

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AGAMMAGLOBULİNEMİK HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TUĞÇE AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AGAMMAGLOBULİNEMİK HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TUĞÇE AKKUŞ

ORCID: 0009-0001-9833-1443

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. İSMAİL REİSLİ

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde yetiŐmemde emekleri olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalıştım sevgili yan dal asistanı, asistan, hemŐire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan değerli aileme teşekkür ederim.

Ağustos 2024

Dr. Tuğçe Akkuş

ÖZET

AGAMMAGLOBULİNEMİK HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. TUĞÇE AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2024

Agammaglobulinemi, serum immünoglobulin düzeylerinde ciddi düşüklüğün saptandığı ve sıklıkla tekrarlayan enfeksiyon kliniği ile başvuruya neden olan bir durumdur. Çalışmamızın amacı agammaglobulinemi saptanan çocuk olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak inceleyerek agammaglobulinemik hastaların özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktır. Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı bölümünde takip edilen ve serum IgG değeri 400 mg/dl'nin altı olup, IgA ve IgM değerleri yaşa göre olması gereken değerlerin 2 standart sapmasının altında ölçülerek agammaglobulinemi tanısı konulan 25 hasta dahil edilmiştir.

Agammaglobulinemik hastalarımızın %80'i erkek olup, ortalama tanı yaşı $62,5 \pm 65,1$ ay ve ortalama izlem süresi $9,1 \pm 5,8$ yıl idi. Hastaların %36'sı klasik agammaglobulinemik hastalar (grup 1) ve %64'ü diğer agammaglobulinemik hastalar (grup 2) olarak değerlendirildi. Grup 2'deki hastalarımızın %40'ı yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) (grup 2a) ve %24'ü sendromik özellikli agammaglobulinemi (grup 2b) idi. Grup 2'de ebeveyn akrabalığı anlamlı derecede yüksekken ($p=0,021$), ailede nedeni bilinmeyen ölüm öyküsü grup 1'de anlamlı derecede yüksekti ($p=0,033$). Başvurudaki boy ve vücut ağırlığı, grup 2b'de anlamlı derecede düşüktü ($p=0,013$ ve $p=0,012$). Tekrarlayan enfeksiyonlardan otitis media öyküsü grup 1'de anlamlı derecede yüksekti ($p=0,016$). Gruplar arasında sendromik görünüm, bronşiektazi, lenfadenopati, eşlik eden otoimmün hastalık açısından anlamlı fark izlenmedi. Grup 2b'de trombosit sayısı diğer gruplardan düşük bulundu ($p<0,05$). İmmünglobulin replasman tedavisi alan hastaların tedavi süresi grup 1'de daha uzundu ($p=0,049$). Dokuz yıllık takip süremizde agammaglobulinemik hastalarımızda ölüm oranı %20 olup gruplar arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak Bruton hastalığı dışında YDİY ve sendromik immün yetmezliklerin de agammaglobulinemi ile seyredebileceğini vurgulamak ve agammaglobulinemik seyreden hastalıkların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamak istiyoruz.

Anahtar kelimeler: İmmün yetmezlikler, agammaglobulinemi, ocuk

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR AGAMMAGLOBULINEMIC PATIENTS

DR. TUGCE AKKUS

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2024

Agammaglobulinemia is a condition in which serum immunoglobulin levels are severely low and frequently leads to presentation with recurrent infection clinic. The aim of our study was to contribute to a better understanding of the characteristics of agammaglobulinemic patients by retrospectively analyzing the demographic, clinical and laboratory findings of pediatric patients with agammaglobulinemia. The study included 25 patients who were followed up in Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology and diagnosed with agammaglobulinemia with serum IgG values below 400 mg/dl and IgA and IgM values below 2 standard deviations of the age-appropriate value.

Eighty percent of our agammaglobulinemic patients were male, the mean age at diagnosis was 62.5 ± 65.1 months and the mean follow-up period was 9.1 ± 5.8 years. Of the patients, 36% were classical agammaglobulinemic patients (group 1) and 64% were other agammaglobulinemic patients (group 2). In group 2, 40% of our patients had diffuse variable immunodeficiency (DVID) (group 2a) and 24% had agammaglobulinemia with syndromic features (group 2b). Parental consanguinity was significantly higher in group 2 ($p=0.021$), while family history of death of unknown cause was significantly higher in group 1 ($p=0.033$). Height and body weight at presentation were significantly lower in group 2b ($p=0.013$ and $p=0.012$). History of otitis media among recurrent infections was significantly higher in group 1 ($p=0.016$). No significant difference was observed between the groups in terms of syndromic appearance, bronchiectasis, lymphadenopathy and accompanying autoimmune disease. Platelet count in group 2b was lower than the other groups ($p<0.05$). The duration of immunoglobulin replacement therapy was longer in group 1 ($p=0.049$). The mortality rate was 20% in our agammaglobulinemic patients during our nine-year follow-up period and no difference was found between the groups.

In conclusion, we would like to emphasize that besides Bruton's disease, SIDS and syndromic immunodeficiencies may also present with agammaglobulinemia and contribute to a better understanding of diseases with agammaglobulinemic course.

Keywords: Immundeficiency, agammaglobulinemia, children

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	xi
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. İmmun Sistem	2
2.1.1. Doğal İmmun Sistem	3
2.1.2. Edinsel İmmun Sistem	3
2.2. İmmunglobulinler	6
2.3. İmmun Yetmezlikler	8
2.3.1. Agammaglobulinemi İle Seyreden Hastalıklar	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Olguların Değerlendirilmesi	19
3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi	20
3.3. Çalışmanın Etik Boyutu	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	6868

TABLÖLAR

Sayfa no

Tablo 1. Hastaların gruplara ayrılması.....	21
Tablo 2. Hastaların tanılarının dağılımı.....	21
Tablo 3. Hastaların cinsiyet, doğum, akrabalık ve aile öykülerine ait özellikler.....	22
Tablo 4. Grup 1 ve 2'nin cinsiyet, doğum, akrabalık ve aile öykülerine ait özelliklerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 5. Grup 1, 2 ve 3'ün cinsiyet, doğum, akrabalık ve aile öykülerine ait özelliklerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 6. Hastaların yaş, tanı gecikmesi, doğum ve vücut ölçüm özellikleri	25
Tablo 7. Grup 1 ve 2'nin yaş, tanı gecikmesi, doğum ve vücut ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 8. Grup 1, 2 ve 3'ün yaş, tanı gecikmesi, doğum ve vücut ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 9. Hastaların tanı anında ve izlemde enfeksiyon öyküleri.....	28
Tablo 10. Grup 1 ve 2'nin tanı anında ve izlemde enfeksiyon öykülerinin karşılaştırılması	29
Tablo 11. Grup 1, 2 ve 3'ün tanı anında ve izlemde enfeksiyon öykülerinin karşılaştırılması	30
Tablo 12. Hastalarımızın klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem özellikleri.....	31
Tablo 13. Grup 1 ve 2'nin klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem özelliklerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 14. Grup 1, 2 ve 3'ün klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem özelliklerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 15. Grup 1, 2 ve 3'ün İGRT sürelerinin karşılaştırılması	33

Tablo 16. Hastaların aşı cevapları ile izohemaglutinin titreleri.....	33
Tablo 17. Grup 1 ve 2'nin aşı cevaplarının ve izohemaglutinin titrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 18. Grup 1, 2 ve 3'ün aşı cevapları ve izohemaglutinin titrelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 19. Hastaların tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grupları değerleri ...	36
Tablo 20. Grup 1 ve 2'nin tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grup değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 21. Grup 1, 2 ve 3'ün tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grup değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 22. Hastaların izleminde lenfopeni, anemi, trombositopeni ve nötropeni varlığı	39
Tablo 23. Grup 1 ve 2'nin izleminde lenfopeni, anemi, trombositopeni, nötropeni varlığının karşılaştırılması.....	39
Tablo 24. Grup 1, 2 ve 3'ün izleminde lenfopeni, anemi, trombositopeni, nötropeni varlığının karşılaştırılması.....	40
Tablo 25. Hastaların periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayı değerleri.....	41
Tablo 26. Grup 1 ve 2'nin periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 27. Grup 1, 2 ve 3'ün periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 28. Hastalarımızın CD25 aktivasyonu.....	44
Tablo 29. Grup 1 ve 2'nin CD25 aktivasyonlarının karşılaştırılması	44
Tablo 30. Grup 1, 2 ve 3'ün CD25 aktivasyonlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 31. Gruplar arasında hastaların sağ kalım oranlarının karşılaştırılması	45
Tablo 32. Hastalarımızda saptanan genetik mutasyonlar	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

AT: Ataksi telenjiektazi

ATM: Mutant ataksi telenjiektazi

BAFF-R: B hücresi aktive edici faktör reseptörü

BLNK: B cell linker protein

Btk: Bruton tirozin kinaz

CD: Yüzey farklılaşma antijeni

CDCA7: Cell Division Cycle Associated 7

dl: Desilitre

FNIP1: Folikülin etkileşimli protein 1

ICF: İmmünodeficiency with centromeric instability and facial anomalies

ICOS: İndüklenebilir T hücre kostimulatörü

Ig: İmmunoglobulin

IgA: İmmunoglobulin A

IgD: İmmunoglobulin D

IgE: İmmunoglobulin E

IgG: İmmunoglobulin G

IgM: İmmunoglobulin M

IGHM: İmmunoglobulin ağır sabiti mü

IGLL1: İmmunoglobulin lambda benzeri polipeptid

IGRT: İmmünglobulin replasman tedavisi

İKAROS: DNA bağlayıcı çinko parmak proteini

IL2R α : İnterlökin 2 reseptörünün bir parçası

IRP2BP2: İnterferon düzenleyici faktör 2 bağlayıcı protein 2

İVİG: İntravenöz İmmunoglobulin

İGRT: İmmunoglobulin replasman tedavisi

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

mg: Miligram

NFKB: Nükleer faktör kappa B

PİY: Primer immün yetmezlikler

PTEN: Protein tirozin fosfotaz ve tensin homologu

TACI: Transmembran aktivatörü ve kalsiyum modüle edici siklofilin ligand etkileşimcisi

TLF: Toll-like reseptör

TNF: Tümör nekroz faktör

TNFAIP3: Tümör nekroz faktör alfa kaynaklı protein 3

TNFRSF17: Tümör nekroz faktörü reseptörü süper aile üyesi 17

TJP2: Tight Junction Protein 2

UNC13D: Protein unc-13 homolog D (Munc13-4)

USB1: U6 SnRNA Biogenesis Phosphodiesterase 1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin bir veya daha fazla bileşeninin işlev bozukluğu ile karakterize, immün sistem hücrelerinin gelişiminde, farklılaşmasında ve işlev görmesinde rol oynayan moleküllere ait genlerde mutasyonlar sonucu oluşan, etkilenen hastalarda enfeksiyon sıklığında artışın olduğu, otoimmünite ve maligniteye yatkınlık meydana getiren, önemli morbidite ve mortaliteye neden olan heterojen kalıtsal hastalık grubudur. Klinik özellikler oldukça değişken olup laboratuvar bulguları açısından da geniş bir yelpazeye sahiptir (Akarsu ve Tezcan 2017; McCusker ve ark. 2018). Atipik patojenlerle beklenenden daha şiddetli ve sıklıkta görülen enfeksiyonlar, alışılmadık atipik sunumlu otoimmünite, atopi ve lenfoproliferasyon gibi durumlarda primer immün yetmezlikler akla gelmelidir (Rezaei ve ark. 2020). Primer immün yetmezlik hastalıklarının büyük çoğunluğu monogenik kalıtım göstermektedir, tespit edilen çok sayıda genetik bozukluk vardır (Erman ve Çipe 2020). Şimdiye kadar primer immün yetmezlikler içinde 485 hastalık tanımlanmıştır ve bu sayı giderek artmaktadır (Tangye ve ark. 2022).

Antikor eksiklikleri, PİY'lerin %50-60 oranı ile en büyük grubunu oluşturmaktadır. Tüm serum immünoglobulin sınıflarında ciddi düşüklük ve B lenfositlerinin bulunmadığı hastalardan, immünoglobulinlerin birkaç sınıfında eksikliği olan veya immünoglobulin düzeyleri normal seyreden hastalara kadar değişen farklı klinik tablolar söz konusu olabilir (Azizi ve ark. 2017). Kliniği oldukça değişken olabilen ve hemen her yaşta ortaya çıkabilen bu hastalıkların erken ve doğru teşhis edilmesi, bu sayede erken tedaviye başlanması, morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (McCusker ve ark. 2018). Agammaglobulinemi ise serum IgG değerinin <500 mg/dl, IgA ve IgM düzeylerinin normal düzeyin 2 standart sapmanın altında olmasıdır (Cardenas-Morales ve Hernandez-Trujillo 2022). B hücrelerinin önemli ölçüde azaldığı veya olmadığı agammaglobulinemiler olduğu gibi, B hücre sayılarının normal olduğu agammaglobulinemiler de vardır, ayrıca sendromik özellikleri olan immün yetmezliklerde de agammaglobulinemi gözlenebilmektedir.

Çalışmamızın amacı agammaglobulinemi saptanan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak değerlendirmek ve bu sayede agammaglobulinemik seyreden hastaların klinik izlemine katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmün sistem, vücudu, çevreden gelebilecek çok sayıda tehdide karşı savunmak üzere gelişmiş fizyolojik mekanizmalar ile lenfoid organlar, dokular, hücreler, humoral faktörler ve sitokinlerden oluşan karmaşık bir ağdan oluşur. Organizmanın kendi hücreleri ile kendinden olmayanlar arasında ayırım yapmasını sağlar. Enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalara veya kendinden olmayan yabancı olarak algıladıkları antijenlere karşı verilen tepkiye immün yanıt denir. Yeterli immün yanıtın oluşmadığı durumlarda ciddi enfeksiyonlar ve tümörler meydana gelebilir. Vücudun kendinden olanlara tepki vermemesine ise immün tolerans denir, bazı nedenlerle organizmanın kendi antijenlerine karşı duyarsızlığın gelişmesi ya da toleransın kırılması sonucunda kendi hücrelerine karşı tepkinin olduğu durumlarda otoimmün hastalıklar oluşur (Parkin ve Cohen 2001; Coico 2021; Camcıoğlu 2021).

İmmün cevap birçok ardışık olaylar zincirinin sonunda oluşur. Karşılaşılan mikroorganizmalara özgü antijenler naif lenfositler tarafından tanınır. Tanınan bu antijenlerin lenfositlerin antijen reseptörlerine bağlanmasıyla immün cevap başlatılır. Lenfositlerin etkin hale gelmeleri ile klonal ekspansiyon denilen aynı türden lenfosit klonları oluşur. B lenfositler antikor üreten efektör hücrelere dönüşürken bazı T lenfositler de enfekte konakçı hücrelerini ortadan kaldıran efektör hücrelere dönüşürler. Bu dönüşmenin amacı yabancı antijenleri yok etmeye yardımcı olacak maddeleri üretmektir. Oluşan bu efektör hücreler ve ürünleri ile doğal immün sistemin de yardımıyla mikroorganizmalar yok edilir. İşlevi biten bu efektör hücrelerin bir kısmı apoptozise uğrar ve açığa çıkan ölü hücreler fagositler tarafından temizlenir. Efektör hücrelerin bir kısmı da dinlenme evresine girer ve yıllarca yaşayabilen hafıza hücrelerini oluşturur (Camcıoğlu 2021).

İmmün sisteminde yetersizliği olan insanlarda genellikle hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonların veya immün sistem disfonksiyonu ile oluşan hastalıkların görülmesi, immün sistemde rol oynayan her bir hücrenin insan sağlığı için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (Camcıoğlu 2021).

2.1.1. Doğal İmmün Sistem

Vücut, patojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara veya hastalıklara, farklı zamanlarda devreye giren savunma sistemleri ile cevap verir. Bunların ilki hemen her zaman hazır bulunan, enfeksiyonun veya hastalığın başlangıcından itibaren işlev gören, erken savunmada gerekli gen ekspresyonlarını ve protein sentezlerini gerçekleştiren doğal immün sistem mekanizmalarıdır. Diğer savunma sistemi ise doğal immün sistemin bastıramadığı durumlarda, uzun süreli bağışıklık kazanmayı sağlayan adaptif immün sistem mekanizmalarıdır (Parham 2014).

Doğal immün sistem bileşenleri:

- Epitel yüzeylerinde üretilen epitel ve antimikrobiyal kimyasallar gibi fiziksel ve kimyasal bariyerler
- Fagositik hücreler (nötrofiller ve makrofajlar), dentritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri
- Kompleman sistemi bileşenleri ve kan proteinleri
- Doğal bağışıklık sistemini hücrelerini koordine eden sitokinler

Edinsel bağışıklığın ana bileşenleri ise lenfositler ve bunlardan salgılanan antikorlardır. Edinsel immün sistem farklı moleküllere karşı özgüllük gösterir ve hatırlama yeteneği ile aynı mikroba maruz kalındığında daha güçlü tepki vermeyi sağlar (Abbas ve ark. 2017).

Özetle doğal immün sistem antijen spesifik değildir, hızlı yanıtta rol oynar ve hafıza yeteneği yoktur. Başlangıç inflamatuvar yanıtında ve antiviral korumada başlıca rol oynar. Adaptif immün sistem ise antijen spesifiktir, günler içinde yavaş yanıt verir ve hafıza yeteneğine sahiptir (Coico 2021).

2.1.2. Edinsel İmmün Sistem

Edinsel immün sistem, organizmayı enfekte eden patojenle ilk karşılaşmada mikroorganizmanın yapısal özelliklerini tanımaya başlar ve patojeni hedef alır. Nötralizasyon, öldürme ve doğal immün sistem hücrelerini ilgili hedefe yönlendirme yeteneğine sahip antikorlar ile yanıt verir. Daha önce karşılaşılan bir antijene karşı verilen bağışıklık cevabı uyarlayabilme kabiliyeti ile immün sistemin hafızasının temeli atılır ve süreçte bir hafıza bankası oluşturulur. Aynı patojenle tekrar karşılaşıldığında vücut patojeni

hatırlar ve cevap vermede özgül bir immün sistemle karşılaşılır. Bu durum, immün sistemin hızlı ve güçlü yanıtlar vermesine olanak sağlar, aynı zamanda immün cevap sırasında konak hücre ve dokuların hasar görmesini engeller (Peakman ve Vergani 2009; McComb ve ark. 2019; Camcıoğlu 2021).

Edinsel immün sistemin bileşenleri:

- Hücresel İmmünite: Mikropların spesifik olarak tanınmasından sorumlu olan molekülleri bağışıklık sistemine tanıtan T hücre reseptörleri ve membran atak kompleksi molekülleri
- Humoral İmmünite: B hücreleri tarafından üretilen moleküller

Edinsel immün sistemin özellikleri:

- Özgül ve yabancıyı tanıma: Farklı moleküller arasında ve aynı zamanda kendinden olan ile olmayan arasında ayırım yapabilme, rastgele yanıt vermek yerine gerekli olana benzersiz şekilde yanıt verme
- Uyum sağlama yeteneği: Daha önce karşılaşılmayan mikroorganizmaya karşı yanıt verebilme
- Hafıza: Patojenle daha önceki teması hatırlama ve ona öğrenilmiş şekilde daha güçlü ve hızlı yanıt verme (Coico 2021).

