birlikte IgA eksikliği olarak değerlendirilenlerde oransal olarak bu

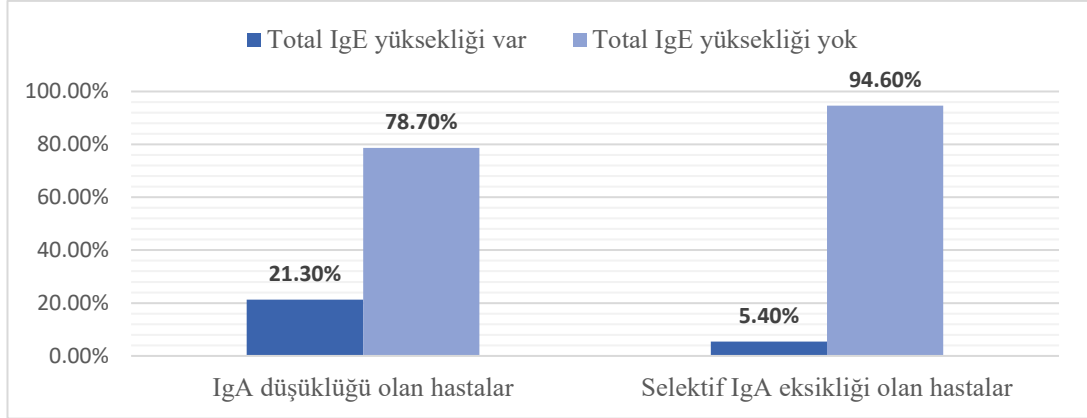
alerjiler daha yüksek saptanmıştır. Fakat iki hastalık grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (yumurta duyarlılığı için  $p=0.135$ , inek sütü duyarlılığı için  $p=0.215$ ) (**Grafik 10.**).



Grafik 10. Tanı grupları ile duyarlılık çeşitleri arasındaki ilişki.

### Total IgE yüksekliği

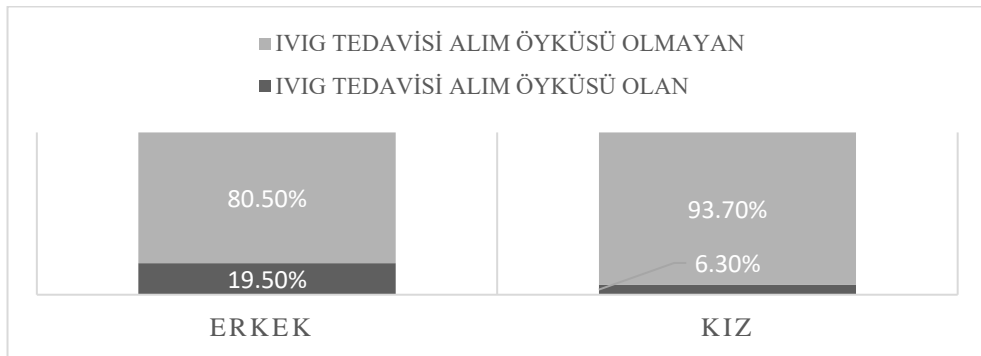
234 hastanın 44(%18.8)'ünde eşlik eden total IgE yüksekliği belirlendi. Erkek hastaların 28(%22.8)'inde, kız hastaların 16(%14.6)'sında total IgE yüksekliği bulunduğu saptandı. IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastaların 42(%21.3)'sinde, Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen hastaların 2(%5.4)'sinde olmak üzere toplam 44 hastada total IgE yüksekliği tespit edildi. Total IgE yüksekliği mevcudiyeti ile her iki hastalık grubu arasındaki değerlendirilmede anlamlı fark saptandı ( $p=0.041$ ). IgA düşüklüğü olanlarda total IgE yüksekliği görülme oranı daha fazla saptandı (**Grafik 11.**).



Grafik 11. Tanı grupları ile Total IgE yüksekliği görülen hastalar arasındaki ilişki.

### IVIG tedavisi alım öyküsü

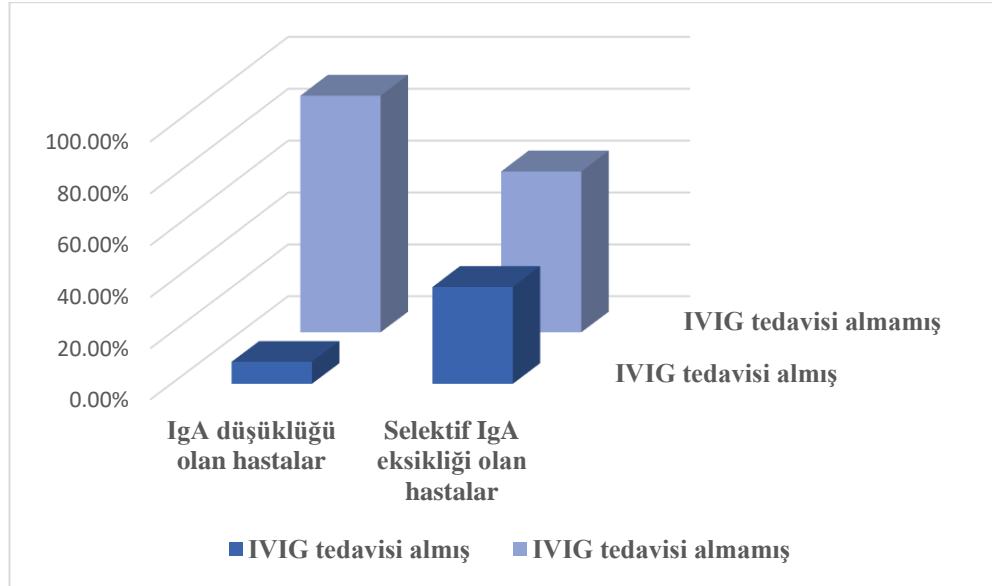
Çalışmaya dâhil edilen 234 hastanın 31(%13.2)'inin klinik takipleri sürecinde IVIG tedavisi aldığı saptandı. Bu hastaların 24(%19.5)'ü erkek, 7(%6.3)'si kız hasta idi. Erkek çocuklarının IVIG alma yüzdesinin kız çocuklarından fazla olduğu tespit edildi (**Grafik 12.**). Hastaların cinsiyetleri ile IVIG tedavisi alma öyküsü arasında yapılan değerlendirmede anlamlı fark olduğu ortaya çıktı ( $p=0.005$ ).



Grafik 12. Hastaların cinsiyetleri ile IVIG tedavisi alma öyküsünün karşılaştırılması.

IgA düşüklüğü olan hastaların 17(%8.6)'sinde ve Selektif IgA eksikliği olan hastaların 14(%37.8)'ünde olmak üzere toplam 31(%13.2) hastada klinik takip sürecinde IVIG tedavisi alma öyküsü tespit edildi. IVIG alım öyküsü ile her iki hastalık grubu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edildi

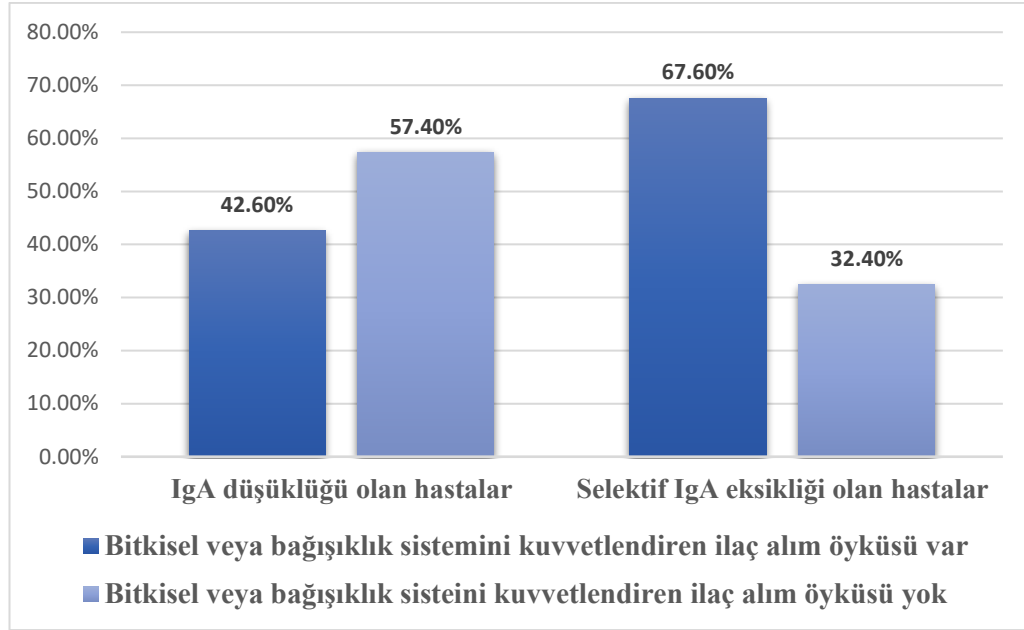
( $p=0.001$ ). Selektif IgA eksikliği olan grupta IVIG tedavisi alma öyküsü oranının daha yüksek olduğu saptandı (**Grafik 13.**).



Grafik 13. Tanı grupları ile IVIG tedavisi alım öyküsü olan hastalar arasındaki ilişki.

### Bitkisel veya bağışıklık sistemini kuvvetlendirici ilaç kullanımı

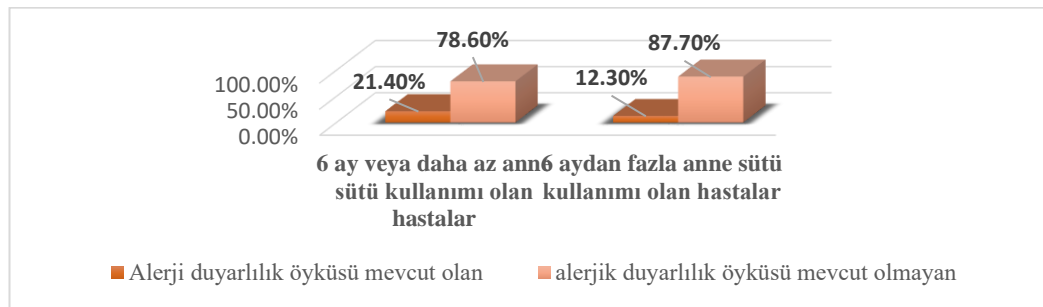
Çalışmaya katılan hastaların takip sürecinde 109(%46.6)'unda bitkisel veya bağışıklık sistemini kuvvetlendirici alternatif ilaç kullanım öyküsünün olduğu öğrenildi. IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen 197 hastanın 84(%42.6)'ünde, Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastanın 25(%67.6)'sında bitkisel veya bağışıklık sistemini güçlendirici alternatif ilaç alım öyküsü olduğu saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.009$ ). Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastalık grubuna göre daha yüksek oranda bitkisel veya bağışıklık kuvvetlendirici ilaç kullanımını olduğu tespit edildi (**Grafik 14.**).



Grafik 14. Tanı grupları ile bağışıklık sistemi kuvvetlendirici ilaç kullanım öyküsü olan hastalar arasındaki ilişki.

#### Anne sütü kullanım süresi ile alerjik duyarlılık öyküsünün değerlendirilmesi

Anne sütü kullanan hastaların 39 (%16.7)'unda saptanmış olan en az bir alerji duyarlılık öyküsü mevcuttu. Alerji duyarlılık öyküsü saptanan 24 hastanın 6 ay ve daha kısa süre anne sütü kullandığı, 15 hastanın ise 6 aydan fazla süre ile anne sütü kullandığı öğrenildi (**Grafik 15.**). Bununla birlikte, anne sütü kullanım süresi ile duyarlılık öyküsü mevcutluğu açısından karşılaştırmada anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.09$ ).



Grafik 15. Anne sütü kullanım süresi ile alerji duyarlılık öyküsünün karşılaştırılması.

### **Anne sütü kullanım süreleri**

Hastaların 112(%47.9)'sinde 6 ay veya daha kısa süre, 122(%52.2)'sinde ise 6 aydan fazla anne sütü kullanım öyküsü saptandı. IgA düşüklüğü olan 197 hastanın 90(%45.7)'inin 6 ay veya daha kısa süre anne sütü kullandığı, 107(%54.3)'sinin 6 aydan fazla süre anne sütü kullandığı öğrenildi. Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastada ise; 22(%59.5) sinin 6 ay veya daha kısa süre anne sütü kullandığı, 15(%40.5)'inin 6 aydan fazla süre ile anne sütü kullandığı öğrenildi. Anne sütü kullanım süresi ile her iki hastalık grubu arasında ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.174$ ). Bununla birlikte, çalışmada Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, 6 ay veya daha kısa süre ile anne sütü kullanım öyküsü olanların yüzdesinin daha yüksek olduğu belirlendi.

### **Kolmogorov Smirnov-Shapiro Wilk testlerine göre analiz sonuçları**

Erkek ve kız hastaların, hastaneye başvuru yaşları değerlendirildiğinde; Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk tesitine göre normal dağıldığı tespit edildi.

Hastaların cinsiyetlerine göre bakıldığında, erkeklerde ortalama başvuru yaşı; 39.75 ay, median değer 24(25p=10, 75p=54,SD=43.03), Kızlarda ortalama başvuru yaşı; 43.62 ay, median değer 36(25p=14, 75p=59, SD=39.17) olarak hesaplandı (**Tablo 5.**).

Shapiro-Wilk tesitine göre, IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastaların olduğu grupta, son bakılan IgG1 düzeyinin normal dağıldığı, onun haricindeki diğer bakılan immunglobulin, immunglobulin G alt grupları ve lenfosit alt grupları düzeylerinde normal dağılım olmadığı saptandı.

Shapiro-Wilk tesitine göre, yine IgA düşüklüğü olan grupta; başvuru yaşı, anne sütü kullanım süresi, hastanede yatış sayısı, başvuru anında bakılan tartısı, şimdiki tartısı, son bir yılda geçirilen hastalık sayısının normal dağılmadığı tespit edildi.

Shapiro-Wilk tesitine göre, selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen grupta, hastaların son 1 yılda kullandığı antibiyotik sayısı, tanı anında bakılan CD3CD4 ve CD3CD8 lenfosit alt grubu düzeylerinin normal dağıldığı saptandı.

Hem Kolmogorov-Smirnov hem Shapiro-Wilk tesitine göre de tanı anı ve son bakılan IgG düzeyi, son bakılan ThTs lenfosit alt grubu ve son bakılan IgG1-IgG2 düzeylerinin normal dağıldığı saptandı.

Sadece Kolmogorov-Smirnov testine göre ise hastaların şimdiki tartılarının, tanı anı CD19 lenfosit alt grubu, son bakılan CD3CD8-CD16CD56-IgG3 düzeylerinin normal dağıldığı belirlendi.

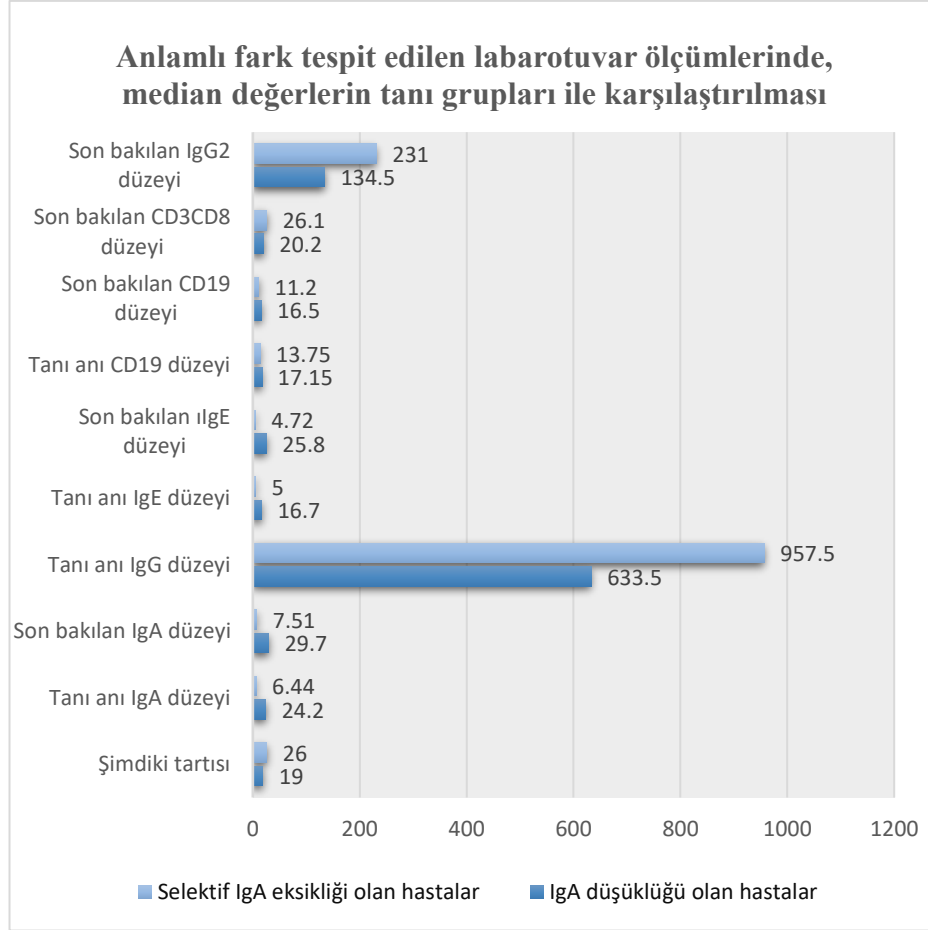
Tablo 5. Tanı gruplarına göre nicel değerlerin karşılaştırması.

	IgA düşüklüğü grubu					Selektif IgA eksikliği grubu				
	Mean	Standard Deviation	Median	25p	75p	Mean	Standard Deviation	Median	25p	75p
Başvuru yaşı(ay)	39,16	37,49	32	12	52	54,51	55,97	40	8	79
Başvuru tartısı (kg)	15,02	9,97	12,8	9,8	16,5	20,26	18,23	14,2	9	24
Şimdiki tartısı(kg)	23,16	13,19	19	14,8	26	30,81	20,36	26	16	38
Anne sütü kullanım süresi (ay)	7,87	3,97	7	5	10	7,08	3,97	6	4	10
Hastanede yatış sayısı	2,86	1,82	2	1	4	2,26	1,66	2	1	3
Son bir yılda geçirilen hastalık sayısı	7	2	6	5	8	7	4	8	4	10
Son bir yılda kullandığı antibiyotik sayısı	6	3	6	4	8	7	3	8	4	8

### Labarotuvuar sonuçlarında anlamlı fark tespit edilen değerlendirmeler

IgA düşüklüğü olan ve Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen gruplar arasında; hastaların şimdiki tartıları(P=0.039), tanı anında ve son bakılan IgA düzeyleri(P=0.001), son bakılan IgG düzeyi(P=0.001), tanı anı ve son bakılan IgE düzeyleri(p=0.008), tanı anı bakılan CD19 lenfosit alt grubu düzeyi(p=0.009), son bakılan CD19 lenfosit alt grubu düzeyi(p=0.06), son bakılan CD3CD8 lenfosit alt grubu düzeyi(p=0.016) ve son bakılan IgG2 düzeyi(p=0.022)'nde anlamlı fark olduğu tespit edildi (**Grafik 16**). Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen hastaların şimdiki tartısının, tanı anı IgG düzeyi-CD3C8 lenfosit alt grubu düzeyi ve son bakılan IgG2 düzeyinin, IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastalara göre

daha yüksek olduğu saptandı. IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastalarda ise tanı anı ve son bakılan IgA, IgE ve CD19 lenfosit alt grubu düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.