Hücresel İmmünite

Lenfositlerin üretildiği, yabancı antijenleri tanımak ve bunlara cevap vermek üzere eğitildiği yer birincil lenfoid organlardır (kemik iliği ve timüs). İkincil lenfoid organlar ise olgun lenfositlerin bulunduğu, efektör hücrelere farklılaştığı dalak, lenf düğümleri ve ince barsaktaki peyer plakları gibi mukozal lenfoid dokuları içerir. Kemik iliğinde hemapoetik kök hücrelerden köken alan ortak lenfoid progenitör hücrelerden T ve B lenfositler farklılaşır. B hücreleri olgunlaşmalarını kemik iliğinde tamamlayıp perifere çıkarılarken; T lenfositler timusa göç ederek olgunlaşmalarını tamamlarlar. T lenfositler timusa giderken CD4- CD8- olarak çift negatif fenotipe sahiptirler, daha sonra CD4+ veya CD8+ olmak üzere tek pozitif olma yoluna ilerlerler ve bu tek pozitif haliyle perifere çıkarlar (Oktelik ve Ayçin 2023).

Antijenle karşılaşmadan önce timusta birçok spesifikliğe sahip T lenfositler üretilir. Antijen, doku uyumluluk kompleksi (MHC) molekülü ile T hücrelerine sunularak T hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşir (Parkin ve Cohen 2001).

T lenfositlerinin aktivasyonunun amacı, herhangi bir antijen için belirlenmiş reseptörlere sahip küçük bir lenfosit havuzundan, bu antijeni tanıyıp ortadan kaldıracabilecek çok sayıda fonksiyonel efektör hücreler elde etmek ve bu sayede hızlı yanıt oluşturmak üzere hafıza hücreleri oluşturmaktır (Abbas ve ark. 2017).

T lenfositlerin antijen reseptörleri MHC moleküllerine bağlı haldeki peptid parçalı antijenleri tanıyabilirken, B lenfositlerin antijen reseptörleri çözünebilir formdaki veya hücre yüzeyiyle ilişkili molekülleri tanıyabilir. Patojen antijenleri yakalayan ve bunları T lenfositlerce tanınmak üzere sergileyen hücrelere antijen sunan hücreler denir. MHC'ler bu antijen sunan hücrelerin membranlarında bulunan moleküllerdir, mikroplara karşı savunmada ilk adımda görev alırlar. Antijenler T lenfositler tarafından tanındıktan sonra naif T lenfositler efektör hücrelere ve hafıza hücrelerine farklılaşırlar. Patojenle enfekte olmuş hücreyi öldürmekle görevli CD8+ sitotoksik T hücreleri MHC sınıf 1 moleküllerince sunulan peptidleri tanırken, immün cevapta hücrelere yardımcı olmakla görevli CD4+ yardımcı T lenfositleri ile aşırı ve istenmeyen immün cevaplarını sınırlandırmakla görevli regülatuar T lenfositler MHC sınıf 2 moleküllerince sunulan peptidleri tanır (Delves ve ark. 2017; Abbas ve ark. 2019).

Humoral İmmünite

B lenfositler tarafından üretilen antikorlar humoral immün sistemde rol oynar. Bu sayede toksinlerin nötralizasyonu, bakterilerin opsonizasyonu, mikroorganizmaların mukozalara yapışmasının engellenmesi ve enfekte olmuş hücreler ile tümör hücrelerinin, antikora bağlı sitotoksik etkilere karşı hassaslaştırılması sağlanır. Böylece doğal immün sistemin gücü artırılmış olur (Parkin ve Cohen 2001).

B lenfositler kemik iliği öncül hücrelerinden gelişir ve periferik lenfoid organlara yerleşir. B lenfositlerin erken gelişme aşamalarında her biri aynı antijen spesifikliğine sahip immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin D (IgD) birlikte ekspres edilir. Daha sonra üzerinde B hücresi reseptörünü taşıyan bu B lenfositleri, diğer immünoglobulin tiplerini yapmak için değişime uğrayabilir hale gelir (Abbas ve ark. 2017; Coico 2021).

B lenfositlerin farklı antijen tiplerine karşı antikor yanıtlarının T lenfosit bağımlı ve T lenfosit bağımsız olmak üzere iki şekli vardır. Polisakkarit, nükleik asit, lipitler gibi antijenler, T hücreleri olmadan antikor üretimini uyarabilirken; protein yapıdaki antijenlere karşı T lenfosit bağımlı antikor üretimi olur. T lenfositlerinden bağımsız gelişen yanıtlar IgM ile sınırlı, özgüllüğü düşük ve kısa ömürlüdür. Proteinlere yanıt olarak oluşturulan T lenfosit bağımlı yanıtta ağır zincir izotip değişimi ve afinitenin olgunlaşması sağlanır. Afinitenin olgunlaştırılması ile enfeksiyonun kalıcı veya tekrarlayıcı olması durumunda antikorların antijene bağlanma yeteneği artırılmış olur. Protein yapıdaki bir antikor tepkisinin oluşması için o antijene özgü B lenfosit ile yardımcı T lenfositlerin lenfoid organlarda bir araya gelmeleri ve B lenfositlerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaracak şekilde etkileşime girmesi gerekir. Yardımcı T lenfositlerin yüzeyinde, antijene spesifik B lenfositlerini aktive etmek için CD40 ligandı bulunur ve sitokinler salgılanır. Aktive olmuş yardımcı T lenfosit üzerindeki CD40 ligandı, B hücresi üzerindeki CD40'a bağlanır. CD40'ın devreye girmesi ile B lenfositlerin çoğalması, antikor sentezlenmesini ve salgılanmasını uyararak sinyaller üretilir. T lenfositlerince üretilen sitokinlerin etkisiyle immünoglobulin G (IgG), immünoglobulin A (IgA), immünoglobulin E (IgE) sentezlenmeye başlar ve olgunlaşmanın bir sonraki adımı olan plazma hücreleri ile hafıza hücrelerinin oluşumuna geçilir. Plazma hücreleri, B lenfositlerin aktivasyonundan 24-48 saat sonrasında üretilir ve kemik iliğine göç ederek antikor sentezlemeye uzun zaman devam edebilir (Parkin ve Cohen 2001; Abbas ve ark. 2019; Coico 2021).

2.2. İmmünoglobulinler

İmmünoglobulinler, B lenfositlerinin gelişiminin ve farklılaşmasının sonucunda oluşan plazma hücreleri tarafından belirli bir antijene cevap olarak sentezlenen antikorlardır. İmmünoglobulinler, disülfid bağları ile birbirine bağlanan, değişken ve sabit bölgeler içeren ikişer eş ağır ve hafif zincirden oluşan, dört zincirli yapıda moleküllerdir. Aminoasitlerden oluşan sabit bölge ve antikora özgüllük kazandıran değişken bölge ile Y şeklini alır. Antikoru içerdiği farklı ağır zincir türleri ile alfabetik olarak adlandırılan beş sınıf immünoglobulin vardır: IgG γ (gamma), IgM μ (mu), IgA α (alfa), IgD δ (delta) ve IgE ϵ (epsilon) (Megha ve Mohanan 2021).

İmmünoglobulin IgG

Toplam serum immünoglobulinlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan IgG molekülleri iki γ ağır zincir ve iki κ (kappa) veya iki λ (lambda) hafif zincirden oluşmaktadır. γ zincirindeki dizilim farklılıklara göre ve ağır zincirler arasındaki disülfid bağlarının sayısı ile konumuna göre alt gruplara ayrılmaktadır. Azalan ortalama serum konsantrasyonlarına göre de IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olarak numaralandırılmıştır (Megha ve Mohanan 2021). İmmünoglobulin G, en uzun yarı ömre sahip sınıftır. Kompleman kaskadının aktivasyonunu, toksinlerin ve virüslerin nötralizasyonunu sağlar (Schroeder ve Cavacini 2010). IgG1, IgG3 ve IgG4 plasentayı kolaylıkla geçebilmektedir. Anneden bebeğe transplasental geçen bu immünoglobulinler, bebek, doğumdan sonra kendi antikörlerini oluşturmaya başlayana kadar kendisini idare edecek immünoglobulin kaynağı oluşturmuş olur (Lauren 2022).

İmmünoglobulin M

IgM, toplam immünoglobulinlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. B lenfositlerin gelişimi sırasında eksprese edilen ilk immünoglobulindir. Naif B hücreleri yüzeylerinde monomerik IgM eksprese ederler. Humoral bağışıklığın erken aşamalarında antijene karşı cevapta ilk olarak üretilen ve yenidoğanlar tarafından sentezlenen ilk immünoglobulindir (Schroeder ve Cavacini 2010; Megha ve Mohanan 2021).

İmmünoglobulin A

IgA, toplam immünoglobulinlerin %10-15'ini oluşturur. Solunum yollarında, bağırsaklarda, ürogenital sistem gibi mukozal bölgelerde, tükürükte, göz yaşında ve anne sütünde bulunur. Mukozal yüzeyleri, toksinlerden ve patojenlerden nötralizasyon veya mukozal yüzeye bağlanmayı önleyerek doğrudan korur. Bazı bakteriler IgA üzerindeki glikanlar tarafından hapsedilebilir. Salgısal IgA'nın bir antijenin dendritik hücrelere alınması yoluyla bağırsak dokusunda bağışıklık yanıtının güçlendiricisi olarak görev yapabileceği öne sürülmüştür (Schroeder ve Cavacini 2010; Megha ve Mohanan 2021).

İmmünoglobulin E

En düşük serum konsantrasyonuna ve en kısa yarı ömre sahip olmasına rağmen çok güçlü bir immünoglobulin olan IgE, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve alerjik reaksiyonlarla ilişkilidir, aynı zamanda paraziter enfeksiyonlara verilen yanıtta görevlidir. Alerjenlere bağlanıp mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını tetikleyerek alerjide rol oynar (Schroeder ve Cavacini 2010; Megha ve Mohanan 2021).

İmmünoglobulin D

Serum immünoglobulinlerinin yaklaşık %0,2'sini oluşturan ve yarı ömrü kısa olan IgD'nin antimikrobiyal faktörler üretmek için bazofilleri ve mast hücrelerini aktive etme yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir. Mevalonat kinaz enzim defektlerinin neden olduğu ve ateş ataklarının görüldüğü hiperimmünoglobulin D sendromu, IgD'nin proinflamatuvar aktiviteyi arttırdığını desteklemektedir (Chen ve Cerutti 2011; Megha ve Mohanan 2021).

2.3. İmmün Yetmezlikler

İmmün yetmezlikler, eksikliğin hastalığın nedeni olduğu kalıtsal primer immün yetmezlikler ile bir başka hastalık sonucunda bağışıklık düşüklüğünün meydana geldiği sekonder immün yetmezliklerden oluşur. PİY, bağışıklık sisteminin konjenital bozukluklarıdır ve tekrarlayan enfeksiyonlar, inflamasyon, alerji, malignite ve otoimmüniteye karşı yüksek duyarlılık ile klinik bulgu verirler. Primer immün yetmezlik hastalıklarının büyük çoğunluğu monogenik kalıtım göstermektedir ve bugüne kadar 500'e yakın genetik bozukluk tespit edilmiştir. Tekrarlayan enfeksiyonları olan bir hastada enfeksiyonun türüne göre altta yatan hastalık hakkında bilgi edinilebilir. Tekrarlayan otitis media veya bakteriyel pnömoni, B hücre yetmezlikleri ve antikor eksikliklerinde; protozoal ve viral enfeksiyonlar T hücre yetmezliklerinde sık görülür. Enfeksiyonların zamanlaması da hastalık hakkında ipucu verir. Bebekler yaşamlarının ilk 6 ayında anneden geçen immünoglobulinler ile korunur, humoral immün yetmezlikler postnatal 6 aydan sonra bulgu verir (Erman ve Çipe 2020; Coico 2021).

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği Komitesi tarafından derlenen ve en son 2022’de güncellenen rapora göre PİY içinde 485 hastalık tanımlanmıştır ve 10 kategoride sınıflandırılmıştır (Tangye ve ark. 2022):

1. Kombine İmmün Yetmezlikler
2. Sendromik Bulguların Eşlik Ettiği Kombine İmmün Yetmezlikler
3. Antikor Eksikliğinin n Planda Olduğu İmmün Yetmezlikler
4. İmmundisreglasyon Hastalıkları
5. Konjenital Fagosit Sayı ve Fonksiyon Bozuklukları
6. İntrensek ve Doğuştan İmmünite Kusurları
7. Otoinflamatuvar Hastalıklar
8. Kompleman Defektleri
9. Kemik İliği Yetmezlikleri
10. Doğuştan İmmün Yetmezlikleri Taklit Eden Fenokopiler

2.3.1. Agammaglobulinemi ile Seyreden İmmün Yetmezlikler

Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği’ne göre (ESID) agammaglobulinemi tanı kriterleri arasında serum IgG değeri <500 mg/dl, IgA ve IgM düzeyleri normal düzeyin 2 standart sapmanın altında olması yer alır (Cardenas-Morales ve Hernandez-Trujillo 2022).

- A) B hücrelerinin önemli ölçüde azaldığı veya olmadığı agammaglobulinemiler
- X’e Bağlı Agammaglobulinemi (Bruton hastalığı)
 - μ ağır zincir eksikliği
 - $\lambda 5$ eksikliği
 - $Ig\alpha$ eksikliği
 - $Ig\beta$ eksikliği
 - BLNK eksikliği
 - p110 γ eksikliği
 - p85 eksikliği

- E47 transkripsiyon faktör eksikliği
- ZIP7 (SLC39A7) eksikliği
- Hoffman syndrome/TOP2B eksikliği
- FNIP1 eksikliği

B) B hücre sayılarının normal olduğu agammaglobulinemiler

- Yaygın Değişken İmmün Yetmezlikler
- CD19 eksikliği
- CD20 eksikliği
- PTEN eksikliği
- TACI eksikliği
- NFkB1-2 eksikliği
- IKAROS eksikliği

Yukarıdaki hastalıklara ilave olarak agammaglobulinemik seyreden sendromik immün yetmezlikler de vardır:

- Ataksi Telenjiektazi
- Nijmegen Breakage Sendromu
- İmmünodeficiency with Centromeric Instability and Facial Anomalies (ICF types 1, 2, 3, 4)
- Wiskott-Aldrich Sendromu
- Bloom Sendromu
- Kıkırdak saç hipoplazisi

A) B hücrelerinin önemli ölçüde azaldığı veya olmadığı agammaglobulinemiler

X'e Bağlı Agammaglobulinemi

Dolaşımdaki B hücrelerinin yokluğu ile karakterize nadir bir primer immün yetmezlik olan X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA), ilk defa 1952 yılında Bruton tarafından tekrarlayan enfeksiyonlar ve agammaglobulinemisi olan bir erkek çocukta tanımlanmıştır. Daha sonra hastalıktan sorumlu genin X kromozomunun uzun kolunda Xq21.3 --- Xq22 olduğu belirlenmiştir. Bruton tirozin kinaz (Btk) gen mutasyonları,

agammaglobulinemili vakaların yaklaşık %85'inden sorumludur. Geri kalan %15'i ise IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B ve BLNK gibi genlerin mutasyonlarından kaynaklanan otozomal resesif geçişli agammaglobulinemilerdir. Otozomal resesif agammaglobulineminin XLA ile karşılaştırıldığında daha şiddetli ve erken başlangıç gösterdiği bildirilmektedir. Etnik kökenlere bağlı olarak 1:100.000'den 1:200.000'e kadar değişen sıklıkta görülmektedir (El-Sayed ve ark. 2019; Bagheri ve ark. 2019; Plebani ve Lougari 2020). Hastaların yaklaşık %80'i ilk 1 yaşta tanı almaktadır (Oktelik ve Ayçin 2023).

Btk enzimi B lenfositlerin olgunlaşmasında ve aktivasyonunda rol oynar. BTK genini etkileyen kromozom üzerinde fonksiyon kayıplarına bağlı olarak dokulardaki ve dolaşımdaki B lenfositler, plazma hücreleri oluşturmada başarısız olurlar, sonucunda tüm serum immünoglobulin düzeylerinde ciddi düşüklük gözlenir. CD19 ve CD20 kullanılarak bakılan akım sitometri ile tespit edilen B lenfositlerinin hemen hiç olmadığı saptanır. Aynı zamanda B hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu dokularda, lenf bezlerinde ve tonsil dokusu boyutlarında da azalma görülür. T hücreleri ve fonksiyonları korunmuşsa da son kanıtlar BTK'nın nötrofil fonksiyonlarında da rolü olduğunu göstermiştir (El-Sayed ve ark. 2019; Peakman ve Vergani 2009).

Etkilenen erkek bireyler, plasental olarak aktarılan immünoglobulin G'nin koruyuculuğunun bittikten sonra, yaklaşık 6-12 aylar arasında klinik bulgu vermeye başlarlar. Üst ve alt solunum yollarında piyojenik organizmalarla tekrarlayan enfeksiyonları tipiktir. Üst solunum yolu enfeksiyonunun türü en çok otitis mediadır, bunu sinüzit takip eder. Enfeksiyon etkenleri sıklıkla streptococcus pneumoniae, haemophilus influenza gibi kapsüllü bakterilerdir. Yine mycoplasma türleri de solunum sistemi enfeksiyonlarından sıklıkla sorumludur ve diğer patojenlerle beraber hastalık şiddetini artırabilir. Pseudomonas türleri ise septisemide en sık izole edilen patojendir. Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının etkenlerinden giardia lamblia, campylobacter jejuni ve salmonella sayılabilir, kronik diyareye ve malabsorbsiyona neden olurlar. Bakteriyal konjonktivit, perikardit ve piyoderma gangrenozum daha nadir görülen enfeksiyonlardır (Plebani ve Lougaris 2020).

Etkilenen hastaların özellikle enterovirüs, ecovirüs ve coxsackie virüslere karşı hassas olduğu gösterilmiştir. Canlı zayıflatılmış oral aşı sonrası aşıyla ilişkili çocuk felci rapor edilmiştir ve yüksek oranda komplikasyona neden olduğu bildirilmiştir. Bruton

hastalarında ataksi, parestezi, bilişsel becerilerde kayıp, sensörinöral işitme kaybı gibi ilerleyici nörolojik semptomlar ortaya çıkarsa enteroviral meningoensefalit akılda tutulmalıdır. Helicobacter enfeksiyonları, dermatomiyozit benzeri sendrom, fasiit, miyozit, artrit, alopesi, glomerülonefrit, amiloidoz ve membranöz glomerülopati diğer nadir görülen kliniklerdir. Mide adenokarsinomları ve kutanöz T hücreli lenfomalar da Bruton hastalarında rapor edilmiştir (Devonshire ve Makhija 2019; Plebani ve Lougaris 2020).

Lenfomalar ve kronik akciğer hastalıkları Bruton hastalığında yaşamı tehdit eden komplikasyonlardır. Bruton hastalığında laboratuvar bulguları, düşük veya saptanamayan immünoglobulin serum düzeyleri ile periferik B hücrelerinin hemen tamamen yokluğudur. Hastaların IgG düzeyi tipik olarak 200 mg/dl'nin altındadır. Periferik kan akım sitometride CD19 ve CD20 pozitif boyanan matur B lenfositlerin oranı genellikle %1'in altındadır (Oktelik ve Ayçin 2023; Lackey ve Ahmad 2024).

Öykü, aile öyküsü, klinik bulgular ve fizik muayenenin ardından laboratuvar ve genetik testler ile tanısı konur. Tanı için mutasyonun tanımlanması, BTK geninin moleküler analizinin yapılması gerekmektedir. Tedavide asıl amaç dolaşımdaki immünoglobulinleri enfeksiyonları kontrol edecek seviyeye getirmektir, bunun için de immünoglobulin replasman tedavisi kullanılır. İmmünglobulin replasmanı 3-4 haftada bir yapılır ve IgG düzeyi 500-600 mg/dl düzeyinde tutulmaya çalışılır. Buna ek olarak profilaktik antibiyotik tedavileri de gerekebilmektedir (Peakman ve Vergani 2009; Plebani ve Lougaris 2020; Oktelik ve Ayçin 2023).

μ Ağır Zincir Eksikliği

Btk mutasyonu gösterilemeyen agammaglobulinemik hastalarda, ailede akrabalık öyküsü ya da otozomal resesif kalıtım paterni söz konusu ise, otozomal resesif agammaglobulinemiden şüphelenilmelidir (Mercan 2015). 14. kromozomda yer alan μ ağır zincir genindeki (14q32.33) mutasyonlar, agammaglobulinemilerin %5 kadarından sorumludur. Kemik iliğinde B lenfositlerin gelişiminde rol oynayan fonksiyonel kompleksin yapısını ve fonksiyonunu bozan μ ağır zincir gen mutasyonları, B hücre gelişiminde tam bloğa neden olur ve agammaglobulinemi oluşur (Camcıoğlu ve ark. 2020).

Igα Eksikliği

Otozomal resesif kalıtılan agammaglobulinemiye Igα ve Igβ'yi kodlayan CD79a ve CD79b mutasyonları da neden olmaktadır. B lenfosit hücre reseptör kompleksindeki bu mutasyonlar, kemik iliğinde erken B lenfosit hücrelerinin gelişiminin engellenmesine, pro-B'den pre-B hücresine geçişte blok olmasına, bu da periferik dolaşımda olgun B lenfositlerin yokluğuna yol açar. Sonucunda tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, ishal, büyüme gelişme geriliği ve yüz anormallikleri gibi klinik oluşur (Minegishi ve ark. 1999; Wang ve ark. 2002; Yu ve ark. 2024). Tedavide immünoglobulin replasman tedavisi uygulanır (Yu ve ark. 2024).

B) B hücre sayılarının normal olduğu agammaglobulinemiler

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) en sık görülen semptomatik primer immün yetmezliktir, tipik olarak geç çocukluk veya erken yetişkin dönemde ortaya çıkar, ağırlıklı olarak antikor eksiklikleri görülür. Dolaşımdaki B lenfositlerin sayısı genelde normaldir, hastalarda antikor üretiminde bozuklukla birlikte hafif derecede T hücre defektleri de olabilir. YDİY'de çeşitli monogenik bozukluklar tanımlanmıştır. ICOS, TNFRSF13B, CD19, CD20 ve BAFF-R genlerinde mutasyonlar YDİY ile ilişkilendirilmiştir. Patogeneizde B lenfositlerin gelişim aşamalarını etkileyen farklı epigenetik bozukluklar (DNA metilasyonu, kromatin modülasyonu, histon modifikasyonu, transkripsiyon faktörü ifadesi ve kodlamayan RNA'lar) da gösterilmiştir (Abbott ve Gelfand 2015; Yazdani ve ark. 2020).

YDİY geniş bir yelpazede klinik belirtiler gösterir, semptomlar genellikle 2-5 yaş ve 16-20 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Antikor eksikliklerine bağlı olarak tekrarlayan bakteriyel üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, sinüzit, interstisyel akciğer hastalıkları, enteropatiler, lenfoproliferasyon ve malignite, alerjik hastalıklar ve otoimmünite görülebilir. Enfeksiyona streptokok, stafilokok ve haemophilus türleri, moraxella catarrhalis, neisseria meningitidis gibi bakteriyel mikroorganizmalar; rhinovirus ve herpes gibi viral patojenler ve mycoplasma türleri neden olabilmektedir (Oktelik ve Ayçin 2023).

Hastaların %20-30 kadarında tanı anında ve izlem sırasında bir veya daha fazla otoimmün hastalık bulunabilmektedir. Otoimmün sitopeniler (immün trombositopenik

purpura gibi), pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, psöriazis, sistemik lupus eritematozus, Hashimoto tiroiditi, otoimmün hepatit, tip 1 diyabetes mellitus, vitiligo, alopesi, otoimmün enteropatiler YDİY'ye eşlik edebilmektedir (Oktelik ve Ayçin 2023).

YDİY olgularının fizyopatolojisini aydınlatmak için yapılan çeşitli çalışmalar T lenfosit, B lenfosit ve izotip dönüşümü, monosit-makrofaj sistemini ilgilendiren birtakım bozukluklar saptanmıştır. En mühim bulgu izotip dönüşümü yapmış hafıza B lenfosit sayısının düşük olmasıdır. Laboratuvarında azalmış immünoglobulin düzeyleri ve enfeksiyonlara karşı zayıf antikor yanıtları saptanır. Tanı, 2 yaş ve üzeri hastalarda IgG seviyesi ile beraber IgM ve/veya IgA'dan en az birisinin yaşa göre 2 standart sapmanın altında olması, izohemaglutinin yokluğu ve/veya zayıf aşı cevaplarının saptanması ve diğer a/hipogammaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesiyle konulur. Tedavide hastalığın ciddiyetine göre intravenöz immünoglobulin verilebilmektedir (Peakman ve Vergani 2009; Yazdani ve ark. 2020; Oktelik ve Ayçin 2023).

TACI Mutasyonu

Tümör nekroz faktörü reseptörü süper aile üyesi 13B (TNFRSF13B) olarak da bilinen transmembran aktivatörü ve kalsiyum modüle edici siklofilin ligand etkileşimcisi (TACI) proteini, tümör nekroz faktörü (TNF) benzeri reseptör ailesinin bir üyesidir ve immün sistemde rol oynayan hücrelerin hayatta kalmasını ve apoptozisini düzenler. TACI, T lenfositten bağımsız B lenfositlerin antikor yanıtlarını kontrol eder, antikorların izotip değişimine ve homeostazisine yardımcı olur, böylece immünoglobulin üretimine aracılık eder (Cekic ve ark. 2020). Plazma hücrelerinin farklılaşmasında, özellikle IgA antikorlarının sentezlenmesinde, B ve T hücrelerinin fonksiyonlarını kontrolünde rol oynar. Mukozal IgA'yı kontrol etmenin yanında inflamatuvar yanıtları da artırır (Platt ve ark. 2021).

YDİY'ye neden olan birçok genetik bozukluk arasında en yaygın olanlarından biri TNFRSF13B/TACI mutasyonlarıdır (Kakkas ve ark. 2021). TACI mutasyonunun görülme sıklığı tüm YDİY hastalarında yaklaşık %10'dur (Erdem ve ark. 2019). Belirli TNFRSF13B mutasyonları YDİY hastalarını otoimmüniteye ve lenfoproliferasiyona yatkın hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda IgA ve IgG'nin birlikte düşük olduğu hastalarda da, selektif IgA eksikliği olan hastalarda da TACI defektlerinin prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. Tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı klinik bulgular, a/hipogammaglobulinemi,

lenfadenopati, splenomegali klinik görülen durumlardır (Kakkas ve ark. 2021; Salzer ve Grimbacher 2021).

CD19 Eksikliği

Kemik iliğinde B lenfosit hücresi farklılaşması sırasında CD19 yüzey molekülü, erken aşamada ortaya çıkar ve plazma hücresine farklılaşana kadar hücre yüzeyinde kalır. CD19, olgun B lenfositlerin yüzeyindeki CD19 kompleksini oluşturan proteinlerden biridir ve bu gendeki mutasyonlar, hem kemik iliğinde olgunlaşmamış B hücrelerin farklılaşmasını engeller, hem de periferik dolaşımdaki olgun B lenfositlerin antijenik uyarıya karşı kusurlu cevap vermesine yol açar. Esas olarak tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile kendini gösterir (van Zelm ve ark. 2006; Wentink ve ark. 2018).

Sendromik Özellikleri Olan İmmün Yetmezlikler

Sendromik immün yetmezlikler, multisistemik klinik bulgularla beraber immün sistemin de etkilendiği genetik ve patofizyolojik olarak heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Sendromik immün yetmezlikler, tek gen defektleri, kromozomal anormallikler gibi birçok nedenle oluşabilmektedir ve bu genetik kusurlar önemli birtakım hücresel süreçleri de etkileyerek çok sayıda sistemi etkilemektedir (Szcawinska-Poplonyk ve ark. 2021; Ng ve ark. 2023).

Sendromik özellikleri olan immün yetmezlik hastalarında görülen immün yetmezlikler oldukça heterojendir, dolayısıyla bu durum farklı sendromlardaki genetik değişkenliği de yansıtır. Hastalarda anatomik, fonksiyonel ve gelişimsel anormallikler görülür; mikrosefali, yüz dismorfizmi, ağız ve diş anomalileri, kas-iskelet anomalileri, kardiyovasküler malformasyonlar, nörolojik, gastrointestinal ve hematolojik bozukluklar ile dermatolojik sorunlar görülebilmektedir. Hastaların kliniklerine ek olarak gözlenen bu çeşitli fenotipler sendromların tanınmasında yol gösterici olabilmekle beraber sendromik immün yetmezliklerin tanısı hala güçlüğüne korumaktadır. Klinikte özellikle tekrarlayan fırsatçı ciddi enfeksiyonlar, otoinflamasyon, otoimmünite gibi immün disregülasyonlar, lenfoproliferasyon ve malignite gibi durumlara yatkınlık söz konusudur. Enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, sadece immün yanıtların bozulmasından değil, yarık damak-dudak, trakeomalazi, iskelet deformiteleri gibi yapısal bozukluklardan yahut nöromuskuler hastalıklar gibi işlevsel bozukluklardan da kaynaklanmaktadır (Kerseboom ve ark. 2011; Szcawinska-Poplonyk ve ark. 2021; Ng ve ark. 2023).

Ataksi Telenjektazi (AT)

Bir kromozomal kırılma sendromu olan ataksi telenjektazi, genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, ilerleyici serebellar ataksi, okulomotor dispraksi, dizartri, okulokütanöz telenjektazi ve immün yetmezlik ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Kromozomal instabilite ve iyonlaştırıcı radyasyona karşı artan duyarlılık, klasik ataksi telenjektazinin ayırt edici özelliği olup özellikle lenfomalar ve lösemiler olmak üzere malignitelere karşı artan duyarlılığa yol açar. Hastalıkta mutasyona uğramış, kromozom 11 üzerinde yer alan ve yaklaşık 150 kb'yi kapsayan mutant ataksi telenjektazi (ATM) geni, hücre döngüsünde kontrol noktası kontrolü, DNA onarımı ve DNA çift sarmallı kopya düzenlenmesinde rol oynayan fosfotidilinositol 3 kinaz ailesinin bir üyesi olan ATM protein kinazı kodlamaktadır. Ayrıca ATM protein kinaz hücrede oksidatif stresi inhibe ederek hematopoetik kök hücre yenilenmesi için de gereklidir (Chopra ve ark. 2014; Delves ve ark. 2017).

AT hastalarında immün yetmezlik oldukça değişkendir; birçok hastada humoral bozukluklarla birlikte hücresel bozukluklar saptanır, yani kombine immün yetmezlik bulunur. Laboratuvar bulgularında B hücre sayıları genellikle düşüklükle beraber B hücrelerin sayısında da azalma, düşük immünoglobulin seviyeleri (IgG, IgA veya IgM), düşük IgG2, kusurlu polisakkarit antikor yanıtları ve lenfopeni yer alır. Timik hipoplazi görülür. Lenfoid malignitelerin riski artmıştır. Karaciğer hastalıkları ve insülin direnci, büyüme geriliği gibi patolojiler de eşlik edebilmektedir (Coico 2021; Kersseboom ve ark. 2011). Nadir de olsa disgerminom gibi primer over tümörleri de gelişebildiği gösterilmiştir (Koksal ve ark. 2007).

Klinikte ilerleyici serebellar ataksi, okulokütanöz telenjektaziler, maligniteye karşı artmış duyarlılık gözlenir. Ataksi, yürümeye başladıktan kısa süre sonra gelişmeye başlar, ekstrapiramidal semptomlarla beraber nörolojik gerileme belirginleşir (Kersseboom ve ark. 2011).

Hastanın nöronlarında, karaciğer ve akciğer hücrelerinde inflamasyona ve oksidatif strese karşı konulamaz ve hastalık ilerler. Tedavide immünoglobulin replasman tedavisi ve antibiyotik profilaksisi kullanılır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve bronşiektazisi olan hastalarda fayda sağlayabilse de tedavi ile immün sistemin desteklenmesinin, nörolojik gerilemeyi ve malignitelerin gelişimini ne düzeyde engelleyebileceği bilinmemektedir.

Genellikle akciğer yetmezliği, lösemi ve lenfoma gibi hematolojik maligniteler nedeniyle ölüm gerçekleşir (Coico 2021; Zielen ve ark. 2021).

Nijmegen Kırılma Sendromu

Bağışıklık işlev bozukluğu, radyasyon duyarlılığı ve artan kanser insidansı ile karakterize bir diğer hastalık, çift sarmallı DNA kırılma onarım kompleksinin bir bileşeni olan nibrini kodlayan NBN geninde (eski adıyla NSBI) mutasyonun olduğu Nijmegen Kırılma Sendromudur (Delves ve ark. 2017).

Mikrosefali, belirgin filtrum, epikantus, büyük kulaklar, seyrek saç gibi kraniofasiyal özellikler; cafeaulait lekeleri, vitiligo, kutanöz telenjektaziler gibi cilt bulguları; klinodaktili, sindaktili, anal atrezi, hidronefroz, kalça displazisi, ovaryen yetmezlik bulguları gözlenir. Özellikle lenfoid kökenli malignitelerin görülme sıklığı fazladır; bunlardan en sık görülen Hodgkin dışı lenfomadır. Birçok hastada ikinci bir malignitenin de geliştiği bilinmektedir. Klinikte büyüme gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, tekrarlayan otit ve pnömoni, bronşit, bronşektazi, solunum yetmezliği, menenjit, sinüzit, gastroenterit gibi tablolar görülebilir. Doğumdan itibaren gözlenen mikrosefali, yaşla beraber belirginleşen dismorfik bulgular ile tanıdan şüphelenilir. Laboratuvarında lenfopeni, düşük serum IgA, IgG veya IgG2 seviyeleri saptanır. T hücrelerinde azalmanın ve antikor eksiklerinin olduğu bir immün yetmezlik vardır (Taylor ve ark. 2019).

İmmündeficiency With Centromeric İnstability and Facial Anomalies (ICF Sendromu)

Ağırlıklı olarak agammaglobulinemi ve hipogammaglobulineminin olduğu immün yetmezlik, sentromerik instabilite ve yüz anomalileri ile karşımıza çıkan nadir görülen ve otozomal resesif kalıtım gösteren ICF Sendromu, 1, 9 ve 16. kromozomların perisentromerik bölgelerinin içinde olduğu spesifik genlerde bulunan mutasyonlardan kaynaklanmaktadır ve genetik heterojenite göstermektedir:

- ICF1 için DNMT3B
- ICF2 için ZBTB24
- ICF3 için CDCA7

- ICF4 için HELLS

(Weemaes ve ark. 2013; Thijssen ve ark. 2015).

Hipertelorizm, burun kökü basıklığı, epikantus, düşük kulaklar gibi hafif yüz dismorfizmi vardır. Klinik spektrum oldukça geniştir, çoğunda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonlar, gelişme geriliği, bilişsel fonksiyonlarda gerilik, psikomotor bozukluklar, skleral telenjektaziler gibi bulgular görülür. Hastalarda genellikle humoral immün yetmezlik vardır. Tedavide immünoglobulinler, enfeksiyonların kontrol alınması için antibiyoterapiler ve hematopoietik kök hücre nakli kullanılır. Yine de şiddetli immün yetmezlik nedeniyle çoğu hasta erken çocukluk döneminde sepsis nedeniyle kaybedilir (Hagleitner ve ark. 2008; Weemaes ve ark. 2013; Hu ve ark. 2019; Vukic ve Daxinger 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı bölümünde takip edilen ve serum IgG değeri 400 mg/dl'nin altı olup, IgA ve IgM değerleri yaşa göre olması gereken değerlerin 2 standart sapmasının altında ölçülen ve takibinde agammaglobulinemi tanısı konulan 25 hasta dahil edilmiştir. Ağır kombine immün yetmezliği olan veya sekonder immün yetmezlik sendromlu hastalar (protein kaybettiren enteropati tanılı hastalar, nefrotik sendrom tanılı hastalar, malignite öyküsü olan hastalar, ilaç kullanımına bağlı durumlar) çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1. Olguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda 25 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, tanı anındaki ağırlık ve boy percentilleri, doğum öyküleri gibi sosyodemografik bilgiler, başvuru yaşı, izlem süresi, anne-baba akrabalığı, ailede ölüm öyküsü, organomegali, lenfadenopati ve sendromik görünüm varlığı gibi fizik muayene bulguları, tanı anında şikayetleri ve sıklıkları, laboratuvar bulguları, IGRT verilme durumu ve süresi ile sağ kalım ve klinik seyirleri değerlendirildi. Hastalara ait veriler, hastane dosyalarındaki kayıtlar kullanılarak toplandı.

Hastalarımızda laboratuvar bulguları olarak; tam kan sayımı ile lenfopeni, nötropeni ve anemi varlığı, nefelometrik olarak IgG, IgA, IgM, IgE serum değerleri, IgG alt grup (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) düzeyleri, hepatit B, tetanoz ve pnömokok aşı yanıtları, izohemaglutinin titreleri, akım sitometri ile periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirildi.

Anemi için hemogloblin değeri <11g/dl; lenfopeni için lenfosit mutlak değeri bir yaş altında <3000/mm³, bir yaş üstünde <1500/mm³; nötropeni için nötrofil mutlak değeri bir yaş altında <1000/mm³, bir yaş üstünde <1500/mm³ olarak kabul edildi. (Bonilla ve Menell. 2016) (Özdemir 2019).

İzohemaglutininin titresi, hastanemiz kan bankasında saptanan anti-A ve anti-B titresi 1/8'in altında ise düşük olarak yorumlandı. Hepatit-B antikor yanıtının 10 mIU/mL'nin altında, tetanoz antikor yanıtının 0,1 IU/mL'in altında ve pnömokok antikor yanıtı hastanemiz referans aralığına göre 3500 mU/mL'nin altında olması yetersiz antikor yanıtı olarak yorumlandı (Bonilla 2020).

Periferik kan lenfosit alt grup analizinde CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD 16+56, CD27, CD31 değerleri ve CD25 aktivasyonları kaydedildi. Değerlerin yaşıa göre normal değerlerine bakıldı. CD25 aktivasyonunda dört kat ve üzeri artışlar aktivasyon olarak kabul edildi.