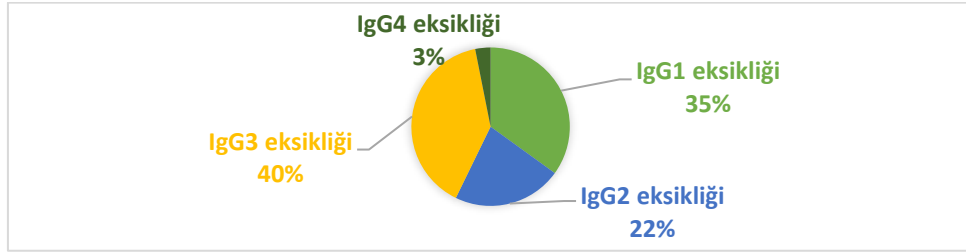
Grafik 16. Labarotuvlar değerlerinde anlamli fark olan sonuçlar

### İmmunglobulin G ve lenfosit alt grubu eksiklikleri

Çalışmaya dâhil edilen 234 hastanın 70(%29.9)'inde immunglobulin G subgrup eksikliği saptandı. Laboratuvar değerleri incelendiği zaman 38(%16.2) hastada IgG1, 26(% 11.1) hastada IgG2, 45(%19.2) hastada IgG3, 5(%2.1) hastada IgG4 subgrup eksikliği olduğu saptandı (Şekil 9). Hastaların immunglobülin ve lenfosit alt grubu düzeylerinin median değerleri incelendiğinde; son bakılan IgA, tanı anı ve son bakılan IgE, tanı anı CD19 lenfosit alt grubu düzeylerinin hem Selektif IgA eksikliği olanlar hem de IgA düşüklüğü olanlarda -2SD'nın altında

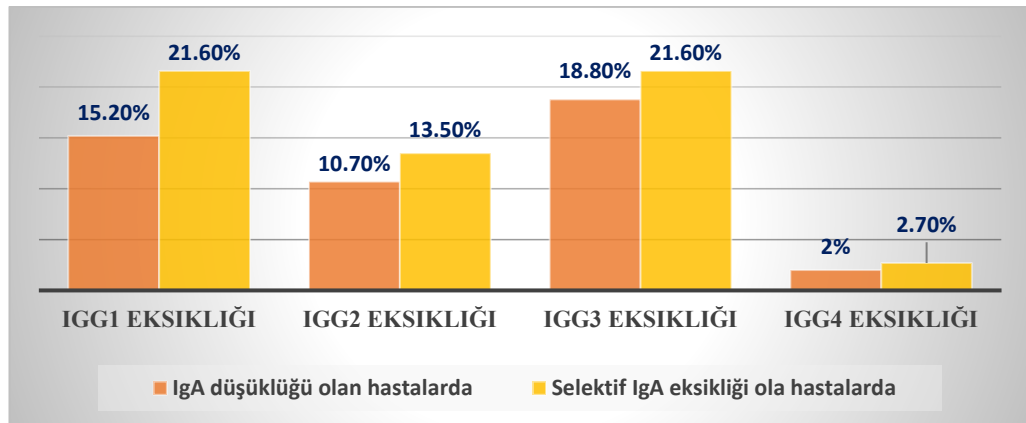


olduğu tespit edildi (**Grafik 18., Tablo 6.**). IgG1-2-3 eksikliklerinin erkeklerde daha fazla, IgG4 eksikliğinin kızlarda daha fazla olduğu görülmekle birlikte, immunglobulin alt grup eksikleri ile hastaların cinsiyetleri arasında yapılan değerlendirmede oransal olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

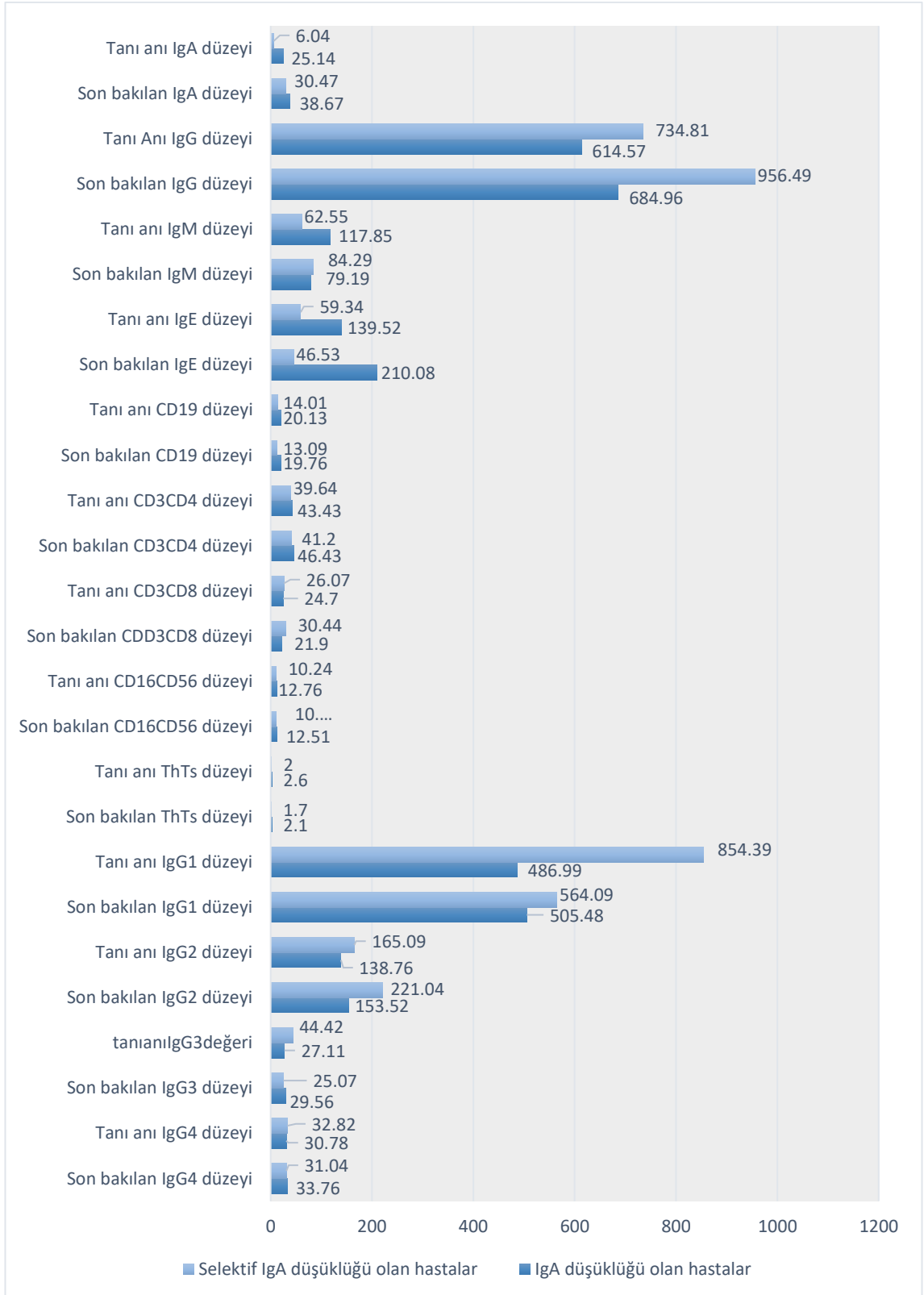


Şekil 9. Çalışmaya katılan hastalarda Immunglobulin G alt grup eksikliklerinin dağılımı.

İmmunglobulin G subgrup eksikliği saptananların 59'u IgA düşüklüğü, 11'i selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen hasta idi. Çalışmaya alınan 234 hastada her iki hastalık grubunda immunglobulin G subgrup eksikliği mevcudiyeti açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=1.000$ )(**Grafik 17.**). IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen 197 hastanın; 30(%15.2)'unda IgG1, 21(%10.7)'inde IgG2, 37(%18.8)'sinde IgG3, 4(%2)'ünde IgG4 eksikliği tespit edildi. Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen 37 hastanın; 8(%21.6)'inde IgG1, 5(%13.5)'inde IgG2, 8(%21.6)'inde IgG3, 1(%2.7)'sinde IgG4 eksikliği saptandı.



Grafik 17. Tanı grupları ile immunglobulin G alt grubu eksiklikleri arasındaki ilişki.



Grafik 18. Laboratuvar ölçümlerinde ortalama (mean) değerlerin tanı gruplarındaki dağılımı