İlk değerlendirmeden sonra hastalar önce iki gruba ayrıldı:

Grup 1: Klasik agammaglobulinemik hastalar grubu: Periferik kanda B lenfositleri saptanamayan (CD19+: <1) agammaglobulinemik hastalar

Grup 2: Diğer agammaglobulinemik hastalar grubu: Periferik kanda B lenfositleri saptanan agammaglobulinemik hastalar

Grup 2'deki hastalar ise YDIY tanısı konulanlar (Grup 2a) ve sendromik özellikleri olan immün yetmezlikler (Grup 2b) olarak iki grupta tekrar değerlendirildi. Grup 1'de dokuz hasta, grup 2a'da on hasta ve grup 2b'de altı hasta yer aldı. Tüm grupların önce yukarıda belirtilen klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri girişı ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik), minimum, maximum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney *U* ve Kruskal-Wallis *H* testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney *U* testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher exact test kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

3.3. Çalışmanın Etik Boyutu

Etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 2022/11 numaralı, 12.02.2022 tarihli etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25 hasta dahil edildi. Hastaların %36'sı klasik agammaglobulinemi (grup 1), %64'ü diğer agammaglobulinemi (grup 2) idi. Diğer agammaglobulinemik olan hastaların %40'ı YDİY (grup 2a), %24'ü sendromik agammaglobulinemi (grup 2b) tanısı aldı (Tablo 1). Hastaların %32'si Bruton hastalığı, %32'si YDİY, %8'i YDİY-immüendisregulasyon, %8'i ICF3 sendromu, %4'ü ataksi telenjiektazi, %4'ü Nijmegen Kırılma sendromu, %4'ü otozomal resesif agammaglobulinemi, %4'ü sendromik immün yetmezlik idi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların gruplara ayrılması

Özellik	n (%)
Grup	
Grup 1 (Klasik agammaglobulinemi)	9 (36,0)
Grup 2 (Diğer agammaglobulinemi)	16 (64,0)
Grup	
Grup 1 (Klasik agammaglobulinemi)	9 (36,0)
Grup 2a (Yaygın değişken immün yetmezlik)	10 (40,0)
Grup 2b (Sendromik agammaglobulinemi)	6 (24,0)

Tablo 2. Hastaların tanılarının dağılımı

Tanılar	n (%)
Bruton hastalığı	8 (32,0)
Yaygın değişken immün yetmezlik	8 (32,0)
Yaygın değişken immün yetmezlik -immüendisregulasyon	2 (8,0)
ICF3 sendromu	2 (8,0)
Ataksi telenjiektazi	2 (8,0)
Nijmegen Kırılma Sendromu	1 (4,0)
Otozomal resesif agammaglobulinemi	1 (4,0)
Sendromik immün yetmezlik	1 (4,0)

Hastaların %80'i erkekti, %83,3'ünün normal spontan vajinal yol ile doğduğu, %54,2'sinin ailesinde akrabalık öyküsü, %4'ünde kardeş ölüm öyküsü, %36'sında kardeşte immün yetmezlik öyküsü, %48'inde ailede ölüm öyküsü, %4'ünde ailede lösemi öyküsü vardı. Hastalarımızın tümünde erkek/kız oranı 4 idi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların cinsiyet, doğum şekli, akrabalık ve aile öykülerine ait özellikler

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Kız	5 (20,0)
Erkek	20 (80,0)
Doğum şekli (n=24)	
Normal spontan vajinal yol	19 (83,3)
Sezaryen	4 (16,7)
Akrabalık (n=24)	
Yok	11 (45,8)
Var	13 (54,2)
Kardeş ölüm öyküsü (<1 yaş)	
Yok	24 (96,0)
Var	1 (4,0)
Kardeş immün yetmezlik öyküsü	
Yok	16 (64,0)
Var	9 (36,0)
Ailede ölüm öyküsü	
Yok	13 (52,0)
Var	12 (48,0)
Ailede lösemi öyküsü	24 (96,0)
Yok	
Var	1 (4,0)

Grup 1’de yer alan hastaların tamamı erkek, grup 2’de yer alan hastaların %68,8’i erkek ve %31,3’ü kızdı. Grup 2’de erkek/kız oranı 2,2 idi. Grup 1 ve 2’deki hastaların doğum şekilleri benzerdi (p=0,130). Grup 1’dekilerin %22,2’sinde, grup 2’dekilerin %73,3’ünde akrabalık vardı. Grup 2’deki hastalarda akrabalık görülme oranı anlamlı yüksekti (p=0,021). Grup 1’deki hastaların %77,8’inde, grup 2’deki hastaların %31,3’ünde aile ölüm öyküsü vardı. Grup 1’deki hastalarda aile ölüm öyküsü grup 2’deki hastalardan daha yüksekti (p=0,033) (Tablo 4).

Tablo 4. Grup 1 ve grup 2'nin cinsiyet, doğum şekli, akrabalık ve aile öykülerine ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellikler	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2 (n=16) n (%)	p*
Cinsiyet			
Kız	-	5 (31,3)	-
Erkek	9 (100,0)	11 (68,8)	
Doğum şekli (n=24)			
Normal spontan vajinal yol	6 (66,7)	14 (93,3)	0,130
Sezaryen	3 (33,3)	1 (6,7)	
Akrabalık (n=24)			
Yok	7 (77,8)	4 (26,7)	0,021
Var	2 (22,2)	11 (73,3)	
Kardeş ölüm öyküsü (<1 yaş)			
Yok	9 (100,0)	15 (93,8)	-
Var	-	1 (6,3)	
Kardeşte immün yetmezlik öyküsü			
Yok	4 (44,4)	12 (75,0)	0,137
Var	5 (55,6)	4 (25,0)	
Aile ölüm öyküsü			
Yok	2 (22,2)	11 (68,8)	0,033
Var	7 (77,8)	5 (31,3)	
Ailede lösemi öyküsü			
Yok	9 (100,0)	15 (93,8)	-
Var	-	1 (6,3)	

*Fisher Exact test

Grup 1'deki hastaların tamamı, grup 2a'daki hastaların %60'ı, grup 2b'deki hastaların %83,3'ü erkekti. Grup 1'deki hastaların %66,7'sinin, grup 2a'daki hastaların tamamının, grup 2b'deki hastaların %83,3'ünün normal spontan vajinal yol ile doğduğu görüldü. Grup 1'deki hastaların %22,2'sinde, grup 2a'daki hastaların %55,6'sında, grup 2b'deki hastaların tamamında akrabalık vardı. Grup 1'deki hastaların %55,6'sında, grup 2a'daki hastaların %30'unda, grup 2b'deki hastaların %16,7'sinde kardeşte immün yetmezlik öyküsü vardı. Grup 1'deki hastaların %77,8'inde, grup 2a'daki hastaların %30'unda, grup 2b'deki hastaların %33,3'ünde ailede ölüm öyküsü olduğu saptandı. Kardeş ölüm öyküsü ve ailede lösemi öyküsü grup 2b'deki hastaların %16,7'sinde vardı (Tablo 5). Bu özellikler yönünden gruplar arasında yapılan değerlendirmede hasta sayısı azlığı nedeniyle p değeri verilemedi.

Tablo 5. Grupların cinsiyet, doğum şekli, akrabalık ve aile öykülerine ait özellikleri

Özellik	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2a (n=10) n (%)	Grup 2b (n=6) n (%)
Cinsiyet			
Kız	-	4 (40,0)	1 (16,7)
Erkek	9 (100,0)	6 (60,0)	5 (83,3)
Doğum şekli (n=24)			
Normal spontan vajinal yol	6 (66,7)	9 (100,0)	5 (83,3)
Sezaryen	3 (33,3)	-	1 (16,7)
Akrabalık (n=24)			
Yok	7 (77,8)	4 (44,4)	-
Var	2 (22,2)	5 (55,6)	6 (100,0)
Kardeş ölüm öyküsü			
Yok	9 (100,0)	10 (100,0)	5 (83,3)
Var	-	-	1 (16,7)
Kardeş immün yetmezlik öyküsü			
Yok	4 (44,4)	7 (70,0)	5 (83,3)
Var	5 (55,6)	3 (30,0)	1 (16,7)
Aile öyküsü			
Yok	2 (22,2)	7 (70,0)	4 (66,7)
Var	7 (77,8)	3 (30,0)	2 (33,3)
Ailede lösemi öyküsü			
Yok	9 (100,0)	10 (100,0)	5 (83,3)
Var	-	-	1 (16,7)

Hastaların güncel yaş ortalaması 14,61±6,68 yıl, tanı yaşı ortancası 36 (11,0-114,0) ay, takip süresi ortancası 8 (5,5-12,0) yıl, tanıda gecikme süresi 12 (2,0-31,0) aydı. Göbek düşme süresi ortanca 12 gün idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların yaş, tanı gecikmesi, doğum ve vücut ölçüm özellikleri

Özellikler	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Güncel yaş (/yıl) (n=22)	14,61±6,68	15,0 (10,0-17,5)
Tanı yaşı (/ay)	62,54±65,05	36,0 (11,0-114,0)
Takip süresi (/yıl)	9,06±5,75	8,0 (5,5-12,0)
Tanıda gecikme süresi (/ay)	22,16±29,68	12,0 (2,0-31,0)
Doğum ağırlığı (/gr) (n=19)	3421,05±738,32	3320,0 (3130,0-3970,0)
Göbek düşmesi (/gün) (n=23)	11,39±5,46	12,0 (7,0-14,0)
Boy (/cm) (n=19)	107,21±38,28	105,0 (75,0-135,0)
Kilo (/kg) (n=22)	19,91±15,02	14,7 (7,9-27,7)

Grup 1'deki hastaların güncel yaş ortancası 14 yıl, grup 2'deki hastaların yaş ortancası 15 yıldır. Her iki grubun yaş dağılımı benzerdir. Grup 1 ve grup 2'deki hastalarda tanı yaşı, takip süresi, tanıda gecikme süresi, doğum ağırlığı, göbek düşme süresi, boy ve kilo ölçümleri açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 1 ve 2'nin yaş, tanı gecikmesi, doğum ve vücut ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=16)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Güncel yaş (/yıl)	14,0 (10,0-17,7)	15,0 (9,5-17,7)	0,804
Tanı yaşı (/ay)	36,0 (6,5-53,0)	41,0 (11,7-162,0)	0,251
Takip süresi (/yıl)	10,0 (7,0-12,5)	7,0 (3,5-11,5)	0,251
Tanıda gecikme süresi (/ay)	19,0 (0,5-31,0)	11,0 (2,2-36,0)	0,522
Doğum ağırlığı (/gr)	3360,0 (3250,0-3852,5)	3230,0 (3000,0-4500,0)	0,717
Göbek düşmesi (/gün)	10,0 (6,0-14,0)	13,0 (7,0-14,5)	0,250
Boy (/cm)	104,5 (84,7-108,7)	120,0 (68,5-160,0)	0,402
Kilo (/kg)	14,2 (7,4-19,0)	20,0 (7,8-44,5)	0,521

*Mann-Whitney U testi

Grup 1, grup 2a ve grup 2b'deki hastaların güncel yaşları benzerdi ($p=0,934$). Grup 2a'daki hastaların tanı yaşı (120,0 ay), grup 1 (36,0 ay) ve grup 2b'den (12,5 ay) anlamlı ve daha büyüktü ($p=0,044$). Takip süresi, tanıda gecikme süresi, doğum ağırlığı, göbek düşme süresi her üç grupta benzerdi ($p>0,05$). Grup 2a'daki hastaların boy ve kilo ölçüm değerleri grup 1 ve grup 2b'deki hastalardan anlamlı ve daha yüksekti (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,012$); grup 2b'deki hastalarımızın boy-kilo ölçümlerinin düşüklüğü ve erken tanı yaşı nedeniyle anlamlı bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 1, 2 ve 3'ün yaş, tanı gecikmesi, doğum ve vücut ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik (n=25)	Grup 1 (n=9) Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Grup 2a (n=10) Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Grup 2b (n=6) Ortanca (1-3. Çeyreklik)	p*
Güncel yaş (/yıl)	14,0 (10,0-17,7)	13,5 (10,0-18,2)	16,0 (6,5-22,0)	0,934
Tanı yaşı (/ay)	36,0 (6,5-53,0)	120,0 (26,0-171,0)	12,5 (4,3-60,0)	0,044
Takip süresi (/yıl)	10,0 (7,0-12,5)	7,0 (4,2-10,5)	6,5 (2,8-15,2)	0,491
Tanıda gecikme süresi (/ay)	19,0 (0,5-31,0)	18,0 (2,7-60,0)	8,0 (2,0-15,0)	0,404
Doğum ağırlığı (/gr)	3360,0 (3250,0-3852,5)	3450,0 (3130,0-4500,0)	2765,0 (2075,0-4182,5)	0,452
Göbek düşmesi (/gün)	10,0 (6,0-14,0)	13,0 (7,0-15,0)	13,0 (7,5-22,0)	0,466
Boy (/cm)	104,5 (84,7-108,7)	135,0 (98,0-162,5)	68,0 (57,2-78,0)	0,013
Kilo (/kg)	14,2 (7,4-19,0)	30,0 (18,2-46,5)	8,5 (5,4-12,0)	0,012

*Kruskall-Wallis H testi

Hastaların, tanı anında %76'sının alt solunum yolu enfeksiyonu, %44'ünün otitis media, %20'sinin gastroenterit, %24'ünün ağızda yara ve %4'ünün egzematöz döküntü; izlem süreleri boyunca %12'sinin merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (menenjit-ensefalit) ve %16'sının sepsis öyküsü olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tanı anında ve izlemde enfeksiyon öyküleri

Enfeksiyon türü	n (%)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	
Yok	6 (24,0)
Var	19 (76,0)
Otitis media	
Yok	14 (56,0)
Var	11 (44,0)
Gastroenterit	
Yok	20 (80,0)
Var	5 (20,0)
Ağızda yara	
Yok	19 (76,0)
Var	6 (24,0)
Egzematöz döküntü	
Yok	24 (96,0)
Var	1 (4,0)
İzlemde merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (menenjit-ensefalit)	
Yok	22 (88,0)
Var	3 (12,0)
İzlemde sepsis	
Yok	21 (84,0)
Var	4 (16,0)

Tanı anında grup 1'deki hastaların %55,6'sının, grup 2'deki hastaların ise %87,5'inin alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olduğu saptandı. Alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü oranları her iki grupta benzerdi ($p=0,097$). Grup 1'deki hastaların %77,8'inin, grup 2'deki hastaların %25'inin otitis media geçirdiği saptandı. Otitis media öyküsü oranı grup 1'deki hastalarda anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,016$). Grup 1 ve 2'deki hastaların tanı anında gastroenterit, ağızda yara öyküsü ve izlemde menenjit-ensefalit, sepsis geçirme oranları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Grup 1 ve 2'nin tanı anında ve izlemde enfeksiyon öykülerinin karşılaştırılması

Enfeksiyon türü	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2 (n=15) n (%)	p*
Alt solunum yolu enfeksiyonu			
Yok	4 (44,4)	2 (12,5)	0,097
Var	5 (55,6)	14 (87,5)	
Otitis media			
Yok	2 (22,2)	12 (75,0)	0,016
Var	7 (77,8)	4 (25,0)	
Gastroenterit			
Yok	7 (77,8)	13 (81,3)	0,609
Var	2 (22,2)	3 (18,8)	
Ağızda yara			
Yok	6 (66,7)	13 (81,3)	0,363
Var	3 (33,3)	3 (18,8)	
Egzematöz döküntü			
Yok	8 (88,9)	16 (100,0)	-
Var	1 (11,1)	-	
İzlemde merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (menenjit-ensefalit)			
Yok	8 (88,9)	14 (87,5)	0,713
Var	1 (11,1)	2 (12,5)	
İzlemde sepsis			
Yok	7 (77,8)	14 (87,5)	0,458
Var	2 (22,2)	2 (12,5)	

*Fisher exact test

Grup 1'deki hastaların %55,6'sının, grup 2a'daki hastaların %90'ının, grup 2b'deki hastaların %83,3'ünün alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olduğu saptandı. Grup 1'deki hastaların %77,2'sinde, grup 2a'daki hastaların %20'sinde, grup 2b'deki hastaların %33,3'ünde otitis media; grup 1'deki hastaların %22,2'sinde, grup 2a'daki hastaların %10'unda, grup 2b'deki hastaların %33,3'ünde tanı anında gastroenterit öyküsü vardı. Grup 1'deki hastaların %33,3'ünün, grup 2a'daki hastaların %10'unun, grup 2b'deki hastaların %33,3'ünün ağız yarası öyküsü olduğu saptandı. Sadece grup 1'de yer alan hastaların %11,1'inin egzematöz döküntü öyküsü olduğu belirlendi. İzlemde grup 1'deki hastaların %11,1'inin, grup 2a'daki hastaların %10'unun, grup 2b'deki hastaların %16,7'sinin menenjit-ensefalit; grup 1'deki hastaların %22,2'sinin, grup 2a'daki hastaların %10'unun, grup 2b'deki hastaların %16,7'sinin sepsis öyküsü olduğu belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Grup 1, 2 ve 3'ün tanı anında ve izlemde enfeksiyon öykülerinin karşılaştırılması

Enfeksiyon türü	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2a (n=10) n (%)	Grup 2b (n=6) n (%)
Alt solunum yolu enfeksiyonu			
Yok	4 (44,4)	1 (10,0)	1 (16,7)
Var	5 (55,6)	9 (90,0)	5 (83,3)
Otitis media			
Yok	2 (22,2)	8 (80,0)	4 (66,7)
Var	7 (77,8)	2 (20,0)	2 (33,3)
Akut gastroenterit			
Yok	7 (77,8)	9 (90,0)	4 (66,7)
Var	2 (22,2)	1 (10,0)	2 (33,3)
Ağızda yara			
Yok	6 (66,7)	9 (90,0)	4 (66,7)
Var	3 (33,3)	1 (10,0)	2 (33,3)
Egzematöz döküntü			
Yok	8 (88,9)	10 (100,0)	6 (100,0)
Var	1 (11,1)		
İzlemde merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (menenjit-ensefalit)			
Yok	8 (88,9)	9 (90,0)	5 (83,3)
Var	1 (11,1)	1 (10,0)	1 (16,7)
İzlemde sepsis			
Yok	7 (77,8)	9 (90,0)	5 (83,3)
Var	2 (22,2)	1 (10,0)	1 (16,7)

Hastaların %16'sında sendromik yüz, %28'inde kronik sinüzit, %20'sinde bronşektazi, %28'inde lenfadenopati, %12'sinde organomegali vardı. %68,4'ünün tonsil dokusu hipoplazikti, %4'ünde aşı komplikasyonları geliştiği, %8'inde otoimmün hastalık, %36'sında büyüme geriliği olduğu belirlendi. Hastaların %72'sine antibiyotik profilaksisi başlandığı, tamamına ortanca 7,0 yıl immünooglobulin replasman tedavisi (İGRT) verildiği saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarımızın klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem özellikleri

Özellikler	N=25 (%)
Sendromik yüz varlığı	4 (16,0)
Kronik sinüzit varlığı	7 (28,0)
Bronşektazi varlığı	5 (20,0)
Lenfadenopati varlığı	7 (28,0)
Organomegali varlığı	3 (12,0)
Tonsil dokusu (n=19)	
Hipoplazik	13 (68,4)
Normal	6 (31,6)
Timus varlığı (n=12)	12 (100,0)
Aşı komplikasyonları varlığı	1 (4,0)
Allerji varlığı	25 (100,0)
Otoimmün hastalık varlığı (enteropati, tip 1 diyabetes mellitus)	2 (8,0)
Büyüme geriliği varlığı	9 (36,0)
Antibiyotik profilaksisi alma durumu	18 (72,0)
İmmünooglobulin replasman tedavisi alma durumu	25 (100,0)
İmmünooglobulin replasman tedavi süresi (yıl)/ortanca (1-3. çeyreklik)	7,0 (3,5-10,5)

Grup 1'deki hastalar ile grup 2'deki hastalarda sendromik yüz, kronik sinüzit, bronşiektazi, lenfadenopati, otoimmün hastalık, büyüme geriliği bulunma oranı ve antibiyotik profilaksisi verilme oranları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup 1'deki hastaların İGRT tedavi süresi ortancası (10 yıl), grup 2'deki hastaların İGRT tedavi süresi ortancasından (6,5 yıl) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ve daha uzun olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Grup 1 ve 2'nin klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik (n=25)	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=16)	p
	n (%)	n (%)	
Sendromik yüz			
Yok	8 (88,9)	13 (81,3)	0,542*
Var	1 (11,1)	3 (18,8)	
Kronik sinüzit			
Yok	6 (66,7)	12 (75,0)	0,499*
Var	3 (33,3)	4 (25,0)	
Bronşiektazi			
Yok	8 (88,9)	12 (75,0)	0,391*
Var	1 (11,1)	4 (25,0)	
Lenfadenopati			
Yok	7 (77,8)	11 (68,8)	0,501*
Var	2 (22,2)	5 (31,3)	
Organomegali			
Yok	9 (100,0)	13 (81,3)	-
Var	-	3 (18,8)	
Tonsil Dokusu			
Hipoplazik	8 (88,9)	5 (50,0)	-
Normal	1 (11,1)	5 (50,0)	
Aşı komplikasyonları			
Yok	9 (100,0)	15 (93,8)	-
Var	-	1 (6,3)	
Otoimmün hastalık (enteropati, tip 1 diyabetes mellitus)			
Yok	8 (88,9)	15 (93,8)	0,600*
Var	1 (11,1)	1 (6,3)	
Büyüme geriliği			
Yok	5 (55,6)	11 (68,8)	0,407*
Var	4 (44,4)	5 (31,3)	

Antibiyotik profilaksisi			
Yok	1 (11,1)	6 (37,5)	0,174*
Var	8 (88,9)	10 (62,5)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
İGRT tedavi süresi (/yıl)	10,0 (7,0-12,5)	6,5 (2,6-8,5)	0,049**

*Fisher exact test

**Mann-Whitney U testi

Hastalardan Grup 1'de olanların %11'inde, grup 2b'de olanların %50'sinde sendromik yüz görünümü vardı. Hasta gruplarında kronik sinüzit, bronşektazi, lenfadenopati, organomegali, tonsil dokusu, aşı komplikasyonları, büyüme geriliği bulunma durumları ve antibiyotik profilaksisi başlanma oranlarının dağılımı Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14. Grup 1, 2 ve 3'ün klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik (n=25)	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2a (n=10) n (%)	Grup 2b (n=6) n (%)
Sendromik yüz			
Yok	8 (88,9)	10 (100,0)	3 (50,0)
Var	1 (11,1)	-	3 (50,0)
Kronik sinüzit			
Yok	6 (66,7)	8 (80,0)	4 (66,7)
Var	3 (33,3)	2 (20,0)	2 (33,3)
Bronşektazi			
Yok	8 (88,9)	7 (70,0)	5 (83,3)
Var	1 (11,1)	3 (30,0)	1 (16,7)
Lenfadenopati			
Yok	7 (77,8)	6 (60,0)	5 (83,3)
Var	2 (22,2)	4 (40,0)	1 (16,7)
Organomegali			
Yok	9 (100,0)	9 (90,0)	4 (66,7)
Var	-	1 (10,0)	2 (33,3)
Tonsil Dokusu			
Hipoplazik	8 (88,9)	3 (50,0)	2 (50,0)
Normal	1 (11,1)	3 (50,0)	2 (50,0)
Aşı komplikasyonları			
Yok	9 (100,0)	10 (100,0)	5 (83,3)
Var	-		1 (16,7)

Otoimmün hastalık (enteropati, tip 1 diyabetes mellitus)			
Yok	8 (88,9)	9 (90,0)	6 (100,0)
Var	1 (11,1)	1 (10,0)	-
Büyüme geriliği			
Yok	5 (55,6)	9 (90,0)	2 (33,3)
Var	4 (44,4)	1 (10,0)	4 (66,7)
Antibiyotik profilaksisi			
Yok	1 (11,1)	5 (50,0)	1 (16,7)
Var	8 (88,9)	5 (50,0)	5 (83,3)

Hastaların ortalama İGRT tedavi süresi Grup 1’de 10 yıl, Grup 2a’da 6 yıl, Grup 2b’de 6,5 yıl olup, üç grubun İGRT tedavi süreleri benzer bulundu ($p=0,094$) (Tablo 15).

Tablo 15. Grup 1, 2 ve 3’ün İGRT sürelerinin karşılaştırılması

	İGRT tedavi süresi (/yıl)		p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Grup 1 (n=9)	10,0 (7,0-12,5)		0,094
Grup 2a (n=10)	6,0 (2,0-7,5)		
Grup 2b (n=6)	6,5 (2,8-15,2)		

*Kruskall-Wallis H testi

Hastaların %40’ında hepatit B, %75’inde tetanoz aşısı cevabı yoktu. Pnömonokok aşısı cevabı bakılan hastaların hepsinde aşısı cevabı vardı. %58 hastada izohemaglutininin titresi düşük saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların aşısı cevapları ile izohemaglutininin titreleri

Özellik	n (%)
Hepatit B aşısı cevabı (n=20)	
Yok	8 (40,0)
Var	12 (60,0)
Pnömonokok aşısı cevabı (n=8)	
Var	8 (100,0)
Tetanoz aşısı cevabı (n=8)	
Yok	6 (75,0)
Var	2 (25,0)
İzohemaglutininin titresi (n=24)	
Düşük	14 (58,0)
Normal	8 (33,3)

Grup 1'deki hastaların %33,3'ünün, grup 2'deki hastaların %42,9'unun hepatit B aşı cevabı negatifti. Her iki grubun hepatit B aşı cevapları benzerdi ($p>0,05$). Grup 1'deki hastaların %33,3'ünde, grup 2'dekilerin %68,7'sinde izohemaglutinin titresi düşüktü, bu açıdan gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Grup 1 ve 2'nin aşı cevaplarının ve izohemaglutinin titrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=16)	p*
	n (%)	n (%)	
Hepatit B aşı cevabı (n=20)			
Yok	2 (33,3)	6 (42,9)	0,545
Var	4 (66,7)	8 (57,1)	
Pnömonokok aşı cevabı (n=8)			
Yok	-	-	-
Var	2 (100,0)	6 (100,0)	
Tetanoz aşı cevabı (n=8)			
Yok	1 (100,0)	5 (71,4)	-
Var	-	2 (28,6)	
İzohemaglutinin titresi (n=24)			
Düşük	3 (33,3)	11 (68,7)	0,181
Normal	4 (44,4)	4 (25,0)	

*Fisher exact test

Grup 1'deki hastaların %33,3'ünde, grup 2a'daki hastaların %50'sinde ve grup 2b'deki hastaların %75'inde hepatit B aşısı cevabı negatifti. Grup 1'deki hastaların tamamında, grup 2'dekilerin %75'inde ve grup 2b'dekilerin ise %33,3'ünde tetanoz aşısı cevabı yoktu. 3 grupta da pnömokok aşısı cevabı bakılan hastaların tamamının aşısı cevabı vardı. Grup 1'deki hastaların %33,3'ünde, grup 2a'dakilerin %90'ında ve grup 2b'dekilerin %50'sinde izohemaglutinin titreleri düşük bulundu (Tablo 18). Bu özellikler yönünden gruplar arasında yapılan değerlendirmede hasta sayısı azlığı nedeniyle p değeri verilemedi.

Tablo 18. Grup 1, 2 ve 3'ün aşısı cevapları ve izohemaglutinin titrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2a (n=10) n (%)	Grup 2b (n=6) n (%)
Hepatit B aşısı cevabı (n=20)			
Yok	2 (33,3)	5 (50,0)	1 (25,0)
Var	4 (66,7)	5 (50,0)	3 (75,0)
Pnömokok aşısı cevabı (n=8)			
Yok	-	-	-
Var	2 (100,0)	4 (100,0)	2 (100,0)
Tetanoz aşısı cevabı (n=8)			
Yok	1 (100,0)	3 (75,0)	2 (66,7)
Var	-	1 (25,0)	1 (33,3)
İzohemaglutinin titresi (n=24)			
Düşük	3 (33,3)	9 (90,0)	3 (50,0)
Normal	4 (44,4)	1 (10,0)	3 (50,0)

Hastaların tam kan sayımı, immüoglobulinler ve IgG alt gruplarına ait değerler ortalama±SS ve ortanca (1-3. çeyreklik) değerleri Tablo 19’da gösterildi.

Tablo 19. Hastaların tam kan sayımı, immüoglobulinler ve IgG alt grupları değerleri

Parametreler (n=25)	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
WBC (/mm ³)	9931,20±4178,38	9200,0 (6935,0-13860,0)
Nötrofil (/mm ³)	5075,60±3866,03	4300,0 (1850,0-6900,0)
Lenfosit (/mm ³)	3875,40±2205,33	3500,0 (2310,0-5100,0)
Eozinofil (/mm ³)	132,00±234,12	10,0 (10,0-150,0)
Hemoglobin (g/dL)	11,90±2,70	12,8 (10,4-13,9)
Trombosit (/mm ³)	416,40±208,18	356,0 (294,5-527,5)
İmmüoglobulin G (mg/dL) (n=23)	172,26±53,69	156,0 (146,0-206,0)
İmmüoglobulin A (mg/dL)	9,44±7,05	6,0 (6,0-7,5)
İmmüoglobulin M (mg/dL)	14,20±11,70	9,0 (4,0-21,0)
İmmüoglobulin E (mg/dL) (n=24)	18,10±22,00	17,0 (6,1-18,0)
İmmüoglobulin G1 (mg/dL) (n=8)	132,00±44,10	108,5 (97,0-175,2)
İmmüoglobulin G2 (mg/dL) (n=8)	44,25±17,83	43,0 (37,5-60,0)
İmmüoglobulin G3 (mg/dL) (n=8)	18,87±20,15	12,0 (3,2-28,7)
İmmüoglobulin G4 (mg/dL) (n=8)	4,72±2,79	6,0 (1,5-6,0)

Hasta gruplarının tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grup değerlerinin karşılaştırılması Tablo 20’de gösterildi. Grup 1 ve Grup 2’deki hastaların WBC, nötrofil, lenfosit, eozinofil, Hgb, Ig G, Ig A, Ig M, Ig E değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup 1’in trombosit sayısı ortancası (420,0), Grup 2’den (328,0) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,012$) (Tablo 20).

Tablo 20. Grup 1 ve 2'nin tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grup değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler (n=24)	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=16)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
WBC (/mm ³)	10600,0 (7745,0-14900,0)	9100,0 (6217,5-10200,0)	0,251
Nötrofil (/mm ³)	4800,0 (1950,0-10850,0)	3850,0 (1775,0-5567,5)	0,487
Lenfosit (/mm ³)	4000,0 (2835,0-4600,0)	3200,0 (1725,0-5700,0)	0,559
Eozinofil (/mm ³)	10,0 (10,0-60,0)	15,0 (10,0-200,0)	0,522
Hemoglobin (g/dL)	13,0 (11,1-14,1)	12,3 (8,8-13,2)	0,276
Trombosit (/mm ³)	420,0 (351,5-801,0)	328,0 (161,5-504,2)	0,012
İmmünglobulin G (mg/dL)	155,5 (146,0-196,2)	156,0 (152,0-243,0)	0,428
İmmünglobulin A (mg/dL)	6,0 (6,0-15,5)	6,0 (6,0-6,7)	0,452
İmmünglobulin M (mg/dL)	9,0 (5,0-19,0)	8,5 (4,0-25,0)	0,978
İmmünglobulin E (mg/dL)	11,6 (5,0-17,8)	17,0 (14,7-18,0)	0,610
İmmünglobulin G1 (mg/dL)	-	108,5 (97,0-175,2)	-
İmmünglobulin G2 (mg/dL)	-	43,0 (37,5-60,0)	-
İmmünglobulin G3 (mg/dL)	-	12,0 (3,2-28,7)	-
İmmünglobulin G4 (mg/dL)	-	6,0 (1,5-6,0)	-

*Mann-Whitney U testi

Hasta gruplarının tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grup değerlerinin karşılaştırılması Tablo 21’de gösterildi. Grup 1, grup 2a ve grup 2b’de yer alan hastaların WBC, nötrofil, lenfosit, eozinofil, Hgb değerleri, Ig G, Ig A, Ig M, Ig E değerleri benzerdi ($p>0,05$). Grup 2b’deki hastaların trombosit düzeyi ortancası (213,0), grup 1 (420,0) ve Grup 2a’dan (354,0) anlamlı ve daha düşüktü ($p=0,008$). Grup 2a ve Grup 2b’deki hastaların Ig G1, G2, G3, G4 değerleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Grup 1, 2 ve 3’ün tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grup değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler (n=25)	Grup 1 (n=9) Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Grup 2a (n=10) Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Grup 2b (n=6) Ortanca (1-3. Çeyreklik)	P
WBC (/mm ³)	10600,0 (7745,0-14900,0)	9350,0 (6967,5-11200,0)	7400,0 (3900,0-10880,0)	0,250*
Nötrofil (/mm ³)	4800,0 (1950,0-10850,0)	4700,0 (2652,5-6450,0)	1650,0 (1275,0-5212,5)	0,229*
Lenfosit (/mm ³)	4000,0 (2835,0-4600,0)	3325,0 (1375,0-57,00)	2900,0 (1975,0-7302,5)	0,821*
Eozinofil (/mm ³)	10,0 (10,0-60,0)	10,0 (10,0-65,0)	150,0 (10,0-450,0)	0,319*
Hemoglobin (g/dL)	13,0 (11,1-14,1)	12,8 (10,6-13,1)	9,9 (8,1-14,4)	0,478*
Trombosit (mm ³)	420,0 (351,5-801,0)	354,0 (298,2-504,2)	213,0 (161,5-353,0)	0,008*
İmmünglobulin G (mg/dL)	155,5 (146,0-196,2)	163,5 (152,7-245,2)	153,0 (127,5-208,5)	0,444*
İmmünglobulin A (mg/dL)	6,0 (6,0-15,5)	6,0 (6,0-6,0)	6,5 (5,0-22,5)	0,580*
İmmünglobulin M (mg/dL)	9,0 (5,0-19,0)	7,5 (4,0-18,2)	24,0 (4,0-32,5)	0,457*
İmmünglobulin E (mg/dL)	11,6 (5,0-17,8)	17,1 (6,5-18,0)	17,0 (17,0-17,0)	0,845*
İmmünglobulin G1 (mg/dL)	-	104,5 (96,5-184,7)	136,0 (105,0)	0,737**
İmmünglobulin G2 (mg/dL)	-	45,0 (30,2-64,2)	43,0 (41,0)	0,999**
İmmünglobulin G3 (mg/dL)	-	12,0 (3,0-34,2)	17,0 (4,0)	0,737**
İmmünglobulin G4 (mg/dL)	-	5,5 (0,4-6,5)	6,0	0,475**

*Kruskall-Wallis H testi; **Mann-Whitney U test

Hastaların tam kan sayımına göre takip süreleri boyunca %28'sinde lenfopeni, %40'ında anemi ve %20'sinde nötropeni izlendi (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların izleminde lenfopeni, anemi, trombositopeni ve nötropeni varlığı

Özellikler	n (%)
Lenfopeni varlığı	7 (28,0)
Anemi varlığı	10 (40,0)
Nötropeni varlığı	5 (20,0)

Grup 1'deki hastaların %11,1'inde, grup 2'deki hastaların %37,5'inde izlemde lenfopeni görüldü. Hasta gruplarında lenfopeni görülme oranları benzerdi ($p=0,174$). Grup 1'deki hastaların %22,2'sinde, grup 2'deki hastaların %50'sinde anemi görüldü. Hasta gruplarında anemi görülme oranları benzerdi ($p=0,176$). Grup 1'deki hastaların %11,1'inde, grup 2'deki hastaların %25'inde nötropeni görüldü. Hasta gruplarında nötropeni oranları benzerdi ($p=0,176$) (Tablo 23).

Tablo 23. Grup 1 ve 2'nin izlemde lenfopeni, anemi, trombositopeni, nötropeni varlığının karşılaştırılması

Özellikler	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2 (n=16) n (%)	p*
Lenfopeni			
Yok	8 (88,9)	10 (62,5)	0,174
Var	1 (11,1)	6 (37,5)	
Anemi			
Yok	7 (77,8)	8 (50,0)	0,176
Var	2 (22,2)	8 (50,0)	
Nötropeni			
Yok	8 (88,9)	12 (75,0)	0,391
Var	1 (11,1)	4 (25,0)	

*Fisher exact test

Grup 1'deki hastaların %11,1'inde, grup 2a'daki hastaların %20'sinde ve grup 2b'deki hastaların %66,7'sinde lenfopeni; grup 1'deki hastaların %22,2'sinde, grup 2a'daki hastaların %40,0'ında ve grup 2b'deki hastaların %66,7'sinde izlemde anemi gelişti. Grup 1'deki hastaların %11,1'inde, grup 2a'daki hastaların %10'unda ve grup 2b'deki hastaların %50'sinde izlemde nötropeni gelişti (Tablo 24). Gruplar arasında yapılan değerlendirmede hasta sayısı azlığı nedeniyle p değeri verilemedi.

Tablo 24. Grup 1, 2 ve 3'ün izlemde lenfopeni, anemi, trombositopeni, nötropeni varlığının karşılaştırılması

Özellikler	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2a (n=10) n (%)	Grup 2b (n=6) n (%)
Lenfopeni			
Yok	8 (88,9)	8 (80,0)	2 (33,3)
Var	1 (11,1)	2 (20,0)	4 (66,7)
Anemi			
Yok	7 (77,8)	6 (60,0)	2 (33,3)
Var	2 (22,2)	4 (40,0)	4 (66,7)
Nötropeni			
Yok	8 (88,9)	9 (90,0)	3 (50,0)
Var	1 (11,1)	1 (10,0)	3 (50,0)

Hastaların periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarına ait değerler Tablo 25’te gösterildi.

Tablo 25. Hastaların periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayı değerleri

Parametreler	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Min-Max
CD3 (yüzde) (n=25)	78,52±14,58	82,0 (71,5-90,0)	45,0-93,0
Mutlak CD3 (n=25)	5875,72±2744,35	5650,0 (3965,0- 7230,0)	1720,0- 14670,0)
CD4 (yüzde) (n=25)	38,48±16,69	35,0 (26,5-51,5)	2,0-74,0
Mutlak CD4 (n=25)	2922,56±1984,77	2700,0 (1540,5- 3360,0)	145,0-9530,0
CD8 (yüzde) (n=24)	37,37±15,19	36,5 (25,2-53,0)	11,0-63,0
Mutlak CD8 (n=24)	2851,2±1768,36	2600,0 (1282,0- 4087,5)	798,0-6910,0
CD16-56 (yüzde) (n=23)	9,70±8,35	7,0 (4,7-11,5)	0-32,0
Mutlak CD 16-56 (n=23)	825,30±922,31	585,0 (209,5-1075,2)	0-3930,0
CD19 (yüzde) (n=24)	7,86±8,36	5,5 (0-16,1)	0-27,0
CD20 (yüzde) (n=20)	11,85±22,06	5,5 (0-15,2)	0-99,0
CD27 (yüzde) (n=23)	12,21±21,89	0,60 (0-9,80)	0-82,0
CD31 yüzde (n=22)	40,04±17,64	44,5 (31,3-54,0)	3,7-66,0)
CD45 RA (n=23)	62,91±20,90	68,0 (53,0-81,0)	12,0-90,0
CD45 RO (n=12)	28,00±13,92	28,5 (18,2-34,2)	5,0-53,0

Hasta gruplarının periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayı değerlerinin karşılaştırılması Tablo 26’da gösterildi. Grup 1’deki hastalarda CD3 (yüzde) ortancası 90, Grup 2’de 77 idi. Grup 1’deki hastaların CD3 (yüzde) ortancası daha yüksekti (p=0,001). Grup 1’deki hastaların CD4 (yüzde) değerleri grup 2’den anlamlı ve daha yüksekti (p<0,001). CD19 (yüzde) ve CD20 (yüzde) değerleri ise Grup 2’deki hastalarda grup 1’dekilere göre anlamlı ve daha yüksek saptandı (sırasıyla p<0,001; p=0,001) (Tablo 26).