Tablo 6. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	IgA düşüklüğü					Selektif IgA eksikliği				
	Mean	SD	Median	Percent ile 25	Percentile 75	Mean	SD	Median	Percent ile 25	Percentile 75
Tanı amı IgA düzeyi	25,14	14,19	24,2	14,2	33,9	6,04	1,32	6,44	6,25	6,5
Son bakılan IgA düzeyi	38,67	50,63	29,7	15,85	46	30,5	87,9	7,51	6,47	16,5
Tanı amı IgG düzeyi	614,6	336,7	536	409	783	735	508,1	805	284	1110
Son bakılan IgG düzeyi	685	373,1	633,5	480	829	956	478	957,5	677	1260
Tanı amı IgM düzeyi	117,9	603,9	67	41,4	93	62,6	46,02	47,9	21,6	94,8
Son bakılan IgM düzeyi	79,19	69,14	71,1	44,6	90,9	84,3	120,3	57,3	18,5	102
Tanı amı IgE düzeyi	139,5	417	16,7	5,69	76	59,3	179,4	5	0,35	37,7
Son bakılan IgE düzeyi	210,1	574,7	25,83	8,77	94,7	46,5	93,62	4,72	0,6	34,17
Tanı amı CD19 düzeyi	20,13	19,69	17,15	12,25	22,75	14	8,19	13,75	9,7	16,7
Son bakılan CD19 düzeyi	19,76	14,26	16,5	12,15	21,55	13,1	11,25	11,2	5,2	16,15
Tanı amı CD3CD4 düzeyi	43,43	38,19	40,35	34,2	48	39,6	13,63	38,3	27,6	50
Son bakılan CD3CD4 düzeyi	46,43	50,37	40,8	35,1	48	41,2	25,74	38,95	29,1	46,85
Tanı amı CD3CD8 düzeyi	24,7	21,44	22,15	16,5	26,2	26,1	11,33	25,3	17,9	35,8
Son bakılan CD3CD8 düzeyi	21,9	8,65	20,2	14,5	26,65	30,4	15,72	26,1	17,1	43,2
Tanı amı CD16DC56 düzeyi	12,76	22,57	9,55	6,1	12,95	10,2	7,24	7,45	5,4	13,6
Son bakılan CD16DC56 düzeyi	12,51	12,85	9,3	6,5	14,8	10,8	7,47	9	6	14,4
Tanı amı ThTs düzeyi	2,6	2,7	1,9	1,3	2,7	2	1,42	1,4	1	3
Son bakılan ThTs düzeyi	2,1	1,18	1,7	1,4	2,4	1,7	1,09	1,5	0,8	2,3
Tanı amı IgG1 düzeyi	487	253,2	427	302	633	854	1556	514,5	211	947
son bakılan IgG1 düzeyi	505,5	226,5	453	371	623	564	299	478	362	822
Tanı amı IgG2 düzeyi	138,8	115,3	98,5	71,5	154	165	118,5	114	71,75	249
Son bakılan IgG2 düzeyi	153,5	92,48	134,5	86	215	221	125,7	231	160	304
Tanı amı IgG3 düzeyi	27,11	20,76	20,95	14,5	35	44,4	60,96	29,5	11,2	43,3
Son bakılan Ig3 düzeyi	29,56	22,85	22,3	14,7	41,4	25,1	19,49	21,6	10,51	31,2
Tanı amı IgG4 düzeyi	30,78	85,16	8,12	6,07	25,7	32,8	56,97	8,5	6,48	30
Son bakılan IgG4 düzeyi	33,76	55,32	10,65	6,32	34	31	35,85	16,6	10,39	35,55

## 5. TARTIŞMA

Çocuklarda doktora başvuruların en sık nedeni tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlardır. Bu nedenle başvuran çocukların çoğunda bir neden saptanamamakla birlikte mutlaka atopi, anatomik ve fonksiyonel anormallikler, birincil veya ikincil immün yetmezlik olup olmadığı araştırılmalıdır. Birincil immün yetmezlikler, immün sistem işlevlerinde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı, otoimmün hastalık ve malignite oluşumuna yatkınlıkla tanınan hastalıklar grubudur (157).

Birincil immün yetmezliklerin, toplumda görülme oranı gelişmiş ülkelerde 1/10 000-1/100 000 arasında değişmekle birlikte, tüm birincil immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların sıklığı 1/2 000-10 000 olarak bildirilmektedir (158). Literatürdeki çalışmalarda birincil immün yetmezlikli hastalarda genel olarak ilk başvuru semptomları sırasıyla; tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, kronik diyare, persistan oral kandidiyazis olarak rapor edilmiştir (159). Hafizoğlu D.'nin çalışmasında hastaneye başvuru sebepleri değerlendirilmiş, doğal immün sistem yetmezliklerinde en sık ÜSYE, ateş, oral monilia, alt solunum yolu enfeksiyonları ile başvurular saptanmıştır (160).

Örmenci ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocuk polikliniğine bir yılda başvuran 19,442 hasta arasından rastgele seçimle 7,000 hasta belirlendiği, yakınması olmayıp kontrol amacıyla başvuruda bulunan olgular çalışma kapsamından çıkarılmadığı, buna göre bölgede en sık görülen hastalıklar arasında enfeksiyon hastalıklarının ilk altı sırayı almakta olduğu saptanmıştır. (1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları %42, 2. Gastroenterit %14, 3. Bronkopnömoni %7, 4. Sinüzit %4, 5. Diğer enfeksiyonlar %3, 6. Üriner enfeksiyon %2, 7. Diğer hastalıklar %8 ) (161). Bizim çalışmamızda başvuru şikayetlerinden; ÜSYE, pnömoni ve otit'in daha yüksek oranda olduğu, bunun sebebinde hastalarımızın tamamının IgA düşüklüğü olanlardan kaynaklandığı düşünüldü.

Murat Cansever ve ark.'nın yaptığı çalışmada sık enfeksiyon geçirme nedeniyle çalışmaya dahil edilen olguların %11.5'inde (n=15) birincil immün yetmezlik hastalığı olduğu, %94.6'sının (n=123) yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, %15.4'inin (n=20) yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu, %13.8'inin (n=18) yılda iki veya daha fazla sinüzit, %14.6'sının (n=19)

ise yılda iki veya daha fazla otit geçirdiği saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızda hastaların öyküleri ve başvuru anındaki fizik muayene bulguları birlikte değerlendirildiğinde, başvuru şikâyetleri üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), otit, pnömoni, sinüzit, egzema, bronşiolit olarak gruplandırıldı. Başvuru şikâyetlerinin 172(%73)'sinde ÜSYE, 38(%16,2)'inde otit, 69(%29.5)'unda pnömoni, 6(%2.6)'sında sinüzit, 83(%35.5)'ünde egzema, 85(%36,3)'inde bronşiolit olduğu belirlendi. Başvuru şikâyetlerine bakıldığı zaman ağırlıklı başvuru sebeplerinin benzer olduğu görüldü. Çalışmamızda egzema şikâyeti ile başvuranlarda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiş olup, (P=0.013), IgA düşüklüğü olan tanı grubunda egzema şikâyetinin daha fazla olduğu saptandı.

Bunun yanında bizim çalışmamızda hasta grubumuzun tamamının birincil immün yetmezlikli hastalardan oluşmasının; bronşiolit ve otit ile başvuru yüzdelerinin daha fazla olmasına katkıda bulunmuş olabileceği kanısına vardık.

İmmün yetmezlik sendromları immün sistemdeki bir veya daha çok defekte bağlı olarak meydana gelen birincil immün yetmezlikler ve non-immünolojik bir hastalık sonucu gelişen ikincil immün yetmezlikleri kapsamaktadır. Birincil immün yetmezlik bulunun hastalarının enfeksiyonlara hassasiyet yanında, allerjik hastalıklar, otoimmünite, otoinflamatuar, malignite veya hemofagositoz sendromları ile de ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. İmmün yetersizliği olan hastalar immün sistemlerindeki defekt nedeniyle sık olarak antijenle karşılaşmakta ve başlayan patolojik süreci hemen kontrol altına alamamaktadırlar. Bunun sonucunda sürekli antijen stimülasyonu ile karşı karşıya kalan hastalarda otoimmün hastalıklara eğilimin arttığı düşünülmektedir. Birçok hastalık konağın savunma sisteminde bozukluklara yol açarak immün sistemde geçici veya kalıcı ikincil bağışıklık yetmezliklerine yol açabilmektedir. Ülkemizde çölyak hastalığı sıklığı 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0,9 olarak belirlenmiştir (163). Nesli Ağralı ve arkadaşları IgA eksikliği olan hasta grubunda %7.3'ünde çölyak hastası olduğunu saptamışlardır (164). Ig A eksikliği olan hastalarda çölyak prevalansının bakıldığı bir başka çalışmada da sıklık %7,7 saptanmıştır (165). Bizim çalışmamızda Çölyak hastalığı oranının %3 olarak bulunması, çalışmaya dahil edilen hastaların IgA düşüklüğü saptanmış olanlardan oluşmasına ve aynı zamanda IgA düşüklüğünün çölyak hastalığının altında yatan bir sebep olabileceğine bağlanmıştır.

Çalışmamızda IgA düzeyleri düşük olan veya Selektif IgA eksikliği olan hastalarda eşlik eden diğer hastalıklar incelenmiştir. Bu bağlamda;10(%4.3) hastada lenfoproliferatif hastalık eşlik ettiği tespit edildi. 44(%18) hastada atopik dermatit öyküsü vardı. 13(%5.6) hastanın eşlik eden otoimmün bir hastalık tanısı olduğu saptandı. 7(%3) hastada çölyak hastalığı oldu saptandı. Selektif IgA eksikliği olanların 3(%8.3)'ünde eşlik eden lenfoproliferatif hastalık olduğu tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı saptanmamasına rağmen, tanı grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde Selektif IgA eksikliği olan hastalarda eşlik eden lenfoproliferatif hastalık oranının daha yüksek olduğu belirlendi (p=0.198).