Tablo 26. Grup 1 ve 2'nin periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarının karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=9) Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Grup 2 (n=16) Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	p*
CD3 (yüzde)	90,0 (82,5-93,0) 81,0-93,0	77,0 (64,5-85,2) 45,0-92,0	0,001
Mutlak CD3	4324,0 (3467,5-7280,0) 2604,0-14670,0	6120,0 (5085,0-7270,0) 1720,0-9200,0	0,357
CD4 (yüzde)	54,0 (44,5-61,5) 31,0-74,0	27,5 (23,7-36,5) 2,0-49,0	<0,001
Mutlak CD4	3016,0 (1917,0-3705,0) 1441,0-9530,0	2550,0 (1270,0-3257,5) 145,0-6810,0	0,388
CD8 (yüzde)	29,0 (25,5-45,5) 9,0-63,0	38,0 (24,0-54,0) 11,0-61,0	0,482
Mutlak CD8	1664,0 (903,0-3790,0) 798,0-5500,0	2740,0 (1520,0-4180,0) 1050,0-6910,0	0,215
CD16-56 (yüzde)	6,0 (4,2-14,5) 2,7-18,0	7,0 (5,0-9,0) 0-32,0	0,681
Mutlak CD 16-56	236,0 (208,5-1250,0) 75,6-1809,0	590,0 (270,0-967,0) 0-3930,0	0,506
CD19 (yüzde)	0 (0-0) 0-0,006	11,5 (5,2-18,0) 0-27,0	<0,001
CD20 (yüzde)	0 (0-1,0) 0-2,0	12,0 (5,5-16,5) 0-99,0	0,001
CD27 (yüzde)	0 (0-41,2) 0-82,0	2,7 (0,1-9,8) 0-40,0	0,131
CD31 yüzde	51,0 (39,0-57,0) 32,0-66,0	39,0 (17,4-50,2) 3,7-60,0	0,110
CD45 RA	79,0 (57,5-82,0) 53,0-84,0	64,0 (35,0-72,0) 12,0-90,0	0,131
CD45 RO	31,0 (18,0) 18,0-32,0	28,0 (14,5-41,5) 5,0-53,0	0,999

*Mann-Whitney U testi

Hasta gruplarının periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarının karşılaştırılması Tablo 27’de gösterildi. Grup 1’deki hastaların CD3 (yüzde) ve CD4 (yüzde) değerleri grup 2a’dan ve 2b’den anlamlı yüksek, CD19 (yüzde) ve CD20 (yüzde) değerleri grup 2a’dan ve 2b’den anlamlı düşüktü (sırasıyla p=0,010; p=0,002; p=0,001; p=0,008).

Tablo 27. Grup 1, 2 ve 3’ün periferik kan lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarının karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=9) Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Grup 2a (n=10) Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Grup 2b (n=6) Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	p
CD3 (yüzde)	90,0 (82,5-93,0) 81,0-93,0	78,0 (67,5-83,7) 45,0-89,0	75,5 (47,5-87,5) 46,0-92,0)	0,010*
Mutlak CD3	4324,0 (3467,5- 7280,0) 2604,0-14670,0	5715,0 (4500,0- 7190,0) 2500,0-8750,0	6415,0 (4667,5- 8487,5) 1720,0-9200,0	0,545*
CD4 (yüzde)	54,0 (44,5-61,5) 31,0-74,0	29,0 (20,5-38,2) 2,0-49,0	27,5 (25,2-40,0) 23,0-49,0	0,002*
Mutlak CD4	3016,0 (1917,0- 3705,0) 1441,0-9530,0	1900,0 (1207,5- 3540,0) 145,0-6810,0	3065,0 (2105,0- 3617,5) 740,0-4900,0	0,410*
CD8 (yüzde)	29,0 (25,5-45,5) 9,0-63,0	36,0 (21,5-49,5) 11,0-56,0	47,0 (32,2-58,7) 15,0-61,0	0,373*
Mutlak CD8	1664,0 (903,0- 3790,0) 798,0-5500,0	2690,0 (1450,0- 3525,0) 1050,0-4650,0	3990,0 (1685,0- 6325,0) 1220,0-6910,0	0,247*
CD16-56 (yüzde)	6,0 (4,2-14,5) 2,7-18,0	7,0 (4,0-8,0) 3,0-28,0	8,5 (5,2-24,5) 0-32,0	0,529*
Mutlak CD 16- 56	236,0 (208,5-1250,0) 75,6-1809,0	580,0 (292,5-717,5) 180,0-1550,0	863,5 (135,0-2722,5) 0-3930,0	0,667*
CD19 (yüzde)	0 (0-0) 0-0,006	14,5 (8,7-19,0) 0-27,0	7,5 (2,5-14,6) 1,0-18,0	0,001*
CD20 (yüzde)	0 (0-1,0) 0-2,0	13,0 (5,5-16,5) 0-99,0	9,5 (3,0-25,0) 1,0-30,0	0,008*
CD27 (yüzde)	0 (0-41,2) 0-82,0	2,6 (0,1-33,7) 0-40,0	2,7 (0,6-8,0) 0-9,8	0,280*
CD31 yüzde	51,0 (39,0-57,0) 32,0-66,0	34,0 (24,7-52,0) 6,0-60,0	44,0 (6,6-51,5) 3,7-54,0	0,266*
CD45 RA	79,0 (57,5-82,0) 53,0-84,0	58,0 (30,2-72,5) 12,0-85,0	65,0 (49,5-81,0) 35,0-90,0	0,215*
CD45 RO	31,0 (18,0) 18,0-32,0	28,0 (12,0-40,5) 5,0-53,0	32,0 (14,7-44,7) 10,0-48,0	0,731*

*Kruskall-Wallis H testi; **Mann-Whitney U testi

Hastaların %82'sinde CD25 aktivasyonu yeterli bulundu (Tablo 28).

Tablo 28. Hastalarımızın CD25 aktivasyonu

Özellik	n (%)
CD25 aktivasyonu (n=23)	
Yetersiz	4 (17,0)
Yeterli	19 (82,0)

Grup 1'deki hastaların %87,5'inde ve grup 2'deki hastaların %80'inde CD25 aktivasyonu yeterli saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 29).

Tablo 29. Grup 1 ve 2'nin CD25 aktivasyonlarının karşılaştırılması

Özellik	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2 (n=16) n (%)	p*
CD25 aktivasyonu (n=23)			
Yetersiz	1 (12,5)	3 (20,0)	0,565
Yeterli	7 (87,5)	12 (80,0)	

* Fisher exact test

Grup 1'deki hastaların %87,5'inde, grup 2a'daki hastaların %80'inde ve grup 2b'deki hastaların %80'inde CD25 aktivasyonu yeterli bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 30).

Tablo 30. Grup 1, 2 ve 3'ün CD25 aktivasyonlarının karşılaştırılması

Özellik	Grup 1 (n=9) n (%)	Grup 2a (n=10) n (%)	Grup 2b (n=6) n (%)	p*
CD25 aktivasyonu (n=23)				
Yetersiz	1 (12,5)	2 (20,0)	1 (20,0)	0,588
Yeterli	7 (87,5)	8 (80,0)	4 (80,0)	

* Fisher exact test

Hastaların ortalama 9 yıllık izlem süresi sonunda %80'inin (n=20) sağ olduğu, %20'sinin (n=5) öldüğü saptandı. Hastalar 2 gruba ayrılıp incelendiğinde grup 1'de yer alan hastaların %11'i, grup 2'de yer alan hastaların %25'i ölmüştü. Her iki grup karşılaştırıldığında sağ kalım yönünden istatistiksel bir fark bulunmadı (p=0,391). Hastalar 3 gruba ayrılıp incelendiğinde grup 1'deki hastaların %11'i, grup 2a'da yer alan hastaların %20'si, grup 2b'de yer alan hastaların %33'ünün öldüğü ve üç grup arasında fark olmadığı saptandı (p<0,05) (Tablo 31).

Tablo 31. Gruplar arasında hastaların sağ kalım oranlarının karşılaştırılması

Gruplar	Sağ n (%)	Ölüm n (%)	p*
Grup 1 (Klasik agammaglobulinemi)	8 (89,0)	1 (11,0)	0,391
Grup 2 (Diğer agammaglobulinemi)	12 (75,0)	4 (25,0)	
Grup 1 (Klasik agammaglobulinemi)	8 (89,0)	1 (11,0)	0,695
Grup 2a (Yaygın değişken immün yetmezlik)	8 (80,0)	2 (20,0)	
Grup 2b (Sendromik agammaglobulinemi)	4 (67,0)	2 (33,0)	

* Fisher exact test

Hastalarımızın 24'ünde primer immün yetmezlik paneli şeklinde genetik analiz yapılabildiği saptandı. 3 hastamızda yapılan genetik çalışmalarda mutasyon saptanamadı. Saptanan genetik mutasyonlar Tablo 32'de gösterildi.

Tablo 32. Hastalarımızda saptanan genetik mutasyonlar

Genetik mutasyonlar	n (=21)
Btk gen mutasyonu	8
CD79A mutasyonu (homozigot)	1
TNFRSF17 defekti	2
TNFAIP3 mutasyonu (heterozigot)	1
Atm gen mutasyonu (homozigot)	2
IRP2BP2 mutasyonu (heterozigot)	1
UNC13D mutasyonu (heterozigot)	1
TJP2 gen mutasyonu (heterozigot)	1
CDCA7 (homozigot)	2
CD19 eksikliği (homozigot)	1
USB1 mutasyonu (heterozigot)	1

5. TARTIŞMA

Agammaglobulinemi, B lenfositlerin gelişimini ve fonksiyonunu etkileyen bozukluklar sonucunda serum immünoglobulin düzeylerinde ciddi düşüklük ile karakterize bir durumdur. Çalışmamızda agammaglobulinemi tanılı olgularımızın özellikleri değerlendirildiğinde hastalarımızda erkek cinsiyetin baskın olduğu, özgeçmiş özelliklerinden anne baba arasında akrabalığın YDİY'lerde ve ailede ölüm öyküsünün Bruton hastalığı olan hastalarımızda belirgin olduğu saptandı ($p<0,05$). Sık otitis media geçirme öyküsünün Bruton hastalığı olan hastalarımızda belirginken ($p<0,05$); fizik muayenede büyüme geriliği ve tam kan sayımında trombosit sayısı düşüklüğü sendromik immün yetmezliklerde belirgin bir bulgu olarak dikkat çekti ($p<0,05$). Bruton hastalığı olan hastalarda IGRT süresi daha uzun saptanırken; diğer agammaglobulinemik hastalarda total T lenfositler ve yardımcı T lenfosit oranı düşüklüğü mevcuttu ($p<0,05$). Hastalarımızın sağ kalım oranları yönünden gruplar arasında bir fark bulunmadı. Bu çalışma ile agammaglobulinemik hastalarımızın genel özellikleri yanında enfeksiyon sıklığı, ek hastalıkları, laboratuvar özellikleri, tedavi süreleri ve sağ kalım oranları ortaya konuldu. Böylece agammaglobulinemik seyreden hastalıkların klinik ve laboratuvar özellikleri ile izlemlerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlandığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda agammaglobulinemik saptanan hastalarımızın erkek/kız oranı 4'tür. Bruton hastalığı olan hastalarımızın tamamı erkek, YDİY hastalarımızda erkek/kız oranı 1,5 ve sendromik agammaglobulinemik hastalarımızda erkek/kız oranı 5'tir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada YDİY hastalarında erkek/kız oranı 1,4 bulunmuştur (Alkan ve ark. 2018). Gathmann ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışmada YDİY hastalarında 18 yaş altında erkek/kız oranı 1,7 saptanmıştır. Jansenn ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan bir çalışmada pediatik yaş grubunda YDİY hastalarının erkek/kız oranı 1,38 olarak saptanmıştır. Sanchez ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir araştırmada 10 yaş altında tanı almış YDİY hastalarında erkek/kız oranı 1,1 saptanmıştır. Bu oranlar değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda olduğu gibi erkek çoğunluğu mevcuttur. Sebebi bilinmemekle birlikte pediatik yaş grubunda özellikle de 10 yaşın altında tanı almış YDİY hastalarında erkek oranının daha fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu cinsiyet farklılığı, çocukluk döneminde X'e bağlı bir kalıtımın olabileceğini; aynı zamanda genetik ve çevresel etmenlerin de buna katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir. İleride yapılacak araştırmalar, YDİY hastalarında belki de cinsiyet üzerinden de bir sınıflama yapılması gerektiğini gösterebilir. Ülkemizde yapılan bir pediatri uzmanlık tezinde sendromik immün yetmezlik hastalarında erkek/kız oranı

1,18 olarak saptanmıştır (Koçali 2020). Merkezimizde yapılan bir çalışmada sendromik immün yetmezlik hastalarının erkek/kız oranı 1,08 olarak saptanmıştır (Yılmaz ve ark. 2018). Yine merkezimizde yapılan bir başka çalışmada nadir görülen sendromik immün yetmezlik hastalarının erkek/kız oranı 1 olarak saptanmıştır (Gul ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda agammaglobulinemik seyreden sendromik hastalarımızda erkek cinsiyetin baskın olmasının hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte PİY ile seyreden sendromik erkek çocuklarda agammaglobulinemiye yatkınlığın söz konusu olabileceği ve daha fazla çalışmada bu konunun araştırılmasının uygun olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda anne baba arasında akrabalık öyküsü 13 hastada (%54) saptanırken bunların iki tanesi klasik agammaglobulinemi grubu içinde, 11 tanesi diğer agammaglobulinemi grubunda yer alıyordu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,021$). Bu 11 hastanın beş tanesi YDİY grubu içinde, altı tanesi sendromik immün yetmezlikler grubu içindeydi. YDİY hastalarının %55'inde; sendromik immün yetmezlik hastalarımızın ise tamamında anne baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Aghamohammadi ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bir çalışmada YDİY olan çocuk hastalarda anne baba arasında akrabalık %63 olarak saptanmıştır. Yine Muhammedijenah ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada YDİY hastalarının %72'sinde anne baba akrabalığı saptanmıştır. Oranlar bizim çalışmamıza benzer şekildedir. Merkezimizde yapılan çalışmada nadir sendromik immün yetmezlik hastalarının %50'sinde anne baba akrabalığı saptanmıştır (Gul ve ark. 2022). Anne baba arasında akrabalığın özellikle YDİY'in genetik geçişinde etkisi olabileceğini ve özellikle otozomal çekinik geçiş ile ilişkili sendromik immün yetmezliklerde agammaglobulinemi riskini artırabileceğini ve bu konunun daha sonraki çalışmalar için yol gösterebileceğini düşünüyoruz.

Ailede nedeni bilinmeyen ölüm öyküsü hasta grubumuzda 12 hastada (%48) saptandı, bunların yedi tanesi klasik agammaglobulinemi grubunda yer alıyordu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,033$). Grup 1 hastalarımızın %77,8'inde ailede ölüm öyküsü bulunmaktaydı. Özdemir'in merkezimizde yaptığı uzmanlık tezinde Bruton hastalığı olanlarda %83 oranında ailede ölüm öyküsü olduğu saptanmıştır (Özdemir 2017). Kardeşte immün yetmezlik öyküsü tüm hastalarımızın dokuzunda (%36) saptandı. Bu dokuz hastalardan beş tanesi klasik tip agammaglobulinemik hastalar içinde; üç tanesi YDİY içinde ve bir tanesi de sendromik agammaglobulinemikler içinde yer alıyordu. Klasik tip agammaglobulinemik hastalarımızın %55'inde; YDİY hastalarımızın %30'unda ve sendromik hastalarımızın %16'sında kardeşte immün yetmezlik öyküsü saptandı. Esenboğa

ve arkadaşlarının (2018) ülkemizde yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı olanlarda %47 oranında ailede immün yetmezlik öyküsü saptanmıştır. Abolhassani ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada ise aile immün yetmezlik öyküsü %63,4 olarak bulunmuştur. Mohammedijenah ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada YDİY hastalarında %14 oranda kardeşte immün yetmezlik öyküsü olduğu saptanmıştır. Merkezimizde yapılan bir çalışmada nadir sendromik immün yetmezlik hastalarında kardeşte immün yetmezlik öyküsü bulunmamıştır (Gul ve ark. 2022). Bu bulgularımızın çocuk hastalarımızın aile öyküsü alınırken, ailede immün yetmezlik öyküsünün sorgulanmasının gerekli olduğunu düşündürmüştür.

Yaptığımız çalışmada klasik agammaglobulinemi grubunda tanı anında ortalama yaş 36 ay, tanıda gecikme süresi ortalama 19 ay idi. Lougaris ve arkadaşlarının (2020) yaptığı 168 hastadan oluşan bir çalışmada tanı anında ortalama yaş 36 ay olup, bizim çalışmamızla aynı bulunmuştur. Rawat ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada X'e bağlı agammaglobunemili hastaların tanı anında ortalama yaşı 60 ay ve tanıda gecikme süresi ortalama 42 ay olarak bulunmuştur. Chear ve arkadaşlarının (2023) yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı olanlarda tanı anında ortalama yaş 48 ay ve tanıda gecikme ortalama 26,7 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda Bruton hastalığı olanlarda tanıda gecikme süremizin literatüre göre nispeten daha az olmasını, Bruton hastalarımızda kardeşteki immün yetmezlik öyküsünün varlığına bağlayabiliriz ki böylece hastalarımıza Bruton hastalığı tanısının erken konulduğunu düşünüyoruz. Öte yandan Bruton hastalığı olanlarda ailede ölüm öyküsünün yüksek olmasıyla ilişkili olarak da immün yetmezlik açısından uyarıcı bir işaret saptadığımızı da söyleyebiliriz. YDİY hastalarımızda ortalama tanı yaşı 10 yıl idi. Mohammedijenah ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada YDİY hastalarının ortalama tanı yaşı 6,7 yıl saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada YDİY hastalarında ortalama tanı yaşı 7,7 yıl bulunmuştur (Nepesov ve ark. 2020). Sendromik immün yetmezlik hastalarımızda ortalama tanı yaşı 12,5 ay idi. Merkezimizde yapılan bir çalışmada nadir görülen sendromik immün yetmezliklerde ortalama tanı yaşı 26 ay olarak bulunmuştur (Gul ve ark. 2022). Beklenildiği gibi bizim çalışmamızda da YDİY hastalarında tanı yaşı diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

Çocuk hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar primer immün yetmezlikli hastalarda sıklıkla görülmektedir, hastaneye yatışların ve morbiditenin de önemli nedenlerindedir. Çalışmamızda tanı anında olgularımızın %76'sının solunum yolu enfeksiyonu (bronşit, pnömoni), %44'ünün otitis media, %20'sinin gastroenterit ve %24 oranında ağızda yara

öyküsü olduğu görüldü. Hastaların izleminde %12 oranında santral sinir sistemi enfeksiyonu (menenjit-ensefalit) geliştiği izlendi. Hasta gruplarımız karşılaştırıldığında sık otitis media geçirme öyküsünün klasik agammaglobulinemi grubunda fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,016). Çalışmamızda Bruton hastalığı olanlar içinde %77,8 hastada otitis media, %55,6 pnömoni, %22,2 gastroenterit, %22,2 sepsis ve %11,1 merkezi sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Literatürde Fernandes ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı olan hastalarda %77 oranda en sık otitis media öyküsü bulunması bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık tekrarladığı olgularda tanı için antikor düzeylerine bakmanın, agammaglobulinemik hastaların tanısına katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Tanı anında ve sonrası izlemde klasik agammaglobulinemik hastalarımızda %55,6 alt solunum yolu enfeksiyonu, %77,8 otitis media, %22,2 akut gastroenterit, %11,1 merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, %22,2 sepsis öyküsü mevcuttu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Bruton hastalığı olanlarda %53,1 pnömoni, %53 akut gastroenterit, %8,3 menenjit olduğu görülmüştür (Esenboga ve ark. 2018). O'toole ve arkadaşlarının (2022) yaptığı bir çalışmada hastalarda %55,8 pnömoni, %53,7 otitis media, %26,4 gastroenterit, %14,7 hastada merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, %6,9 sepsis öyküsü saptanmıştır. Rawat ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada da %82,6 pnömoni, %50 otitis media, %42 gastroenterit, %27,8 merkezi sinir sistemi enfeksiyonları öyküsü bulunmuştur. Bruton hastalığı olan hastalarımızın otitis media sıklığı dışındaki enfeksiyon hastalıkları oranlarının literatür ile benzerlik göstermekte olduğunu söyleyebiliriz.