Alerjik reaksiyonların en sık görüldüğü iki yerden biri solunum sistemi olup, iki büyük alerjik hastalığı astım ve alerjik rinittir. Diğer yer ise deridir ve çocuklarda en sık görülen alerjik hastalığı atopik dermatittir. Birincil immün yetmezlikli olguların otoimmün, hematolojik ve malign hastalıkların yanı sıra alerjik hastalıklara da eğilim olduğu bilinmektedir. İmmün yetmezliği olan hastalar ve alerjik hastalar başlangıçta benzer yakınmalarla kliniğe başvurdıklarından bu iki hastalık grubu ayırıcı tanı basamağında sıklıkla birlikte yer almaktadır. Bu grup içinde en sık astım olmak üzere alerjik rinokonjuktivit, atopik dermatit, ürtiker ve besin allerjileri rapor edilmektedir. Döküntülü hastalıklar, çocukluk yaş grubunda ayaktan poliklinik başvurularının önemli bir kısmını oluşturur. Ülkemizde 2000 yılında 27 ilde 46813 çocukta Türктаş ve ark. tarafından ISAAC protokolü ile yapılan epidemiyolojik araştırmada atopi varlığı %20,6 olarak bulunmuştur (166). İzmir'de 1992-93 yıllarında Karaman ve ark. tarafından 6-13 yaş arasında 3512 öğrenciyle olan çalışmada atopik dermatit prevalansı %13,6 olarak saptanmıştır (167). Atopik dermatit genellikle erken süt çocukluğu döneminde başlar. Yaklaşık %50'si hayatın ilk 1 yılında semptom göstermektedir. Bu çocukların %75-80'inde hastalık başlangıcı ilk 5 yaş içinde olmaktadır. Ağralı N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada egzama sıklığı %6,3 saptanmış olmakla birlikte sağlıklı popülasyonlarda yapılan diğer çalışmalarda saptanan oran (%4,9-10,1) ile arasında bir fark görülmemiştir. Ağralı N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada herhangi bir nedenle bakılan Ig A düzeyi yaşına göre -2 SD altında saptanan 4-18 yaş arası 96 hastada atopik dermatit sıklığı %16,7 idi (164). Bizim yaptığımız çalışmada, IgA düşüklüğü ve Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen toplam 234 hastanın 83(%35.5)'ünde

egzema şikayeti mevcut idi. Çalışmamızdaki saptanan yüksek egzema oranı, hastaların tamamında IgA düşüklüğü saptanmış olması yüzünden olabileceği düşünüldü. Bu açıdan değerlendirildiğinde, Ig A eksikliğinin atopik dermatit açısından bir risk olabileceğini düşünmekteyiz. 234 hastanın 122(%52.1)'sinde alerji testi yapıldığı öğrenildi. 39(%16.7) hastada saptanmış olan bir alerjik duyarlanma öyküsü vardı. 44(%18) hastada atopik dermatit öyküsü vardı. Atopik dermatit öyküsü olan hastaların %59'u erkek %41'i kız hasta olmakla birlikte erkek/ kız oranı açısından literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda Atopik dermatit öyküsü ile hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.427$ ). IgA düşüklüğü olan hastaların 43(%21.8)'ünde ve Selektif IgA eksikliği olan hastaların 1(%2.7)'inde olmak üzere toplam 44 hastada atopik dermatit öyküsü saptandı. Atopik dermatit öyküsünün olması ile her iki hastalık grubu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.012$ ). IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hasta grubunda atopik dermatit öyküsü oranını daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda en sık yumurta duyarlılığı ve inek sütü duyarlılığı tespit edilmiş olmakla birlikte IgA düşüklüğü olarak değerlendirilenlerde oransal olarak bu duyarlılıklar daha yüksek saptanmıştır.

Alerjik antikor olarak da adlandırılan IgE; birçok allerjik hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gibi, sağlıklı bir yanıt olarak hümorale hafıza cevabının önemli bir başlatıcısıdır. IgE parazitik hastalıklarla (özellikle helmint ve protozoa) savunmada ve antitümör immünitesinde anahtar mediatördür. Anamnezde tanımlanan sık enfeksiyon, immün yetmezlik ilişkili IgE yüksekliği konusunda bize yol gösterici olabilir. Bazen de başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında serum IgE yüksekliği fark edilir. Her yüksek serum IgE düzeyinin allerjiyi işaret etmediği bilinirse, IgE yüksekliği ile seyreden birçok klinik durum gözardı edilmemiş olur. Yüksek serum IgE düzeylerinin eşlik ettiği klinik durumlar; Hiperimmünglobulin E sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Di George sendromu, IPEX (İmmüdisregulasyon, poliendokrinopati ilişkili) sendromu, Netherton sendromu, Omenn sendromu, HIV, ABPA(Alerjik bronkoplumoner aspergilloz), enfeksiyon hastalıkları ve vaskülitler gibi inflamatuvar hastalıklar, Kistik Fibrozis, nefrotik sendrom ve neoplaziler olarak sayılabilir. Erdağ G.Çiler'in yaptığı çalışmada IgA eksikliği tespit edilen grupta sadece 1 (%9) olguda IgE düzeyi yüksek bulunmuştur.

Bu düşük oran hasta seçerken, astım ve atopi tanımlı hastaların çalışma grubuna dâhil edilmemesine bağlanmıştır (168). Bizim çalışmamızda 234 hastanın 44(%18.8)'ünde eşlik eden total IgE yüksekliği belirlendi. Total IgE yüksekliği mevcudiyeti ile her iki hastalık grubu arasındaki değerlendirilmede anlamlı fark saptandı ( $p=0.041$ ). IgA düşüklüğü olanlarda total IgE yüksekliği görülme oranı daha fazla saptandı. Genel olarak IgA eksikliğine ek olarak alerji öyküsü olan kişilerde IgE seviyelerinin yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızdaki Total IgE düzeyi yüksekliğinin oranları ve sıklığı; çalışmamıza dahil edilen hastalarda malignensi, atopik dermatit ve alerjik hastalık öyküsü olanların sayısı ile ilişkilendirildi.

Meme bezleri, salgısal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Anne sütündeki IgA antikoları da bağırsaklardaki ve nazofarinkteki lenfoid doku gibi antijenik uyarımı yansıtır. Böylece anne sütü antikoları, anne ortamında, bebek tarafından karşılaşılması muhtemel olan enfeksiyöz ajanlara ve diğer ekzojen antijenlere karşı yüksek oranda hedeflenir. Bu nedenle emzirme, anne ve çocuğun immünolojik entegrasyonu için önem temsil eder. IgA konsantrasyonu kolostrumda zirve yapar ve bebek 7-8 aylık olana kadar yüksektir. Anne sütündeki salgısal IgA, hem konakçı hem de patojenik mikroorganizmaların ve besin alerjenlerinin farklı tiplerini tanıyabilen geniş bir spektruma sahiptir. Ağralı N.'nin yaptığı çalışmada olguların %99'u anne sütü almış olup, 6 aydan az anne sütü alan çocuklarda %29,2 oranında astım atağı görülürken, 6 ay ve üzeri anne sütü alan çocuklarda %25,3 oranında astım atağı saptanmış, iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamış (164). Bizim çalışmamızda hastaların tamamında anne sütü kullanımı mevcuttu. 112(%47.9)'si 6 ay veya daha kısa süre, 122(%52.2)'si ise 6 aydan fazla süreli anne sütü kullanan hastalardan oluşmaktaydı. Alerjik duyarlılık öyküsü saptanan 24 hastanın 6 ay ve daha kısa süre anne sütü kullandığı, 15 hastanın ise 6 aydan fazla süre ile anne sütü kullandığı öğrenildi. Bizim çalışmamızda da anne sütü kullanım süresi ile duyarlılık öyküsü mevcudluğu açısından karşılaştırmada anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.09$ ). Bu konuda yapılan diğer çalışmalara ek olarak çalışmamızda anne sütü kullanım süresi ile tanı grupları arasındaki ilişkiyi ayrı ayrı inceledik. Her iki hastalık grubu değerlendirildiğinde anne sütü kullanım süresi ile anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.174$ ). Bununla birlikte, çalışmamızda Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, 6 ay veya daha kısa süre anne sütü kullanan hastaların yüzdesinin daha yüksek olduğunu belirledik.



Alerji immünoloji polikliniklerine tekrarlayan enfeksiyonlar ile başvuran hastalarda anamnezde dikkat edilecek bir diğer husus kardeş ölüm hikâyesidir. Kardeş ölümüne neden olan ve ayırıcı tanı da düşünülebilecek immun yetmezlik sebeplerine yönelik tanısal testler uygulanması açısından dikkatli olunmalıdır. Bu bağlamda IgA eksikliğinin derecesi ile kardeş ölümü arasındaki ilişki incelendi. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların 10(%4.3)'un kardeş ölüm hikayesi vardı. Kardeş ölüm öyküsü ile tanı grupları arasında. İstatiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.011$ ). Selektif IgA eksikliği olan hastalarda kardeş ölüm hikâyesinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç bize kardeş ölümü hikâyesi olanlarda ayırıcı tanı yaparken mutlaka immun yetmezliklerin de değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koydu.

Son dönemde yapılan çalışmalarda IgG eksikliği olan bireylerin de tekrarlayan enfeksiyonlara maruz kaldığı, IgA eksikliği bulunan hastalara eşlik eden IgG ve IgG alt grup eksiklikleri olması halinde, IVIG tedavisinin verilmesinin faydalı olacağı konusunda görüşler bildirilmiştir (98). Çalışmamızda IgA düşüklüğü olan hastaların 17(%8.6)'sinde ve Selektif IgA eksikliği olan hastaların 14(%37.8)'ünde olmak üzere toplam 31(%13.2) hastada klinik takip sürecinde IVIG tedavisi alma öyküsü tespit edildi. IVIG alım öyküsü ile her iki hastalık arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.001$ ). Amacımız tanı grupları arasında IVIG tedavisi kullanım sıklığını değerlendirmektir. Selektif IgA eksikliği olan grupta IVIG tedavisi alma öyküsü oranının daha yüksek olduğu tespit edildi.

Hafizoğlu D.'nin yapmış olduğu çalışmada birincil immun yetmezlikli hastalarda ağırlıklı yatış sebebinin pnömoni olduğu görüldü (160). Öcal S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da immun yetmezlikli hastalarda, ağırlıklı hastane yatış sebebinin pnömoni olduğu saptanmıştır (169). Biz de çalışmamızda ele aldığımız tanı gruplarında yatış sebeplerinin dağılımını karşılaştırdık. Hastaların 89(%38.0)'unda hastanede yatış öyküsü olduğu öğrenildi. Bizim çalışmamızda IgA eksikliği olarak değerlendirilen 197 hastanın 70(%35)'inde, Selektif IgA eksikliği olan hastaların 19(%51.4)'unda hastanede yatış öyküsü olduğu saptandı. Her iki grupta hastanede yatış öyküsü mevcudiyeti açısından anlamlı fark tespit edilemedi ( $p=0.102$ ). Çalışmamızda hastanede yatış nedenleri kendi içinde karşılaştırıldığında

%47(42 hastada) bronşiolit, %43(38 hastada) pnömoni şeklinde bulundu. %10'luk diğer yatış sebepleri arasında akut gastroenteritler, kusma, konvülzyon, İYE, gibi sebepler olduğu tespit edildi. Buradan yola çıkarak, yapılmış olan diğer çalışmalarda görülen yatış sebepleri ve bizim çalışmamızdaki sonuçlar göz önüne alındığında tekrarlayan solunum sistemi hastalıkları ve mukozayı tutan hastalıklardan dolayı yatan hastalarda immun yetmezliğin daima akılda tutulması gerektiği düşünüldü.

Son zamanlarda immun yetmezlikli hastaların tedavisinde IVIG, kök hücre nakli gibi tedavi yöntemlerinin yanısıra, hekimlerin de öneride bulunabildiği bağışıklık destekleyici tedavilerin kullanımında artış söz konusudur. Çalışmamızda bu konuda tanı grupları arasında karşılaştırma yaparak bunu inceledik. Çalışmaya katılan hastaların takip sürecinde 109(%46.6)'unda bitkisel veya bağışıklık sistemini kuvvetlendirici alternatif ilaç kullanım öyküsünün olduğu öğrenildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastalık grubuna göre daha yüksek oranda bitkisel veya bağışıklık kuvvetlendirici ilaç kullanımı oranlarının olduğu tespit edildi. Buradan IgA düzeylerinde azalma sonrasında bağışıklık destekleyici tedaviye yönelim ve öneri konusunda artış olabileceği sonucu çıkarıldı.

IgA eksikliği genellikle tek başına görülmekle beraber özellikle semptomların erken belirdiği, sık infeksiyon geçiren olgularda eşlik eden IgG subgrup yetersizliğinden şüphelenmek gereklidir. IgG2 eksikliği tekrarlayan akut otitis media ve sinüzit gibi ÜSYE ile ilişkili iken, IgG1 ve/veya IgG3 eksikliğinde bronşektazi ile sonlanabilen kronik ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları gözlenmektedir. IgG4 eksikliği ise oldukça nadir ve sağlıklı çocuklarda da görülebildiğinden klinik önemi bilinmemektedir (170). Finocchi ve ark. 67 birincil immün yetersizlikli hastayı değerlendirmiş, 37'sinde humoral immün yetersizlik saptamış, bunların da 21'inin IgA eksikliği olduğunu gözlemlemişlerdir. IgA eksikliğini sırası ile IgG2 (18 %), IgG3 (15 %) ve IgM (6 %) eksiklikleri takip etmiştir (171). Öcal S' nin yaptığı çalışmada hastaların IgA eksikliğine %20'sinde IgG3 eksikliği, % 2.5'inde IgG2 eksikliği eşlik etmiştir (169). Bizim çalışmamızda laboratuvar değerleri incelendiği zaman çalışmaya dâhil edilen 234 hastanın 70(%29.9)'inde immunoglobulin subgrup eksikliği saptandı. 38(%16.2) hastada IgG1, 26(%11.1) hastada IgG2, 45(%19.2) hastada IgG3, 5(%2.1) hastada IgG4 subgrup eksikliği olduğu saptandı. Bunların

59'u IgA düşüklüğü, 11'i selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen hasta idi. Bu farkın çalışmaya alınan hasta sayısı ile ilgili olabileceği düşünöldü. Tanı grupları ile immunglobulin subgrup mevcudiyeti arasında anlamlı fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda IgG1 ve IgG3 eksikliklerinin sık olduğu saptandı. Çalışmamızda hastaların hastane yatış sebepleri, başvuru şikâyetleri ve IgG1/gG3 eksikliği değerlendirme sonuçları literatürdeki bulgular ile uyumlu bulundu.

Özetle tanı grupları (IgA düşüklüğü ve Selektif IgA eksikliği) arasında yapılan değerlendirmede sadece egzema şikâyeti ile başvuranlarda anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0.013). IgA düşüklüğü olan tanı grubunda egzema şikâyetinin daha fazla olduğu saptandı. Hastaların hastane yatış sebeplerinin ağırlıklı olarak pnömoni ve bronşiolit olduğu saptandı. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda kardeş ölüm hikâyesi oranının daha yüksek olduğu saptandı (p=0.011). IgA düşüklüğü olarak değerlendirilenlerde atopik dermatit oranını daha yüksek olduğu saptandı (p=0.012). Hastaların alerji öyküleri incelendiğinde inek sütü ve yumurta alerjilerinin daha sık olduğu saptandı ama tanı grupları ile ilişkisinde anlamlı fark yoktu. Total IgE yüksekliği mevcudiyeti ile tanı grupları arasında değerlendirmede anlamlı fark saptandı (p=0.041). IgA düşüklüğü olanlarda total IgE yüksekliği görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda bitkisel veya bağışıklık kuvvetlendirici ilaç kullanımının daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0.009). Hastaların cinsiyetleri ile IVIG tedavisi alma öyküsü arasında anlamlı fark olduğu ortaya çıktı (p=0.005). Erkek çocuklarının bu tedaviyi alma yüzdesinin kız çocuklarınkinden fazla olduğu tespit edildi. IVIG tedavisi alım öyküsü ile tanı grupları arasında anlamlı fark tespit edildi Selektif IgA eksikliği olan grupta IVIG tedavisi alım öyküsü oranın daha yüksek olduğu saptandı (p=0.001). Laboratuvar değerleri incelendiğinde tanı grupları arasında, hastaların şimdiki tartıları(P=0.039), tanı anında ve son bakılan IgA düzeyleri(P=0.001), son bakılan IgG düzeyi(P=0.001), tanı anı ve son bakılan IgE düzeyleri(p=0.008), tanı anı bakılan CD19 lenfosit alt grubu düzeyi(p=0.009), son bakılan CD19 lenfosit alt grubu düzeyi(p=0.06), son bakılan CD3CD8 lenfosit alt grubu düzeyi(p=0.016) ve son bakılan IgG2 düzeyi(p=0.022)'nde anlamlı fark olduğu tespit edildi. Hastalarda karşılaşılan IgG subgrup eksiklikleri ile tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen hastaların şimdiki tartısının,

son bakılan IgG düzeyi-CD3C8 lenfosit alt grubu düzeyi ve son bakılan IgG2 düzeyinin, IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. IgA düşüklüğü olarak değerlendirilen hastalarda ise tanı anı ve son bakılan IgA, IgE ve CD19 lenfosit alt grubu düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Sonuç olarak, alerji kliniğinde izlenen hastalarda tekrarlayan enfeksiyon ve atopi ile bir arada olabilecek immün yetmezliklerin mutlaka akla gelip araştırılması tedavinin doğru yönlendirilmesi bakımından önemlidir. Alerjik semptomları olan ya da anamnez ve klinik bulgularla allerjik hastalık düşünülen çocuklarda, allerjiye yönelik laboratuvar desteği beklenmeden birincil immün yetmezlik açısından araştırma yapılması gereklidir. Çalışmamızda da IgA seviyelerinde düşüklük saptanmış olan hastaların takibinde, başvuru şikâyetleri, eşlik eden hastalık ve alerji çeşitleri ile tedavi alım oranlarında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Shakir EM, Cheung DS, Grayson MH. Mechanisms of immunotherapy: a historical perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(5):340-7; quiz 8, 68.
2. Johnston RB, Jr. Recurrent bacterial infections in children. *N Engl J Med.* 1984;310(19):1237-43.
3. Lopez M, Fleisher T, deShazo RD. Use and interpretation of diagnostic immunologic laboratory tests. *Jama.* 1992;268(20):2970-90.
4. El-Bohy M, Poowuttikul P, Secord E. Humoral Immune Deficiencies of Childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):897-903.
5. Khalilzadeh S, Boloorsaz MR, Baghaie N, Sadeghi SM, Hassanzad M, Velayati AA. Primary immunodeficiency in children: report of seven years study. *Tanaffos.* 2011;10(2):38-43.
6. Noelle RJ, Roy M, Shepherd DM, Stamenkovic I, Ledbetter JA, Aruffo A. A 39-kDa protein on activated helper T cells binds CD40 and transduces the signal for cognate activation of B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(14):6550-4.
7. Wheeler JG, Steiner D. Evaluation of humoral responsiveness in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(4):304-10.
8. Puck JM. Molecular and genetic basis of X-linked immunodeficiency disorders. *J Clin Immunol.* 1994;14(2):81-9.
9. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol.* 1997;109 Suppl 1:1-28.
10. Axelrod H, Adams M. Biologic Agents and Secondary Immune Deficiency. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):1007-20.
11. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in

- childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr.* 1997;130(3):388-93.
12. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):959-71.
  13. Łaguna P, Gołębiowska-Staroszczyk S, Trzaska M, Grabarczyk M, Matysiak M. Immunoglobulins and their use in children. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(1):153-9.
  14. Chan TD, Gardam S, Gatto D, Turner VM, Silke J, Brink R. In vivo control of B-cell survival and antigen-specific B-cell responses. *Immunol Rev.* 2010;237(1):90-103.
  15. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):521-4.
  16. Carroll MC, Fischer MB. Complement and the immune response. *Curr Opin Immunol.* 1997;9(1):64-9.
  17. Narazaki H, Yanagihara T, Shimizu M, Takahashi H, Itoh Y. Pediatric immunoglobulin A complex secretory component deficiency. *Pediatr Int.* 2018;60(7):662-3.
  18. Wang LD, Clark MR. B-cell antigen-receptor signalling in lymphocyte development. *Immunology.* 2003;110(4):411-20.
  19. Grunewald O, Lopez B, Brabant S, Rogeau S, Deschildre A, Phrommavanh V, et al. Immunoglobulin G (IgG) and IgG subclass reference intervals in children, using Optilite® reagents. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(8):1319-27.
  20. DOĞU EFTD, ÇİPE FY. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, parsiyel IgA eksikliği, selektif IgM eksikliği tanısı alan hastalarda B hücre alt grupları: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim ....

21. Degner-Leisso SC, Feeney AJ, editors. Epigenetic and 3-dimensional regulation of V (D) J rearrangement of immunoglobulin genes. *Seminars in immunology*; 2010: Elsevier.
22. Hardy RR, Hayakawa KJAroi. B cell development pathways. 2001;19(1):595-621.
23. Hardy RR, Li YS, Allman D, Asano M, Gui M, Hayakawa KJIr. B-cell commitment, development and selection. 2000;175(1):23-32.
24. Samitas K, Lötvall J, Bossios AJAiete. B cells: from early development to regulating allergic diseases. 2010;58(3):209-25.
25. Duchamp M, Sterlin D, Diabate A, Uring-Lambert B, Guérin-El Khourouj V, Le Mauff B, et al. B-cell subpopulations in children: National reference values. 2014;2(3):131-40.
26. Good-Jacobson KL, Shlomchik MJTJoI. Plasticity and heterogeneity in the generation of memory B cells and long-lived plasma cells: the influence of germinal center interactions and dynamics. 2010;185(6):3117-25.
27. Haymore BR, Mikita CP, Tsokos GCJAR. Common variable immune deficiency (CVID) presenting as an autoimmune disease: role of memory B cells. 2008;7(4):309-12.
28. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter H-H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. 2003;197(7):939-45.
29. D Vickery J, F Michael C, Betty Lew DJC, Targets HD-D. Evaluation of B lymphocyte deficiencies. 2013;13(2):133-43.
30. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich RJTmr. IgA anaphylactic transfusion reactions. 1995;9(1):1-8.
31. Stiehm E, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. Elsevier Saunders. Philadelphia; 2004.

32. De Sousa-Pereira P, Woof JMJA. IgA: Structure, function, and developability. 2019;8(4):57.
33. Kaneko H, Suzuki H, Kondo NJNRMeGkJjoci. IgA subclass and IgA deficiency. 2009;32(3):142-8.
34. Cerutti A, Rescigno MJ. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. 2008;28(6):740-50.
35. Fagarasan SJCoii. Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut. 2008;20(2):170-7.
36. Cunningham-Rundles CJJoci. Physiology of IgA and IgA deficiency. 2001;21(5):303-9.
37. Suzuki T, Kawaguchi A, Aina A, Tamura S-i, Ito R, Multihartina P, et al. Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. 2015;112(25):7809-14.
38. Mkaddem SB, Rossato E, Heming N, Monteiro RCJAr. Anti-inflammatory role of the IgA Fc receptor (CD89): from autoimmunity to therapeutic perspectives. 2013;12(6):666-9.
39. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. 2004;101(7):1981-6.
40. Monteiro RC, Van De Winkel JGJAroi. IgA Fc receptors. 2003;21(1):177-204.
41. Gross SJ, Buckley RH, Wakil SS, McAllister DC, David RJ, Faix RGJTJop. Elevated IgA concentration in milk produced by mothers delivered of preterm infants. 1981;99(3):389-93.
42. Quartier PJAdpoodlSfdp. IgA deficiency. 2001;8(6):629.
43. Klemola TJJopg, nutrition. Immunohistochemical findings in the intestine of IgA-deficient persons: number of intraepithelial T lymphocytes is increased. 1988;7(4):537-43.



44. Sullivan A, Bland RM, Hague RJAoDiC-E, Practice. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of low IgA. 2018;103(5):231-5.
45. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. 2019;7(6):1763-70.
46. Latiff AHA, Kerr MAJAocb. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. 2007;44(2):131-9.
47. Seligmann M, Aucouturier P, Danon F, Preud'Homme JJC, Immunology E. Changes in serum immunoglobulin patterns in adults with common variable immunodeficiency. 1991;84(1):23-7.
48. Immunol WHOJCE. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. 1997;109(Suppl 1):1-28.
49. Immunol. WSGJCE. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific group. 1997;109(1):1-28.
50. Hammarström L, Smith CEJPIDAm, approach g. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. 2007:250-62.
51. Odineal DD, Gershwin MEJCria, immunology. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. 2020;58(1):107-33.
52. Lim CK, Dahle C, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Melén E, et al. Reversal of immunoglobulin A deficiency in children. 2015;35(1):87-91.
53. Nagao A, Mai F, Pereira A, Carneiro-Sampaio MJJoia, immunology c. Measurement of salivary, urinary and fecal secretory IgA levels in children with partial or total IgA deficiency. 1994;4(5):234-7.
54. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi AJSjoi. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. 2017;85(1):3-12.

55. Hammarström L, Ringdén O, Lönnqvist B, Smith CE, Wiebe TJTL. Transfer of IgA deficiency to a bone-marrow-grafted patient with aplastic anaemia. 1985;325(8432):778-81.
56. Kamber K, Karalı Z, Kılıç SŞJJoCPGP. IgA Eksikliği ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik. 2009;7(2).
57. Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes C, Preijers F, De Vries E, Van der Meer JJTNjom. Common variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance. 2001;59(3):134-9.
58. Maeoka Y, Hara T, Dejima S, Takeshita KJE. IgA and IgG2 deficiency associated with zonisamide therapy: a case report. 1997;38(5):611-3.
59. Spickett GP, Farrant J, North ME, Zhang J-g, Morgan L, Webster ADBJIt. Common variable immunodeficiency: how many diseases? 1997;18(7):325-8.
60. Aghamohmmadi A, Lougaris V, Plebani A, Miyawaki T, Durandy A, Hammarström L. Predominantly antibody deficiencies. Primary immunodeficiency diseases: Springer; 2008. p. 97-130.
61. Burrows PD, Cooper MDJAii. IgA deficiency. 1997;65:245-76.
62. ERKOÇOĞLU M, METİN A, KAYA A, Özcan C, AKAN A, Civelek E, et al. Allergic and autoimmune disorders in families with selective IgA deficiency. 2017;47(2):592-8.
63. Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, et al. Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. 2004;136(2):284-90.
64. Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E, Jeurissen A, Bogaert G, Sauer K, et al. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections. 2007;53(1):124-30.
65. Chipps BE, Talamo RC, Winkelstein JAJC. IgA Deficiency, Recurrent Pneumonias, and Bronchiectasis: Clinical Conference in Pulmonary Disease

- from the Department of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine. 1978;73(4):519-26.
66. Gomez-Carrasco J, Barrera-Gomez M, Garcia-Mourino V, de Mon Alvarez M, de Frías García EJAei. Selective and partial IgA deficiency in an adolescent male with bronchiectasis. 1994;22(6):261-3.
  67. Polosukhin VV, Richmond BW, Du R-H, Cates JM, Wu P, Nian H, et al. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling. 2017;195(8):1010-21.
  68. Plebani A, Monafó V, Ugazio A, Monti C, Avanzini M, Massimi P, et al. Comparison of the frequency of atopic diseases in children with severe and partial IgA deficiency. 1987;82(3-4):485-6.
  69. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. 2009;133(1):78-85.
  70. Macpherson A, McCoy K, Johansen F, Brandtzaeg PJMi. The immune geography of IgA induction and function. 2008;1(1):11-22.
  71. Brandtzaeg P, Nilssen D, Rognum T, Thrane PJGCoNA. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. 1991;20(3):397.
  72. Brandtzaeg P, Karlsson G, Hansson G, Petruson B, Björkander J, Hanson LJC, et al. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD-and IgM-producing cells in their nasal mucosa. 1987;67(3):626.
  73. Richter DJPA, Immunology. Celiac disease and IgA deficiency. 2004;15(2):191-.
  74. Calvo M, Grob K, Bertoglio J, Marin F, Denis RJAI. Secretory IgA deficiency in pediatric patients: clinical and laboratory follow-up. 1990;18(3):149-53.

75. Jorgensen G, Gardulf A, Sigurdsson M, Sigurdardottir ST, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. 2013;33(4):742-7.
76. Holbro A, Infanti L, Sigle J, Buser AJSmw. Platelet transfusion: basic aspects. 2013;143(4950).
77. Yu H, Sandler SJTM, Hemotherapy. IgA anaphylactic transfusion reactions. 2003;30(5):214-20.
78. Chapel HJC, immunology e. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee on primary immunodeficiency 2011. 2012;168(1):58.
79. Oliveira-Serra FAD, Mosca T, Menezes MdCSd, Forte WC-NJRAM. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. 2017;64(1):34-9.
80. Koistinen JJVs. Selective IgA deficiency in blood donors. 1975;29(3):192-202.
81. Plebani A, Monafo V, Ugazio A, Burgio GRJTL. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. 1986;327(8485):829-31.
82. Maruyama S, Okamoto Y, Toyoshima M, Hanaya R, Kawano YJB, Development. Immunoglobulin A deficiency following treatment with lamotrigine. 2016;38(10):947-9.
83. Ibel H, Feist D, Endres W, Belohradsky BJKP. D-penicillamine-induced IgA deficiency in the therapy of Wilson's disease. 1990;202(6):427-9.
84. Hammarström L, SMITH CE, Berg UJL. Captopril-induced IgA deficiency. 1991;337(8738).
85. Farr M, Kitas G, Tunn E, Bacon PJR. Immunodeficiencies associated with sulphasalazine therapy in inflammatory arthritis. 1991;30(6):413-7.
86. Farr M, Struthers G, Scott D, Bacon PJR. Fenclofenac-induced selective IgA deficiency in rheumatoid arthritis. 1985;24(4):367-9.

87. Seager JJBMJ. IgA deficiency during treatment of infantile hypothyroidism with thyroxine. 1984;288(6430):1562-3.
88. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinociogullari AJJoci. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. 2012;32(5):961-6.
89. Ammann AJ, HONG RJM. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. 1971;50(3):223.
90. Cassidy JT, Petty RE, Sullivan DBJTJoCI. Abnormalities in the distribution of serum immunoglobulin concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. 1973;52(8):1931-6.
91. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. 2011;17(11-12):1383-96.
92. Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, Vitali M, Tampella G, Moratto D, et al. Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. 2015;25(5):369.
93. Kaufman H, Hobbs JJTL. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. 1970;296(7682):1061-3.
94. Koskinen SJJoci. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. 1996;16(3):165-70.
95. Kersey JH, Shapiro RS, Filipovich AHJTPidj. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. 1988;7(5 Suppl):S10-2.
96. Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Safai B, O'reilly R, Day NK, Good RAJTAJoM. Selective IgA deficiency and circulating immune complexes containing bovine proteins in a child with chronic graft versus host disease. 1979;67(5):883-90.
97. Strober W, Blaese R, Waldmann TAJTJoL, Medicine C. The origin of salivary IgA. 1970;75(5):856-62.

98. Sagvand BT, Mirminachi B, Abolhassani H, Shokouhfar T, Keihanian T, Amirzargar A, et al. IgG anti-IgA antibodies in paediatric antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. 2015;43(4):403-8.
99. Vyas G, Perkins H, Fudenberg HJTL. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. 1968;292(7563):312-5.
100. Björkander J, Hammarström L, Smith CE, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LÅJJoci. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. 1987;7(1):8-15.
101. Buckley RHJPCoNA. Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. 1994;41(4):665-90.
102. Aydın ZGG, Tanır GJJOPICED. Clinical Indications of Intravenous Immunoglobulin Use in Pediatric Infectious Diseases Clinic. 2017;11(4).
103. Taş D, İnal AJRCR. Humoral İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyon. 2019;8(2).
104. Seymour B, Miles J, Haeney MJJocp. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. 2005;58(5):546-7.
105. Knerr V, Grimbacher BJCoia, immunology c. Primary immunodeficiency registries. 2007;7(6):475-80.
106. Min Q, Meng X, Wang J-Y. Primary Antibody Deficiencies. B Cells in Immunity and Tolerance: Springer; 2020. p. 117-44.
107. Fujioka T, Kawashima H, Nishimata S, Ioi H, Takekuma K, Hoshika A, et al. Atypical case of X-linked agammaglobulinemia diagnosed at 45 years of age. 2011;53(4):611-2.
108. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi YJ Jr. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. 2000;178:75-90.
109. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni AJCi. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. 1999;93(3):190-7.

110. Lin M-T, Chien Y-H, Shyur S-D, Huang L-H, Chiang Y-C, Wen D-C, et al. De novo mutation in the BTK gene of atypical X-linked agammaglobulinemia in a patient with recurrent pyoderma. 2006;96(5):744-8.
111. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. 2006;85(4):193-202.
112. Turvey SE, Leo SH, Boos A, Deans GD, Prendiville J, Crawford RI, et al. Successful approach to treatment of Helicobacter bilis infection in X-linked agammaglobulinemia. 2012;32(6):1404-8.
113. Van den Bruele T, Mourad-Baars P, Claas E, van der Plas R, Kuijper E, Bredius RJEjocm, et al. Campylobacter jejuni bacteremia and Helicobacter pylori in a patient with X-linked agammaglobulinemia. 2010;29(11):1315-9.
114. Jirapongsananuruk O, Wanotayan K, Phongsamart W, Chokephaibulkit K, Visitsunthorn N, Luangwedchakarn V, et al. Recurrent Campylobacter lari Bactere-mia in X-Linked Agammaglobulinemia: A Case Report and Review. 2006;24(2-3):171.
115. Rudge P, Webster A, Revesz T, Warner T, Espanol T, Cunningham-Rundles C, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. 1996;119(1):1-15.
116. Panchal N, Booth C, Cannons JL, Schwartzberg PLJFii. X-linked lymphoproliferative disease type 1: a clinical and molecular perspective. 2018;9:666.
117. Kesici S, Keskin EY, Chiang SC, Kasapkara ÇS, Sekine T, Akçaboy M, et al. First Report of an SH2D1A Mutation Associated with X-Linked Lymphoproliferative Disease in Turkey. 2018;35(3):200.
118. Schmid JP, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). 2011;117(5):1522-9.

119. Notarangelo L, Casanova J-L, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. 2004;114(3):677-87.
120. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster DJC, et al. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). 2000;120(2):225.
121. Luzzi G, Businco L, Aiuti F, et al. Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults. 1983;3(4):316-20.
122. Cunningham-Rundles C, Bodian CJ, et al. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. 1999;92(1):34-48.
123. Slyper A, Pietryga D, et al. Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. 1997;156(2):155.
124. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, Urschel S, Belohradsky BH, Litzman J, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. 2004;113(3):234-40.
125. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. 2003;4(3):261-8.
126. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, Sira M, Suga K, Sekiguchi T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. 2007;8(8):663-70.
127. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Gutenberger S, Böhm J, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. 2009;106(33):13945-50.
128. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-Van Der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. 2003;23(5):385-400.



129. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27<sup>+</sup> IgM<sup>-</sup> IgD<sup>-</sup>) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. 2002;99(5):1544-51.
130. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. 2014;5:415.
131. Park J, Beal I, Dilworth J, Tormey V, Haddock JJEjor. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. 2005;54(3):359-64.
132. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MRJTAjosp. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. 1996;20(10):1240-52.
133. Hermaszewski R, Webster AJQAIJoM. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. 1993;86(1):31-42.
134. Roifman C, Levison H, Gelfand EJTL. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. 1987;329(8541):1075-7.
135. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris VJPA, Immunology. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. 2020;31:11-2.
136. GEHA RSJTPIDJ. Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. 1988;7(5):S61.
137. Kutukculer N, Gulez NJPa, immunology. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. 2009;20(7):693-8.
138. Berkel A, Tezcan I, Ersoy F, Sanal OJTJop. Serum immunoglobulin G subclass values in healthy Turkish children and adults. 1994;36(3):197-204.
139. Shackelford PG, Granoff DM, Polmar SH, Scott MG, Goskowicz MC, Madassery JV, et al. Subnormal serum concentrations of IgG2 in children

- with frequent infections associated with varied patterns of immunologic dysfunction. 1990;116(4):529-38.
140. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG Jr. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). 1992;3(2):101-21.
141. Etzioni A, Ochs HD Jr. The hyper IgM syndrome—an evolving story. 2004;56(4):519-25.
142. Davies EG, Thrasher AJ Jr. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. 2010;149(2):167-80.
143. Kracker S, Gardes P, Mazerolles F, Durandy AJ. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. 2010;135(2):193-203.
144. Geha R, Plebani A, Notarangelo LJP, et al. Genetic approach/edited by Ochs HD, SC, Puck JM. CD40, CD40 Ligand and the Hyper IgM Syndrome. 2006:251-68.
145. Agematsu K, Nagumo H, Shinozaki K, Hokibara S, Yasui K, Terada K, et al. Absence of IgD-CD27 (+) memory B cell population in X-linked hyper-IgM syndrome. 1998;102(4):853-60.
146. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. 2003;82(6):373-84.
147. Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni A, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. 1997;158(2):977-83.
148. Ta V-T, Nagaoka H, Catalan N, Durandy A, Fischer A, Imai K, et al. AID mutant analyses indicate requirement for class-switch-specific cofactors. 2003;4(9):843-8.
149. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaium A, Soresina AR, Loubser M, et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. 2001;98(22):12614-9.

150. Ersoy F, Sanal O, Tezcan IJTJop. Clinical and immunological aspects of hyper-IgM syndrome. 1990;32(1):13-20.
151. Clarke A, Phillips D, Brown R, Harper PSJAodic. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. 1987;62(10):989-96.
152. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). 2000;67(6):1555-62.
153. Esposito S, Prada E, Lelii M, Castellazzi LJHv, immunotherapeutics. Immunization of children with secondary immunodeficiency. 2015;11(11):2564-70.
154. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla FJHO. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. 2016;34(3):121-32.
155. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. 2019;10:586.
156. Patel SY, Carbone J, Jolles SJFii. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. 2019;10:33.
157. Casanova J-L, Abel LJS. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. 2007;317(5838):617-9.
158. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer NJJoci. The prevalances and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—two centers study. 2013;33(1):74-83.
159. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İJAAİ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. 2008;6(3):127-34.
160. Hafizoğlu D. Primer immün yetmezliklerde enfeksiyonlar. 2013.

- 161.ÖRMECİ ARJTKJoP. Çocuklarda enfeksiyon hastalıklarının sıklığı. 1999;8(1):27-30.
- 162.CANSEVER MJTÇHD. Sık enfeksiyon ile immünoloji polikliniğine başvuran hastaların retrospektif değerlendirilmesi. 2020;14(1):22-7.
- 163.ENSAR AJTJG. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. 2008;19(1):14-21.
- 164.Asilsoy S, Anal Ö. İmmünglobulin A Eksikliğinde Atopik Hastalıkların Sıklığı.
- 165.Meini A, Pillan NM, Ugazio AG, Villanacci V, Monafò V, Plebani AJAoA, Asthma, et al. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. 1996;77(4):333-6.
- 166.Türktaş I, Selcuk Z, Kalyoncu AJTTjop. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. 2001;43(1):1.
- 167.Karaman Ö, Türkman M, Uzuner NJA. Allergic disease prevalence in Izmir. 1997;52(6):689-90.
- 168.Sarıkaya H. Sık tekrarlayan enfeksiyonla başvuran 1-6 yaş grubu çocuklarda immünglobulin A eksikliği. 2008.
- 169.ÖCAL S, AKDA A, ALTUNYUVA S, FEDAKAR A, ERGÜVEN M. Çocukluk döneminde IgA eksikliği.
- 170.Meulenbroek A. Human IgG subclasses: useful diagnostic markers for immunocompetence: CLB; 2002.
- 171.Finocchi A, Angelini F, Chini L, Di Cesare S, Cancrini C, Rossi P, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. 2002;13(6):443-7.