Tanı anında ve izlemde YDİY hastalarımızda %90 pnömoni, %20 otitis media, %10 gastroenterit, %10 merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, %10 sepsis öyküsü mevcuttu. Mohammadinejah ve arkadaşlarının (2012) YDİY çocuk hastalarda yaptığı bir çalışmada %31,9 pnömoni, %14,5 otitis media, %18,8 gastroenterit, %1,4 merkezi sinir sistemi enfeksiyonları olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada YDİY çocuk hastalarda %52,2 pnömoni, %9,1 otitis media, %4 gastroenterit, %2 merkezi sinir sistemi enfeksiyonları öyküsü saptanmıştır (Nepesov ve ark. 2020). Çalışmamızda pnömoni yüzdesinin diğer çalışmalarla kıyaslandığında çok daha yüksek olmasının çalışmamıza aldığımız YDİY hastaların hepsinin agammaglobulinemik hastalar olmasından kaynaklandığını; yine merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve sepsis öyküsünün birer hastada olmasına rağmen yüzde olarak yüksek çıkmasının hasta sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tanı anında ve izlemde sendromik agammaglobulinemik hastalarımızda %83,3 pnömoni, %33,3 otitis media, %33,3 gastroenterit, %16,7 merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve %16,7 sepsis öyküsü mevcuttu. Bu oranlar da diğer hasta gruplarımızdaki oranlarla benzerdi. Merkezimizde yapılan bir çalışmada nadir görülen sendromik immün yetmezlik hastalarında %92,8 pnömoni, %28,5 otitis media ve %21,4 gastroenterit öyküsü saptanmıştır (Gul ve ark. 2022). Tüm bu bulgulara bakıldığı zaman çalışmamızdaki agammaglobulinemik hastalardaki tekrarlayan enfeksiyonların literatürle uyumlu olarak en sık solunum yolu enfeksiyonları şeklinde olduğu görülmektedir.

Agammaglobulinemik hastaların, çok düşük miktarda özgül antikor üretebildiği veya hiç üretmediği, dolayısıyla serum IgG seviyesinin enfeksiyonlardan korunmayı sağlayacak düzeyde yerine konulduğu immünoglobulin replasman tedavisi (IGRT) ile özellikle ciddi enfeksiyonlardan korunması mümkündür (Paccoud ve ark. 2021). Bununla beraber enfeksiyonların kontrol altına alınabilmesi için uzun süreli profilaktik antibiyotik kullanımları da gerebilmektedir (Plebani ve Lougaris 2020). Çalışmamızda hastalarımızın tamamının intravenöz veya subkutan immünoglobulin tedavisi ve %72'sinin ise profilaktik antibiyotik tedavisi aldığı saptandı. Tüm hastalarımız için IGRT süresinin ortanca değeri 7 yıldır. Klasik agammaglobulinemik ve diğer agammaglobulinemik hastalarımız arasında immünoglobulin replasman tedavisinin verilme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,049$) ve klasik agammaglobulinemik grupta daha uzundu. Bu fark, X'e bağlı agammaglobulinemi ile takip ettiğimiz hastalarımızın izlem süresinin diğer hastalardan daha uzun olması ile açıklanabilir.

İmmünoglobulin düşüklüğü saptanan veya klinik olarak antikor yapımında bozukluk olduğu düşünülen olgularda, B hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesi için A ve B tipi eritrosit polisakkarit antijenlerine karşı oluşan IgM yapısındaki antikor yanıtını ölçen izohemaglutinin antikor titresi; spesifik antikor yanıtlarını ölçen hepatit B, tetanoz ve pnömokok aşı yanıtları bakılmaktadır (Özgür ve Sanal 2008; Buckley 2016). Agammaglobulinemi saptanan hastalarda aşı yanıtlarında düşüklük beklense de aşya karşı gelişmiş koruyucu yanıt, immün yetmezlik tanısını dışlamaya yetmemektedir (Preece ve Lear 2015). Chawla ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan bir çalışmada Bruton hastalığında hepatit B aşı yanıtlarının kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Hatta Preece ve Lear tarafından yapılan bir çalışma, normal immünoglobulin düzeyleri ve aşı serokonversiyonu ile maskelenen Bruton hastalığı tanısı alan bir vakayı bildirmektedir (Preece ve Lear 2015). Çalışmamızda izohemaglutinin titresi bakılan 24 hastamızın %58'inde izohemaglutinin

titresinin yetersiz (1/8'in altında) olduğu görüldü. Gruplar değerlendirildiğinde grup 1'de %37 hastada, grup 2a'da %80 hastada, grup 2b'de %50 hastada izohemaglutinin titresi düşüktü. Çalışmamızda 20 olgunun hepatit B aşısı cevabına bakıldığı ve %60'ının aşı cevabı olduğu; pnömokok aşısı cevabı bakılan sekiz hastanın tamamının aşı cevabı olduğu; tetanoz aşısı cevabı bakılan sekiz hastanın %25'inin aşı cevabı olduğu görüldü. Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde aşı yanıtlarının immün yetmezlik tanısı için kullanılabileceğini, aşı yanıtlarında belirgin düşüklük olmasa da klinik olarak immün yetmezlikten şüpheleniliyorsa farklı immünolojik ve genetik testlerle araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar durumlar, immün sistemin farklı bölümlerini etkileyen mekanizmalar sonucu oluşmaktadır. Varsayılan bu mekanizmalar içinde, hücrelerin bozulmuş apoptozu, düzenleyici T lenfositlerin bozulmuş işlevi, azalmış tolerans gibi çeşitli fonksiyonel durumlar sayılabilir. Yine B hücre reseptör ve T hücre reseptör sinyal yollarındaki değişim, otoantikorların oluşumuna neden olarak otoimmüniteye yatkınlık yaratabilmektedir. Bruton hastalığında T lenfositlerin işlev olarak normal olduğu düşünülmekle beraber Bruton tirozin kinazın Toll-like reseptör (TLR) sinyallerinin iletilmesinde oynadığı rol nedeniyle işlevsel bozukluklar da olabileceği bildirilmiştir. Bunun enfeksiyonlara duyarlılığın artmasıyla beraber inflamatuvar durumlara yatkınlığa da katkıda bulunduğu düşünülmüştür. YDIY gibi immün yetmezliklere kıyasla Bruton hastalığı, otoimmün hastalıklarla daha az ilişkilendirilmekle birlikte yapılan çalışmalar, Bruton hastalığında inflamatuvar durumların ve sitopenilerin genel popülasyonda beklenenden daha yaygın olduğunu göstermektedir (Hernandez-Trujillo ve ark. 2014; Pac ve ark. 2017). Bruton hastalığında nötropeni, hastalığın nadir ama erken bir belirtisi olabilir. Mekanizması net olmamakla beraber bebeklik dönemindeki yetersiz kemik iliği rezervinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte nötropeni ile seyreden Bruton hastalığı olanlarda tanının daha erken yaşta konulduğu, fakat enfeksiyon sıklığının nötropeni bulunmayanlardan daha fazla olmadığı raporlanmıştır. Bruton hastalığında nötropeninin nedeni ve etkileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Rahmani ve ark. 2017; Safarirad ve ark. 2020; Rawat ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda klasik agammaglobulinemik hastalarımız içinde %11,1'inde otoimmün hastalık, %11,1'inde lenfopeni, %11,1'inde nötropeni ve %22,2'sinde anemi tespit edilmiş olup trombositopeni görülmemiştir. Rahmani ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada Bruton hastalığı olan hastalarda %11-15 oranda otoimmün hastalık, %11-18 oranda nötropeni saptandığı bildirilmiştir. Pac ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı olan hastalarda %18 nötropeni, %9 anemi saptanmış, lenfopeni ve

trombositopeni saptanmamıştır. Safarirad ve arkadaşlarının (2020) yaptığı bir çalışmada Bruton Hastalığı olanlarda %15 oranda nötropeni saptanmıştır. Çalışmamız Bruton hastalığı olanlarda saptadığımız hem nötropeni hem otoimmün enteropati varlığı, literatür bilgileriyle uyuşmaktadır. Nötropeni saptanan erkek hastalarda özellikle klinik olarak PİY'den şüpheleniliyor ve agammaglobulinemi de söz konusu ise Bruton Hastalığının hatırlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Öte yandan İGRT yanıtının yetersiz olduğu olgularda eşlik edebilecek immüdisregülasyonun akılda tutulması gerektiği kanaatindeyiz.

PİY hastalarında bronşiektazi gibi solunum yolu komplikasyonları morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden sayılmaktadır (Fekrvand ve ark. 2020). Bronşiektazi, solunum yollarında inflamasyonunve destruksiyonunun neden olduğu irreversibl bronşiyal genişlemedir. Patofizyolojisinde tekrarlayan enfeksiyonların kısır döngüsü vardır. Enfeksiyonlar, solunum yolu inflamasyonuna ve immün cevabın bozulmasına yol açar, bu da mikrobiyal kolonizasyona ve kronik ilerleyici inflamasyona neden olur, böylece irreversibl olarak genişlemiş bronşiyal doku oluşur (Schussler ve ark. 2016). Yapılan bir çalışmada Bruton hastalığı olan çocuklarda bronşiektazi %13 oranında saptanmıştır (Lee ve ark. 2010). Pac ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı olanlarda bronşiektazi %27 oranında görülmüştür. Rawat ve arkadaşlarının (2020) yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı olanlarda %10 bronşiektazi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Bruton hastalığı olanlarda %11,1 bronşiektazi bulunmuş olup, literatürdeki oranlar ile benzerlik göstermektedir. Agammaglobulinemik hastalarda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarının ve kronik inflamasyonun kronik akciğer hastalığına ilerleme riskinden dolayı rutin takiplerde solunum sisteminin detaylı değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın %20'sinde bronşiektazi, %28'inde lenfadenopati ve %12'sinde organomegali olduğu bulundu. Bu özellikleri olan hastaların çoğunluğu YDİY içinde yer alıyordu. YDİY hastalarımızın %30'unda bronşiektazi, %40'ında lenfadenopati, %10'unda organomegali ve %10'unda otoimmün hastalık vardı. Janssen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pediatrik YDİY hastalarında %16 bronşiektazi, %30 lenfadenopati, %20 organomegali ve %13 otoimmün hastalık saptanmıştır (Janssen ve ark. 2021). Yapılan bir çalışmada YDİY hastalarında %22 bronşiektazi, %23 lenfadenopati, %54 organomegali ve %27'sinde otoimmün hastalık saptanmıştır (Bagheri ve ark. 2019). Szczawinska-Poplonyk ve arkadaşlarının (2022) pediatrik YDİY hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada %12 bronşiektazi, %12 lenfadenopati, %12 organomegali ve %11 otoimmün

hastalık bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada YDİY hastalarında %52 bronşiektazi, %27 lenfadenopati, %59 organomegali ve %38 otoimmün hastalık bulunmuştur (Nepesov ve ark. 2020). Literatüre bakıldığı zaman YDİY hastalarında değişen oranlarda bronşiektazi, organomegali, lenfadenopati ve otoimmünite bulgularının olduğu görülmektedir, bu nedenle çalışmamızdaki agammaglobulinemik seyreden YDİY hastalarında, literatürdeki YDİY hastalarına kıyasla belirgin farklı bir bulgu bulunamamıştır. YDİY hastalarımızın birinde tip 1 diyabetes mellitus (%10), birinde de otoimmün enteropati (%10) mevcuttu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada YDİY hastalarında %9 oranında diabetes mellitus saptanmıştır (Ogurlu ve ark. 2020). Nepesov ve arkadaşlarının (2020) yaptığı bir çalışmada YDİY hastalarında %2 oranında tip 1 diabetes mellitus görülmüştür. Lenti ve arkadaşlarının (2020) yaptığı bir çalışmada YDİY ile ilişkili otoimmün hastalıklar içinde otoimmün enteropati ve tip 1 diyabetes mellitus nadir görülen hastalıklar içinde değerlendirilmiştir. YDİY hastalarımızda tip 1 diabetes mellitus ve otoimmün enteropati oranı, literatür ile benzer bulunmuştur.

Olgularımızın laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde tüm hastalarımızın %28'sinde lenfopeni, %40'ında anemi, %16'sında trombositopeni ve %5'inde nötropeni varlığı saptandı. Trombosit değerlerinin ortancası alındığında iki grup arasında da, üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,012$ ve $p=0,008$). Merkezimizde nadir sendromik immün yetmezlikler üzerine yapılan bir çalışmada, hastaların %7'sinde lenfopeni ve %14'ünde nötropeni saptanmıştır (Gul ve ark. 2022). Sendromik immün yetmezlikler üzerinde yapılan bir çalışmada bu grup hastalarda ekstraimmünolojik bulgular içinde dismorfizm ve iskelet sistemi anomalilerinden sonra en sık hematolojik sistem tutulumu saptanmıştır (Ng ve ark. 2023). Çalışmamızda trombosit sayısının, diğer gruplara kıyasla sendromik immün yetmezlik hastalarımızda anlamlı şekilde düşük olmasını bu durumla açıklayabileceğimizi düşünmekteyiz.

Agammaglobulinemide tüm immünoglobulin düzeylerinde belirgin düşüklük olmakla beraber IgG düzeyi daha çok 200 mg/dl'nin altındadır. Tipik agammaglobulinemi olarak adlandırılan Bruton hastalığında tüm immünoglobulinlerde düşüklüğe ek olarak periferik lenfosit alt gruplarından CD19+ B lenfositler %1'in altında görülür (Lackey ve Ahmad 2024). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama IgG değeri $172,26 \pm 53,69$ mg/dl, IgA değeri $9,44 \pm 7,05$ mg/dl, IgM değeri $14,2 \pm 11,7$ mg/dl saptanmıştır. YDİY hastalarımızda ortanca IgG değeri 163,5 mg/dl, IgA değeri 6,0 mg/dl ve IgM değeri 7,5 mg/dl bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada YDİY hastalarında ortanca IgG değeri 605 mg/dl, IgA değeri 68 mg/dl ve IgM değeri 87 mg/dl bulunmuştur (Alkan ve ark. 2018). Kütükçüler ve arkadaşlarının

(2015) YDİY hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada ortanca IgG değeri 405 mg/dl, IgA değeri 43,4 mg/dl ve IgM değeri 46,3 mg/dl saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatüre göre, YDİY hastalarımızdaki belirgin immünoglobulin düşüklüğü, YDİY'li hastalarımızın agammaglobulinemiklerden seçilmesinden kaynaklanmaktadır.

B lenfositlerinin antijen sunumu, antikor üretimi ve CD4+ T lenfositler tarafından uyarılması gibi klasik işlevler bilinmekle beraber, T lenfositlerin gelişimi ile ilgili rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Mevcut veriler, B lenfositlerin, CD4+ T lenfosit ile CD8+ T lenfosit hafızası için gerekli olmadığını göstermiştir. Yine de yapılan bazı çalışmalarda B lenfositlerin edinilmiş yokluğunun görüldüğü durumlarda (çeşitli maligniteler, otoimmün hastalıklar, anti CD20 tedavisi gibi) birtakım T hücresi anormallikleri gelişebileceği öne sürülmüştür ve bu durumun B lenfositlerin kalıtsal yokluğu ile giden Bruton hastalığında da olabileceği iddia edilmiştir (Shelyakin ve ark. 2021; Chawla ve ark. 2023). Tüm bu bilgiler eşliğinde Bruton hastalığında immün sistemin erken evrelerinde B lenfositlerin bulunmaması ve net olmasa da B lenfositlerin T hücrelerinin gelişim evrelerinde etkilerinin olabileceği nedeniyle periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirilmesi hastalığa yaklaşımda faydalı olabilir (Shelyakin ve ark. 2021). Çalışmamızda hastalarımızın periferik kan lenfosit alt gruplarına bakıldığı zaman grup 1'de CD3+ T ve CD4+ T lenfosit oranlarının diğer iki gruba kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,002$). Pac ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı ve YDİY hastalarının periferik kan lenfosit alt grupları kıyaslanmış olup bizim çalışmamıza benzer şekilde Bruton hastalığı olanlarda CD3 ve CD4 oranları anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun tersi olarak CD19+ B ve CD20+ B lenfosit oranları, Bruton hastalığı olanlarda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,008$). Periferik kan lenfosit alt grup oranlarındaki bu anlamlı farkların, Bruton hastalığı olan olgularımızdaki B lenfosit yokluğu ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

T lenfositlerinin bir grubu olan T regülatuar lenfositler, immün tolerans ve immün homeostazisin korunmasında, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların önlenmesinde rol oynamaktadır. CD25, interlökin 2 reseptörünün bir parçası (IL2R α) olup, esas olarak T regülatuar hücrelerin bir belirteci olarak kabul edilmekte ve akım sitometrik olarak in vitro T lenfosit aktivasyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Hariyanto ve ark. 2021; Adamczyk ve ark. 2023). Çalışmamızda bakılan 23 hastanın CD25 aktivasyonu %82 oranında yeterli bulunmuştur. Gruplara ayrı ayrı bakıldığında klasik agammaglobulinemik hastalarımızın %87'sinde; YDİY hastalarımızın %80'inde ve sendromik

agammaglobulinemik hastalarımızın %80'inde yeterli yanıt alınmıştır. Agammaglobulinemi antikor eksikliği olduğu için hastalarımızda daha çok immünoglobulin üretiminde ileri düzeyde yetersizlik bulunmaktadır. T lenfositlerin fonksiyonlarında hafif düzeyde bozukluk özellikle YDİY ve sendromik immün yetmezliklere eşlik edebilmekle birlikte, çalışmaya dahil ettiğimiz agammaglobulinemik hastalarımızda benzer bulunmuş olup, agammaglobulinemi ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamıza dahil edilen 25 agammaglobulinemik hastamızın ortalama 9 yıllık takibinde beş hastamızın öldüğü saptandı. Ölen hastalarımızın biri grup 1; ikisi grup 2a ve ikisi de grup 2b içinde yer alıyordu. Gruplara ayrı ayrı bakıldığında Bruton hastalığı olan hastalarımızın %11'inde; YDİY hastalarımızın %20'sinde ve sendromik immün yetmezlik hastalarımızın %33'ünde ölüm gerçekleşmişti. YDİY hastalarımızın biri akut böbrek yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülopati nedeniyle; sendromik agammaglobulinemik hastalarımızın ikisi de sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmişti. Yapılan bir çalışmada Bruton hastalığı olanlarda ortalama 5 yıllık izlemde %12 hastada ölüm görülmüştür (Rawat ve ark. 2020). O'Toole ve arkadaşlarının (2022) yaptığı bir çalışmada Bruton hastalığı olanlarda ortalama 11 yıl sürelik izlemde ölüm oranı %12 saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Bruton'lu hastalarda ortalama 8,5 yıl sürelik izlemde ölüm oranı %5 bulunmuştur (Yıldırım ve ark. 2021). Bizim çalışmamızın ölüm oranı ülkemiz dışında yapılan çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur. Ülkemizdeki çalışmalara kıyasla Bruton hastalığı olanlarda daha fazla ölüm oranının bulunması Bruton hastalığı olan hastalarımızın sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak Bruton hastalığı dışında, YDİY ve sendromik immün yetmezliklerde de agammaglobulineminin saptanabileceğini, ülkemizde öyküde akraba evliliğinin sorgulanması gerektiğini; agammaglobulinemik hastaların sık enfeksiyon şikayeti yanında organ komplikasyonları ve hasarları (bronşiektazi, sitopeniler, vb) yönünden de takip edilmesinin önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz. Agammaglobulinemik hastaların izlem ve tedavilerinin bu özellikler göz önüne alınarak yapılmasının ve değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda serum immünooglobulin değerleri ile agammaglobulinemi saptanmış 25 hastanın demografik, klinik, laboratuvar, tedavi ve uzun süreli izlem verileri dosya kayıtlarından incelendi.

2. Çalışmamızda yer alan 25 hasta, %36'sı klasik tip agammaglobulinemi (Grup 1), %40'ı YDİY (Grup 2a) ve %24'ü sendromik özellikleri olan agammaglobulinemi (Grup 2b) olarak üç grupta değerlendirildi.

3. Agammaglobulinemi, erkek hastalarımızda tüm gruplarda 4 kat fazla saptandı, fakat gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark izlenmedi.

4. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı $62,54 \pm 65,05$ ay, ortalama izlem süresi $9,06 \pm 5,75$ yıl ve ortanca izlem süresi 8 yıl idi. YDİY hastalarımızda tanı yaşı diğer gruplara kıyasla belirgin yüksekti ($p < 0,05$).

5. Anne baba arasında akrabalık YDİY hastalarında anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p < 0,05$) ailede ölüm öyküsü grup 1'de anlamlı derece daha yüksekti ($p < 0,05$). Gruplar arasında kardeşte immün yetmezlik öyküsü, ölen kardeş öyküsü ve ailede hematolojik malignite açısından anlamlı fark izlenmedi.

6. Başvurudaki boy ve vücut ağırlığı, sendromik özellikleri olan hastalarımızda anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p < 0,05$). Bununla orantılı olarak büyüme geriliği de sendromik agammaglobulinemik hastalarımızda belirgindi fakat anlamlı fark izlenmedi.

7. Tekrarlayan enfeksiyonlardan otitis media öyküsü Grup 1'de anlamlı derecede daha fazla yüksekti ($p < 0,05$). Alt solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit, ağızda yara ve egzematöz döküntü açısından anlamlı fark izlenmedi. Gruplar arasında sendromik görünüm, bronşiektazi, lenfadenopati, eşlik eden otoimmün hastalık açısından anlamlı fark izlenmedi.

8. Spesifik antikor yanıtları değerlendirildiğinde hastaların %60'ında ($n=20$) hepatit B aşısı cevabı olduğu; bakılan 8 hastanın tamamında pnömokok aşısı cevabı olduğu ve %25'inde tetanoz aşısı cevabı olduğu görüldü. İzohemaglutinin titresi bakılan 24 hastanın %33'ünün normal olduğu görüldü. Spesifik antikor yanıtları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

9. Hastalarımızın ortalama IgG değeri 172,26±53,69 mg/dl, IgA değeri 9,44±7,05 mg/dl, IgM değeri 14,20±11,70 mg/dl ve IgE değeri 18,10±22,00 IU/ml idi. Gruplar arasında immünoglobulin değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi.

10. Sendromik zellikleri olan agammaglobulinemik hastalarımızda trombosit sayısı anlamlı derecede daha düşük saptandı (p<0,05). Yine sendromik agammaglobulinemik hastalarımızda 5 kat daha fazla nötropeniye yatkınlık olduğu görüldü.

11. Grup 1’de B lenfosit oran ve sayılarında anlamlı düşüklük gözlendi (p<0,05). Diğer hastalarımızda ise yardımcı ve total T lenfosit oranları anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,05).

12. Hastalarımızın 23 tanesinde bakılan CD25 aktivasyonu değerlendirildiğinde %82’sinde yeterli aktivasyon olduğu görüldü. Gruplar arasında CD25 aktivasyonu açısından anlamlı fark izlenmedi.

13. İmmünoglobulin replasman tedavisi alan hastaların tedavi süresi Grup 1’de anlamlı derecede uzun bulundu (p<0,05).

14. Takibimiz boyunca toplam 25 agammaglobulinemik hastamızın %20’sinde ölüm gerçekleştiği; grup 1’de %11 (n=1), grup 2a’da %20 (n=2) ve grup 2b’de %33 (n=2) lm oranı olduğu görüldü. Gruplar arasında sağ kalım ve ölüm oranları açısından anlamlı fark izlenmedi.

7. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular immunology. 9th ed. Elsevier; 2017.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology. 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2019.
- Abbott JK, Gelfand EW. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):637-58.
- Abolhassani H, Hirbod-Mobarakeh A, Shahinpour S, Panahi M, Mohammadinejad P, Mirminachi B, et al. Mortality and morbidity in patients with X-linked agammaglobulinaemia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):62-6.
- Adamczyk M, Bartosińska J, Raczkiewicz D, Kowal M, Surdacka A, Krasowska D, et al. The expression of activation markers CD25 and CD69 increases during biologic treatment of psoriasis. *J Clin Med*. 2023;12(20):6573.
- Aghamohammadi A, Abolhassani H, Latif A, Tabassomi F, Shokuhfar T, Torabi Sagvand B, et al. Long-term evaluation of a historical cohort of Iranian common variable immunodeficiency patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(10):1405-17.
- Akarsu A, Tezcan İ. Primer immün yetmezliklerin genel özellikleri ve sınıflandırma. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri*. 1st ed. 2017. p. 2129–30.
- Alkan G, Keles S, Reisli İ. Evaluation of clinical and immunological characteristics of children with common variable immunodeficiency. *Int J Pediatr*. 2018;3527480.
- Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;99:52-72.
- Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, Alinia T, Yazdai R, Mohammadi H, et al. Approach to the management of autoimmunity in primary immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2017;85(1):13-29.

- Bagheri Y, Vosughi A, Azizi G, Yazdani R, Kiaee F, Hafezi N, et al. Comparison of clinical and immunological features and mortality in common variable immunodeficiency and agammaglobulinemia patients. *Immunol Lett.* 2019;210:55-62.
- Baloda V, Wheeler SE, Murray DL, Kohlhagen MC, Vos JA, Yatsenko SA, et al. Mu heavy chain disease with MYD88 L265P mutation: an unusual manifestation of lymphoplasmacytic lymphoma. *Diagn Pathol.* 2022;17(1):63.
- Bianchi G, Anderson KC, Harris NL, Sohani AR. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(1):45-53.
- Bonilla FA. Vaccination of immune-deficient patients. In: Sullivan KE, Stiehm ER, editors. *Stiehm's immune deficiencies.* 2nd edition. Elsevier; 2020. p. 1157–73.
- Bonilla MA, Menell JS. Disorders of white blood cells. In: Lanskovsky P (ed). *Manuel of pediatric hematology and oncology.* Elsevier. Oxford, UK. 6th ed. 2016. p. 209-238.
- Buckley RH. Evaluation of the immun system. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics.* 20th ed. Elsevier; 2016. p. 999-5.
- Camcıoğlu Y, Deniz G, Badur S. 30 Soruda primer immün yetersizlikler. *Türk İmmunoloji Derneği.* Selen; 2020.
- Camcıoğlu Y. Bağışıklık sistemi ve hastalıkları genel bilgiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri.* 5 st ed. 2021. p. 567-71.
- Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to autosomal forms of disease. *Clin Rev Allergy İmmunol.* 2022;63(1):22-35.
- Cekic S, Cicek F, Karali Y, Gorukmez O, Eren E, Kilic SS. Three different faces of TACI mutations. *Scand J İmmunol.* 2020;91(6):e12879.
- Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008;112(2):277-86.

- Chawla S, Jindal AK, Arora K, Tyagi R, Dhaliwal M, Rawat A. T cell abnormalities in X-linked agammaglobulinaemia: an updated review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;65(1):31-42.
- Chear CT, Ismail IH, Chan KC, Noh LM, Kassim A, Latiff AHA, et al. Clinical features and mutational analysis of X-linked agammaglobulinemia patients in Malaysia. *Front Immunol.* 2023;14:1252765.
- Chen K, Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(3):345-52.
- Chopra C, Davies G, Taylor M, Anderson M, Bainbridge S, Tighe P, et al. Immune deficiency in ataxia-telangiectasia: a longitudinal study of 44 patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;176(2):275-82.
- Coico R. *Immunology: a short course.* 8th ed. John Wiley & Sons; 2021.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's essential immunology.* 13th ed. John Wiley & Sons, 2017.
- Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):465-469.
- El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019;12(3):100018.
- Erdem SB, Gulez N, Genel F, Karaman S, Nacaroglu HT. Characteristics of the patients followed with the diagnosis of common variable immunodeficiency and the complications. *Cent Eur J Immunol.* 2019;44(2):119-126.
- Erman B, Çipe F. Genetic screening of the patients with primary immunodeficiency by whole-exome sequencing. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020;33(1):19-24.
- Esenboga S, Cagdas D, Ozgur TT, Gur Cetinkaya P, Turkdemir LM, et al. Clinical and genetic features of the patients with X-Linked agammaglobulinemia from Turkey: single-centre experience. *Scand J Immunol.* 2018;87(3).

- Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Azizi G, Shirzadi R, Modaresi M, et al. Evaluation of respiratory complications in patients with X-linked and autosomal recessive agammaglobulinemia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(4):405-417.
- Fernandes A, Guedes M, Vasconcelos J, Neves E, Fernandes S, Marques L. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: experiencia en un hospital portugués [X-linked agammaglobulinemia: experience in a Portuguese hospital]. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(3):166.
- Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH; Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. European society for immunodeficiencies registry working party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-26.
- Gul Y, Kapaklı H, Aytekin SE, Guner ŞN, Keles S, Zamani AG, et al. Evaluation of immunological abnormalities in patients with rare syndromes. *Cent Eur J Immunol.* 2022;47(4):299-307.
- Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P, Hultén M, Fryns JP, Schuetz C, et al. Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet.* 2008;45(2):93-9.
- Hariyanto AD, Permata TBM, Gondhowiardjo SA. Role of CD4+CD25+FOXP3+ TReg cells on tumor immunity. *Immunol Med.* 2022;45(2):94-107.
- Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, Ochs HD, Bonilla FA, et al. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):627-32.
- Hu H, Chen C, Shi S, Li B, Duan S. The gene mutations and subtelomeric DNA methylation in immunodeficiency, centromeric instability and facial anomalies syndrome. *Autoimmunity.* 2019;52(5-6):192-198.
- Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons learned from the clinical presentation of common variable immunodeficiency disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021;12:620709.

- Kakkas I, Tsinti G, Kalala F, Farmaki E, Kourakli A, Kapousouzi A, et al. TACI mutations in primary antibody deficiencies: a nationwide study in Greece. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):827.
- Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):295-308.
- Koçali B. Hacettepe üniversitesi ihsan doğramacı çocuk hastanesi çocuk immünoloji bilim dalında primer immün yetmezlik tanısı ile izlenen hastaların tanı ve klinik özellikleri açısından değerlendirilmesi. *Pediatric Uzmanlık Tezi*. Ankara, 2020.
- Koksal Y, Caliskan U, Ucar C, Yurtcu M, Artac H, Ilerisoy-Yakut Z, et al. Dysgerminoma in a child with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24(6):431-6.
- Kutukculer N, Azarsiz E, Karaca NE, Ulusoy E, Koturoglu G, Aksu G. A clinical and laboratory approach to the evaluation of innate immunity in pediatric CVID patients. *Front Immunol*. 2015;6:145.
- Lackey AE, Ahmad F. X-linked agammaglobulinemia. In: *StatPearls* [Internet]. 2024.
- Lauren M. Sompayrac. *How the immune system works*. 7th ed. John Wiley & Sons, 2022.
- Lee PP, Chen TX, Jiang LP, Chan KW, Yang W, Lee BW, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation in 62 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):121.
- Lenti MV, Savioli J, Achilli G, Di Sabatino A. Autoimmune diseases associated with common variable immune deficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 26:60-62.
- Lougaris V, Soresina A, Baronio M, Montin D, Martino S, Signa S, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):429-437.
- McComb S, Thiriot A, Akache B, Krishnan L, Stark F. Introduction to the immune system. *Methods Mol Biol*. 2019;2024:1-24.

- McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):61.
- Megha KB, Mohanan PV. Role of immunoglobulin and antibodies in disease management. *Int J Biol Macromol.* 2021;169:28-38.
- Mercan M. Çukurova üniversitesi tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı primer immun yetmezlikli hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları. Uzmanlık Tezi. Adana, 2015.
- Minegishi Y, Coustan-Smith E, Rapalus L, Ersoy F, Campana D, Conley ME. Mutations in Igalpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development. *J Clin Invest.* 1999;104(8):1115-21.
- Mohammadinejad P, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Sadaghiani MS, Abdollahzade S, Sadeghi B, et al. Pediatric patients with common variable immunodeficiency: long-term follow-up. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(3):208-14.
- Nepesov S, Aygun FD, Firtina S, Cokugras H, Camcioglu Y. Clinical and immunological features of 44 common variable immunodeficiency patients: the experience of a single center in Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):675-685.
- Ng KF, Goenka A, Manyika F, Bernatoniene J. The multifaceted syndromic primary immunodeficiencies in children. *J Clin Med.* 2023;12(15):4964.
- Ogurlur I, Kiykim A, Baser D, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Baris S. Lymphocyte subset abnormalities in pediatric-onset common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(3):228-237.
- Oktelik FB, Ayçin GD. Alerjinin temelleri klinik alerji ve immünoloji patogenez, tanı ve tedavi yaklaşımları. In: Şahiner M, editor. 2023. p. 14, 115-18.
- O'Toole D, Groth D, Wright H, Bonilla FA, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, et al. X-linked agammaglobulinemia: infection frequency and infection-related mortality in the USIDNET registry. *J Clin Immunol.* 2022;42(4).

- Ozdemir O. 2012-2017 yılları arasında primer immün yetmezlik tanısı alan hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi; tek merkez deneyimi. *Pediatrici Uzmanlık Tezi*. Konya, 2017.
- Ozdemir O. Approach to primary immunodeficiency disease from frequently used simple laboratory tests in a daily clinic routine. *Journal of Current Pediatrics*. 2019;17:157-169.
- Ozgür T, Sanal O. Infections and immunodeficiencies: clinical and laboratory approaches to diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *J Pediatr Inf* 2008;2:19-24
- Pac M, Bernatowska EA, Kierkuś J, Ryżko JP, Cielecka-Kuszyk J, Jackowska T, et al. Gastrointestinal disorders next to respiratory infections as leading symptoms of X-linked agammaglobulinemia in children - 34-year experience of a single center. *Arch Med Sci*. 2017;13(2):412-417.
- Pac M, Bernatowska E, Jackowska T, Mikołuc B. Clinical analysis of X-linked agammaglobulinemia and common variable immunodeficiency in children – what pediatrician should know?. *Pediatrica Polska-Polish Journal of Paediatrics*. 2019;94(2):76-80.
- Paccoud O, Mahlaoui N, Moshous D, Aguilar C, Neven B, Lanternier F, et al. Current spectrum of infections in patients with x-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2021;41(6):1266-1271.
- Parham P. *The immune system*. 4th ed. Garland Science; 2014. p. 29.
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357(9270):1777-89.
- Peakman M, Vergani D. *Basic and clinical immunology*. 2th ed. Elsevier Health Sciences; 2009.
- Platt JL, de Mattos Barbosa MG, Huynh D, Lefferts AR, Katta J, Kharas C, et al. TNFRSF13B polymorphisms counter microbial adaptation to enteric IgA. *JCI Insight*. 2021;6(14):e148208.
- Plebani A, Lougaris V. Chapter 17- Agammaglobulinemia. *Academic Press*; 2020. p. 443-466.

- Preece K, Lear G. X-linked agammaglobulinemia with normal immunoglobulin and near-normal vaccine seroconversion. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1621-4.
- Rahmani F, Aghamohammadi A, Ochs HD & Rezaei N. Agammaglobulinemia: comorbidities and long-term therapeutic risks. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2017; 5(7), 559–574.
- Rawat A, Jindal AK, Suri D, Vignesh P, Gupta A, Saikia B, et al. Clinical and genetic profile of X-linked agammaglobulinemia: a multicenter experience from India. *Front Immunol*. 2021;11:612323.
- Rezaei N, de Vries E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm ER, editors. *Stiehm's immune deficiencies*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3–59.
- Safarirad M, Abbaszadeh Ganji A, Vosughi Motlagh A. The evaluation of neutropenia in X-linked agammaglobulinemia patients. *Immunology and Genetics Journal*, 2020; 3(4): 214-221.
- Salzer U, Grimbacher B. TACI deficiency - a complex system out of balance. *Curr Opin Immunol*. 2021;71:81-88.
- Sanchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, Lugar P, Rundles CC, Sullivan KE; USIDNET Consortium. Two sides of the same coin: pediatric-onset and adult-onset common variable immune deficiency. *J Clin Immunol*. 2017;37(6):592-602.
- Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
- Schussler E, Beasley MB, Maglione PJ. Lung disease in primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1039-1052.
- Shelyakin PV, Lupyr KR, Egorov ES, Kofiadi IA, Staroverov DB, Kasatskaya SA, et al. Naïve regulatory T cell subset is altered in X-linked agammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2021;12:697307.

- Szczawinska-Poplonyk A, Begier K, Dorota A, Dabrowska M, Galecka D, Wawrzeniak K, et al. Syndromic immunodeficiencies: a pediatrician's perspective on selected diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(4):117-136.
- Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency - from genetics to therapy: a review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1371-1383.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 Update on t.
- Taylor AMR, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, Hickson ID, Meyer S, Crawford TO, et al. Chromosome instability syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):64.
- Thijssen PE, Ito Y, Grillo G, Wang J, Velasco G, Nitta H, et al. Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:7870.
- Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr*. 2009;154(6):888-94.
- van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noesel CJ, van Tol MJ, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1901-12.
- Vukic M, Daxinger L. DNA methylation in disease: immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies syndrome. *Essays Biochem*. 2019;63(6):773-783.
- Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Heavy chain diseases. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):729-46.
- Wang Y, Kanegane H, Sanal O, Tezcan I, Ersoy F, Futatani T, et al. Novel Igalpha (CD79a) gene mutation in a Turkish patient with B cell-deficient agammaglobulinemia. *Am J Med Genet*. 2002;108(4):333-6.

- Weemaes CM, van Tol MJ, Wang J, van Ostaijen-ten Dam MM, van Eggermond MC, Thijssen PE, et al. Heterogeneous clinical presentation in ICF syndrome: correlation with underlying gene defects. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(11):1219-25.
- Wentink MWJ, van Zelm MC, van Dongen JJM, Warnatz K, van der Burg M. Deficiencies in the CD19 complex. *Clin Immunol.* 2018;195:82-87.
- Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30.
- Yıldırım İ, Topyıldız E, Bilgin RBG, Aykut A, Durmaz A, Edeer Karaca N, et al. X-linked agammaglobulinemia: investigation of clinical and laboratory findings, novel gene mutations and prevention of infective complications in long-term follow-up. *Am J Clin Exp Immunol.* 2021;10(1):37-43. Erratum in: *Am J Clin Exp Immunol.* 2021;10(2):63-64.
- Yılmaz MS, Güner ŞN, Kapaklı H, Yıldırım S, Keleş S, Reisli İ. Sendromik immün yetmezlikler. [abstract]. Abstract of the 4th World Congress of Clinical Immunology; 2018 Apr 11-14; Antalya, Türkiye. 2018. p. 77.
- Yu L, Zhang Y, Li W, Mao J, Li Y, Wang H, et al. Fluoxetine successfully treats intracranial enterovirus E18 infection in a patient with CD79a deficiency arising from segmental uniparental disomy of chromosome 19. *J Clin Immunol.* 2024;44(6):137.
- Zielen S, Duecker RP, Woelke S, Donath H, Bakhtiar S, Buecker A, et al. Simple measurement of IgA predicts immunity and mortality in ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1878-1892.

8. EKLER

Ek-1

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
Toplantı Sayısı: 173	Toplantı Tarihi: 07 Nisan 2023

Karar Sayısı: 2023/4265: (13510) N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmunoloji Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İsmail REİSLİ'nin "Agammaglobulinemik Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 22.03.2023 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Arş. Gör. Dr. Tuğçe AKKUŞ'un uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmunoloji Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İsmail REİSLİ'nin sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.
Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.
Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. İsmail REİSLİ
Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Tuğçe AKKUŞ

ASLI GİBİDİR
07.04.2023

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı