

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SELEKTİF İGA EKSİKLİĞİNDE T REGÜLATUVAR HÜCRE DÜZEYİNİN
OTOİMMÜNİTE İLE İLİŞKİSİ**

DR. OSMAN YAŞKIRAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SELEKTİF IGA EKSİKLİĞİNDE T REGÜLATUVAR HÜCRE DÜZEYİNİN
OTOİMMÜNİTE İLE İLİŞKİSİ

DR. OSMAN YAŞKIRAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. RECEP TUNÇ

KONYA, 2019

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,
Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, yol gösteren, tez alanında kılavuzluk eden sayın hocam Prof. Dr. Recep TUNÇ'a

Tezimin hazırlanması sürecinde bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, bana destek olan Prof. Dr. A. Zafer ÇALIŞKANER, Prof.Dr. İsmail REİSLİ ve Prof. Dr. Sevgi KELEŞ hocalarıma

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma

Tezimin yürütülmesi için 181518013no'lu projemize vermiş olduğu maddi destekten dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne

Bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem Havva YAŞKIRAN, babam Mehmet YAŞKIRAN, ablam Safiye YAŞKIRAN, kardeşlerim Kezban ve Betül YAŞKIRAN'a

Hayat arkadaşım sevgili eşim Dr Esra YAŞKIRAN'a,

Hayatımı güzelleştiren ve anlam katan canlarım biricik oğullarıma

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Selektif IgA Eksikliğinde T Regülatuvar Hücre Düzeyinin Otoimmünite ile İlişkisi,

Dr. Osman Yaşkıran, Uzmanlık Tezi, Konya, 2019

Amaç: Bu çalışmada, Selektif IgA eksikliği tanılı erişkin hastalarda Regülatuvar T hücre düzeyini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve bu verinin otoimmünite ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Selektif IgA eksikliği tanısıyla Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniğinde takipli 28 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette 15 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan Treg hücre düzeyi flowsitometri yöntemi ile incelendi. Çalışmada değerlendirilecek hastalar ile ilgili klinik ve demografik veriler, otoantikör ve diğer laboratuvar parametreleri dosya kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen sIgA eksikliği hastalarının yaş ortalaması 34.3 ± 12.1 , kontrol grubunun 30.9 ± 8.4 olarak hesaplandı. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırasıyla $p=0.532$ ve $p=0.512$). İki grup arasında, Treg hücre oranı ve mutlak sayıları açısından ise fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.386$ ve $p=0.858$). sIgA eksikliği hastaların 19'unda (%67.8), kontrol grubunun 4'ünde (%26.7) herhangi bir otoantikör pozitif bulundu ($p=0.01$). sIgA eksikliği hastalarında, en sık tespit edilen otoantikör, 16 (%57.1) kişide pozitif bulunan ANA idi. sIgA eksikliği hastalarında, otoimmünite tespit edilen grupta hem Treg hücre oranı hem de mutlak Treg hücre sayıları daha düşük olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %3.4 vs %4.2, $p=0.223$ ve $77.7/\text{mm}^3$ vs $80.9/\text{mm}^3$, $p=0.223$).

Sonuç: sIgA eksikliği hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun Treg hücre oranları ve düzeyleri arasında fark bulunamadı. Otoimmünite oranı, sIgA eksikliği hastalarında kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Erişkin sIgA eksikliği hastalarında Treg hücre düzeyinin otoimmünite ile ilişkisini araştıran, otoimmünite tanısının klinik ve laboratuvar olarak konulduğu, daha fazla sayıda hastanın değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmünite, Regülatuvar T hücreleri, Selektif IgA eksikliği

ABSTRACT

The relationship between regulatory T cells and autoimmunity in patients with selective IgA deficiency

Dr. Osman Yaşkıran, Specialty Thesis, Konya, 2019

Aim: In this study, we aimed to compare the level of regulatory T cells between sIgA deficiency patients and healthy control, and to investigate the relationship of this data with autoimmunity.

Methods: The study included 28 patients with sIgA deficiency and 15 age- and gender-matched healthy controls at Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Allergy Disease. The level of Treg cells was analyzed by flow-cytometer method. Clinical and demographic data, autoantibody levels and other laboratory parameters of the patients were obtained from the records.

Results: The mean age of sIgA deficiency patients was 34.3 ± 12.1 and the control group was 30.9 ± 8.4 . Age and gender distribution of the groups were similar ($p=0.532$ and $p=0.512$, respectively). There was no difference between the two groups in terms of Treg cell percentage and absolute numbers ($p=0.386$ and $p=0.858$, respectively). At least one autoantibody was positive in 19 (67.8%) of the sIgA deficiency patients and 4 (26.7%) of the control group ($p=0.01$). In sIgA deficiency patients, the most frequently detected autoantibody was ANA which was positive in 16 (57.1%) subjects. In sIgA deficiency patients with autoimmunity, the percentage and absolute number of Treg cells were lower than the patients without autoimmunity, but the difference was not statistically significant (3.4% vs 4.2%, $p=0.223$ and $77.7/\text{mm}^3$ vs $80.9/\text{mm}^3$, $p=0.223$, respectively).

Conclusion: There was no significant difference between the percentage and level of Treg cells among sIgA deficiency patients and healthy controls. The frequency of autoimmunity was higher in patients with sIgA deficiency than the control group. Further studies including more patients are needed to investigate the relationship of Treg cell level with autoimmunity in adult sIgA deficiency patients, in which the diagnosis of autoimmunity is established by clinical and laboratory findings.

Keywords: Autoimmunity, Regulatory T cells, Selective IgA deficiency

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmünglobulin A'nın yapısı ve üretimi.....	2
2.2. Selektif IgA eksikliği ve epidemiyolojisi	3
2.3. Selektif IgA eksikliğinin klinik bulguları.....	4
2.4. Selektif IgA eksikliğinin tanısı	5
2.5. Selektif IgA eksikliğinin patofizyolojisi	7
2.6. Otoimmüniteye genel bakış.....	8
2.7. Selektif IgA eksikliği ve otoimmünite	9
2.8. Regülatuar T hücreleri	10
2.8.1. Regülatuar T hücrelerinin klinik önemi	11
2.8.2. Regülatuar T hücreleri ve otoimmünite	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	12
3.1. Flowsitometrik inceleme.....	12
3.2. İstatistiksel analiz.....	13
3.3. Etik kurul onayı ve bütçe	13
4. BULGULAR	14
4.1. Selektif IgA eksikliği hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması	14
4.2. Otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen sIgA eksikliği hastalarının karşılaştırılması.....	18
5. TARTIŞMA.....	20
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	24
7. REFERANSLAR	25

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 4.1. Selektif IgA eksikliği hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	14
Tablo 4.2. Selektif IgA eksikliği hastaları ile kontrol grubunun İmmünolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	15
Tablo 4.3. Selektif IgA eksikliği hastaları ve kontrol grubunun otoantikor pozitiflik oranlarının karşılaştırılması.....	17
Tablo 4.4. Otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen sIgA eksikliği hastalarının karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.5. Otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen sIgA eksikliği hastalarının immünolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	19

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Monomerik serum IgA ve dimerik sekretuvar IgA'nın yapısı.....2



KISALTMALAR

ANA	: Antinükleer Antikor
Anti-CCP	: Anti-Siklik Sitrüllenmiş Peptid
Anti-dsDNA	: Anti-double strand DNA
Anti-Tg	: Anti-Tiroglobulin
ASMA	: Anti-Smooth Muscle Antikor
CRP	: C-reaktif protein
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
DM	: Diyabetes Mellitus
ENA	: Extractable Nükleer Antikor
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
GALT	: Gut-ilişkili lenfoid doku
GİS	: Gastrointestinal sistem
Ig	: İmmünglobulin
IgA	: İmmünglobulin A
IL	: İnterlökin
IPEX	: İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
MS	: Multiple skleroz
NK	: Natural killer
RF	: Romatoid Faktör
sIgA	: Selektif immünglobulin A
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TAC1	: Transmembranaktivatör ve siklofilinligandinteraktör ve kalsiyum-modülatör ve
TCR	: T hücre reseptörü
TGF-beta	: Doku büyüme faktörü-beta
Tmab	: Tiroid mikrozomal antikor
TNF	: Tümör nekroz faktör
Treg	: Regülatuvar T hücreleri
tTG	: Doku transglutaminaz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Selektif immünglobulin A (sIgA) eksikliği en sık görülen primer immün yetmezliktir (Yel 2010). Selektif IgA eksikliği olan bireylerin genellikle asemptomatik olduğu düşünülür. Hastaların bir kısmında; tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar (Chipps 1978), otoimmün hastalıklar (Wang 2011), gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları (Istrate 2008), GİS inflamatuvar hastalıkları (Agarwal 2009), alerjik hastalıklar (Janzi 2009) ve anafilaktik transfüzyon reaksiyonları (Horn 2007) bildirilmektedir.

Selektif IgA eksikliği tanımlı hastalarda otoimmünite oldukça sık gözlenen ve önemli bir klinik sorundur. Hastaların %20-30' unda Sistemik lupus eritomatosus (SLE), Graves hastalığı, Tip I Diyabetes Mellitus (DM), jüvenil ve erişkin başlangıçlı romatoid artrit, immün trombositopeni ve myastenia gravis gibi otoimmün hastalıklar gelişmektedir (Pelkonen 1983, Rankin 1997, Beltran Agullo 2002, Badcock 2003, McGowan 2008, Ramanujam 2011, Wang 2011, Kurien 2013). Bu hastalarda otoimmün hastalık semptomları ortaya çıkmadan önce de otoantikörler pozitif bulunabilir (Barka 1995, Gulez 2009).

Regülatuvar T hücreleri (CD4+, CD25yüksek, FoxP3+ T hücreleri) (Treg) “otoimmün hastalık” şeklinde immün yanıtın gelişmesini önlemede kritik role sahip hücrelerdir. Ayrıca bakteri, virüs, parazit ve mantarlara karşı immün cevabı kontrol ederler (Mills 2004).

Selektif IgA eksikliği olan çocuklarda Treg hücre oranlarının sağlıklı çocuklara göre düşük olduğunu gösteren çalışma vardır (Soheili 2013). Bu veri sIgA eksikliği ve otoimmünite arasındaki ilişkinin fizyopatolojisine yönelik değerli bir veri olabilir. Ancak, otoimmün komplikasyon ve komorbiditelerin daha fazla tanı konduğu “erişkin yaş grubu” sIgA hastalarında bu konuda yapılmış bir çalışma literatürde henüz mevcut değildir.

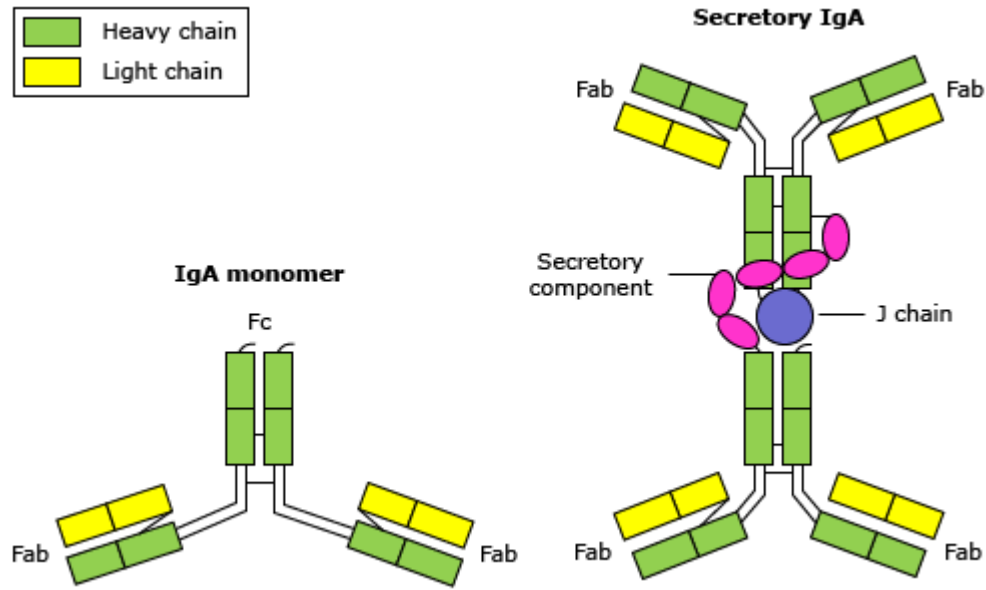
Bu çalışmada, sIgA eksikliği tanımlı erişkin yaş grubu hastalarda Treg hücre düzeylerinin otoimmünite ile ilişkisinin araştırılması ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmünglobulin A'nın yapısı ve üretimi

İmmünglobulin A (IgA), insan vücudunda bulunan antikorlar arasında miktar olarak en yüksek orana sahip olanıdır ve total immünglobulin düzeyinin yaklaşık %70'ini oluşturur (Cerutti 2011). IgA'nın büyük kısmı mukus salgıların içerisinde bulunur (tükürük, süt, kolostrum, gözyaşı, solunum sistemi, genitoüriner sistem ve prostat) (Cerutti 2008). Serumda ise IgG'den sonra ikinci sıklıkta bulunan izotiptir. IgA düzeyi, doğumda yok denecek kadar düşüktür. Üretimi dereceli olarak artarak, bir yaşında erişkin düzeyin %30'una ulaşır. Erişkin düzeye genellikle adölesan dönemde ulaşır. Normal serum düzeyi 61-356 mg/dL arasındadır (Cunningham-Rundles 2001).

İmmünglobulin A, ilk kez 1953 yılında keşfedilmiştir. Her bir IgA molekülü, 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur. Ağır zincir, 1 değişken ve 3 sabit bölgeden oluşurken, hafif zincirde 1 değişken ve 1 sabit bölge bulunur. Monomerik IgA molekülünde, antijenleri bağlayan 2 adet Fab kısmı mevcuttur (Yel 2010) (şekil 2.1).



Şekil 2.1. Monomerik serum IgA ve dimerik sekretuar IgA'nın yapısı (Uptodate, grafik 89995)

Monomerik IgA'nın iki alt tipi vardır; IgA1 ve IgA2. Bu ikisinin ağır zincirleri arasında hafif değişiklikler mevcuttur. Ondördüncü kromozom üzerindeki 2 farklı gen tarafından kodlanırlar (alfa-1 ve alfa 2 geni). Aralarındaki en önemli yapısal fark ise IgA2'nin menteşe kısmı diğerinden daha kısadır (Woof 2006).

İmmünglobulin A vücutta monomerik ve polimerik olmak üzere iki farklı formda bulunur. Monomerik form kan dolaşımında bulunurken, polimerik form mukozal sekresyonlarda bulunur ve sekretuar IgA olarak da adlandırılır. Bu form, büyük oranda 2 monomerik IgA molekülünün bağlantı zinciri (J chain) ile bağlanması sonucu oluşan dimerik IgA'lardan oluşur. Sağlıklı bireyleri nazal sekresyonlarında trimerik ve tetramerik formları da gösterilmiştir (Suzuki 2015).

Günlük IgA üretimi diğer tüm immünglobulin izotip üretimlerinden daha fazladır ve günlük üretimin yaklaşık %75'ini oluşturur. Serumda bulunan IgA, kemik iliğindeki plazma hücrelerinde üretilir. Sekretuar IgA ise lokal olarak mukozalarda üretilir ve serumdaki IgA'dan türetilmez (Woof 2005). Aslında, serum ve sekretuar IgA değişik biyokimyasal ve immünokimyasal özelliklere sahip, farklı organlara yerleşmiş hücreler tarafından üretilen moleküllerdir. Gastrointestinal sistemde, peyer plakları, mezenterik lenf nodları, izole lenfoid foliküller ve non-organize lamina propriadan oluşan gut-ilişkili lenfoid dokuda (GALT) bulunan foliküler B hücreleri tarafından üretilirler (Gommerman 2014).

2.2. Selektif IgA eksikliği ve epidemiyolojisi

Dört yaşından büyüklerde, hipogamaglobulineminin diğer nedenleri dışlandıktan sonra, IgG ve IgM düzeyi normal olan bireylerde tespit edilen izole serum IgA düzeyindeki eksiklik, sIgA eksikliği olarak tanımlanır (Conley 1999). Selektif immünglobulin A eksikliği en sık görülen primer immün yetmezliktir (Yel 2010). Prevalans çalışmaları, temel olarak sağlıklı kan donörlerinden elde edilen veriler kullanarak gerçekleştirilmiştir (Palmer 2010). Avrupa ve Ortadoğu popülasyonlarında prevalansı 1/100 ve 1/1000 aralığındadır (Saghafi 2008). Asya'da ise daha nadir izlenir, Çin ve Japonya'nın değişik bölgelerinde 1/1615 ve 1/19.000 aralığında bildirilmiştir (Lu 2016).

Selektif IgA eksikliği için bilinen en önemli risk faktörü, IgA eksikliği veya yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) gibi daha ciddi antikor yapım defekti aile öyküsüdür. Birinci derecede akrabalarda mevcut olması riski 50 kat artırır (Vorechovsky 1999). Etkilenen annelerden bebeklere geçme oranı etkilenen babalardan geçme oranına göre daha yüksektir. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde görülme oranı, normal popülasyona göre daha yüksektir (Frankowiack 2015).

2.3. Selektif IgA eksikliğinin klinik bulguları

Selektif IgA eksikliği olan bireylerin büyük kısmı asemptomatiktir. Üçte birinden azı tıbbi yardım için başvurur. Semptomatik olanlar, sıklıkla tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, giardia lamblia ve diğer intestinal hastalıklar, allerjik hastalıklar ve anafilaktik transfüzyon reaksiyonları ile prezente olurlar (Shkalim 2010). Serum IgA düzeyleri bu hastalıkların oluşması ve şiddeti arasında korelasyon net olarak ortaya konamamıştır (Aytekin 2012).

Tekrarlayan enfeksiyon ile başvuran bireylerin büyük çoğunluğunda, sinopulmoner enfeksiyonlar izlenir. Daha az oranda gastrointestinal enfeksiyonlar gelişir. Bu durum, sekrete edilen IgM'nin IgA eksikliğini kısmen kompanse etmesi ve IgM sekresyonunun GİS'de daha fazla olması ile açıklanmaktadır (Macpherson 2008).

Selektif IgA eksikliği, çocuklarda rekürren otitis media, sinüzit ve pnömoni ile karşımıza çıkarken, erişkinlerde farklı olarak otitis media daha nadir tespit edilir. Bu enfeksiyonlar, sıklıkla streptokokus pnömoni ve hemofilus influenza gibi kapsüllü bakteriler tarafından oluşturulur (Jorgensen 2013). Kronik ve rekürren enfeksiyonlar neticesinde bronşiektazi gibi end-organ hasarı gelişmiş birçok olgu bildirilmiştir (Gomez-Carrasco 1994). Bir vaka-kontrol çalışmasında, sIgA eksikliği olan bireylerde, viral solunum yolu enfeksiyonları, larenjit ve infeksiyöz konjonktivit sıklığı yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (Jorgensen 2013).

Bazı sIgA eksikliği hastalarında, giardia lamblia'ya bağlı GİS enfeksiyonları daha sık izlenmesine rağmen, genel olarak sIgA eksikliği hastaları diğer ajanlara sekonder GİS enfeksiyonlarına karşı yeterli düzeyde savunma geliştirmektedirler (Eren 2007). Örneğin, bu bireylerde rotavirüs enfeksiyonunun normal bir şekilde iyileştiği ve yeterli düzeyde IgG antikorü üretilebildiği gösterilmiştir (Istrate 2008).

Enfeksiyon hastalıkları dışında, çölyak ve inflamatuvar bağırsak hastalığı bu hastalarda daha sık gelişmektedir (Agarwal 2009). Tarama programlarında, sIgA eksikliği olanların %8'inde çölyak hastalığı (Wang 2011), çölyak hastalığı olanların ise %1-2'sinde sIgA eksikliği (Cataldo 1997)tespit edilmiştir. Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı ile sIgA eksikliği arasında ilişki gösterilmesine rağmen, patofizyolojik mekanizmalar net olarak ortaya konamamıştır (Asada 2006).

Hem sIgA eksikliği hem de CVID hastalarında kan ürünlerine karşı anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, tespit edilemeyecek kadar düşük düzeyde

serum IgA düzeyine sahip bazı bireylerde IgA'ya karşı gelişen antikorların varlığı ile açıklanmaktadır. Reaksiyonlar, plazma veya immünglobulin ürünlerinde bulunan az miktarda IgA ile anti-IgA antikorlarının karşılaşması sonucu gelişir (Chowdary 2010). Tam kan, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat, granülosit süspansiyonu ve intravenözIg (IVIG) IgA içeren kan ürünleridir (Vassallo 2004).

Gıda ve solunum yolu allerjileri (allerjik rinit ve allerjik astım) sIgA eksikliği hastalarında daha sık izlenmektedir. Ancak, bu konuda yeterli sayıda prevalans çalışması yoktur (Janzi 2009, Jorgensen 2013).

Selektif IgA eksikliği tanımlı hastalarda otoimmünite oldukça sık gözlenen ve önemli bir klinik sorundur. Hastaların %20-30' unda SLE, graves hastalığı, Tip I DM, juvenil ve erişkin başlangıçlı romatoid artrit, immün trombositopeni ve myastenia gravis gibi otoimmün hastalıklar gelişmektedir (Pelkonen 1983, Rankin 1997, Beltran Agullo 2002, Badcock 2003, McGowan 2008, Ramanujam 2011, Wang 2011, Kurien 2013). Bu hastalarda otoimmün hastalık semptomları ortaya çıkmadan önce de otoantikorlar pozitif bulunabilir (Barka 1995, Gulez 2009). Toplam 60 sIgA eksikliği hastası ve kontrol grubunun değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %90'ında en az bir otoantikor, %40'ında ise 6 veya daha fazla sayıda otoantikor pozitifliği bildirilmiştir (Barka 1995).

Selektif IgA eksikliği, başta CVID olmaz üzere, IgG2 subgrup eksikliği, Ataksi-telenjiektazi ve Di-George sendromu gibi primer immün yetmezlik tablolarına eşlik edebilir. Öyle ki, bazı sIgA eksikliği olgularının CVID'ye ilerlediği bildirilmiştir (Aghamohammadi 2008). Ek olarak, bazı ailelerde başlangıçta immünolojik açıdan normal olan bireylerde zaman içerisinde IgA eksikliği geliştiği tanımlanmıştır (Johnson 1997).

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, özellikle GİS'de olmak üzere, kanser gelişme riskinde orta düzeyde artış bildirilmiştir. Bu ilişki sadece erişkinlerde ortaya konabilmiştir (Ludvigsson 2015).

2.4. Selektif IgA eksikliğinin tanısı

Selektif IgA eksikliği tanısı, dört yaşından büyüklerde serum IgG ve IgM düzeyleri normal iken izole serum IgA düzeyinde eksiklik ile konur. Hipogamaglobulineminin diğer nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir (Conley 1999).

Aşağıda sıralanan klinik durumlarda, sIgA eksikliği düşünülmesi gerekir:

- Tekrarlayan otitis media, sinüzit ve pnömoni ile başvuran çocuklar
- Tekrarlayan/kronik sinüzit veya pulmoner enfeksiyonu olan erişkinler
- Çölyak hastalığı
- Giardia lamblia ile GİS enfeksiyonu
- Açıklanamayan ve tekrarlayan otoimmün fenomenler
- IgA eksikliği veya CVID aile öyküsü
- Kan ürünleri ile anafilaktik reaksiyon öyküsü

Laboratuvar değerlendirmesinde, ilk olarak serum IgG, IgA ve IgM ölçümü yapılmalı ve düşüklük tespit edilirse bu testler tekrarlanmalıdır (Conley 1999).

Selektif IgA eksikliğinin, antikor düzeyindeki eksikliğin derecesine göre tanımlanmış iki alt tipi vardır (Conley 1999).

- **Ciddi eksiklik;** serum IgA düzeyi 7 mg/dL'nin altındadır. Bu değer birçok laboratuvar için ölçülebilecek en düşük değerdir.
- **Parsiyel eksiklik;** serum IgA düzeyi 7 mg/dL'nin üstündedir, ancak alt limitin altındadır. Bu değer, yaş uyumlu bireylerin IgA ortalamasının 2 standart sapma alt seviyesi olarak da tanımlanır.

Vücut sıvılarında IgA ölçümü bilimsel araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Rutin değerlendirmede önerilmez, çünkü IgA'nın sekresyonlardaki düzeyi oldukça değişkendir. Ölçülebilir düzeyde serum IgA seviyesi olanlarda, sekretuvar IgA düzeyi yeterli kabul edilir. Ancak, seviye <7 mg/dL'nin altında ise sekretuvar IgA ya çok azdır ya da yok kabul edilir. IgA izotiplerinin ölçülmesine klinik açıdan gerek yoktur (IgA1 ve IgA2) (Conley 1999).

İleri düzey değerlendirmeye, hastanın kliniğine göre karar verilir. Bu değerlendirme için, tam kan sayımı, biyokimya paneli, otoimmünite için otoantikorlar ve kronik enfeksiyon/inflamasyon için eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve/veya C-reaktif protein (CRP) ölçümü kullanılabilir (Chapel 2012).

Ayrırcı tanıda diğer primer immün yetmezlikler ve sekonder IgA eksikliğine sebep olabilen ilaçlar düşünülmelidir. Yenidoğanın geçici hipogamaglobulinemisi ve CVID primer immün yetmezlikler arasında öncelikle değerlendirilmesi gereken tanılardır (Chapel 2012). Birçok ilacın diğer immünglobin tipleri ile birlikte serum IgA düzeyinde düşüklüğü

neden olabildiği gösterilmiştir. Bunların büyük çoğunluğu geri dönüşümlüdür ve ilacın kesilmesi ile IgA düzeyi normale gelir. Ancak, siklosporin A ile kalıcı IgA eksikliği bildirilmiştir (Murphy 1993). Bu ilaçların en bilinenleri; antikonvülzanlar (fenitoin, valproik asit, lamotrijin, karbamazepin ve zonisamid), D-penisilamin, kaptopril, sülfasalazin, fenklofenak, altın, tiroksin ve siklosporindir (Hammarstrom 1991, Ashrafi 2010).

2.5. Selektif IgA eksikliğinin patofizyolojisi

Selektif IgA eksikliğinin, birçok patogenetik mekanizma sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Altta yatan moleküler defektler tam olarak bilinmemektedir. Ancak, humoral immün yetmezliklerin büyük çoğunluğunun ya B hücrelerdeki defektten ya da B ile T hücre arasındaki etkileşimin bozulması neticesinde ortaya çıktığı bilinmektedir (Conley 1999).

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, yüzeyinde IgA eksprese eden B hücreleri mevcuttur, ancak gelişimsel olarak duraklamış olarak izlenirler. Teorik olarak, bu duraklama IgM ve IgA'nın ekspresyonundan sonra gelişmektedir. IgA eksikliği olan hastalarda, memory B hücre, transizyonel B hücre ve plazmablast hücre oranları düşük bulunmuştur (Nechvatalova 2012). Hayvan çalışmalarında, B hücrelerin IgA sekrete edecek plazma hücrelerine dönüşmemesinin, İnterlökin (IL)-21, IL-4, IL-6, IL-7 veya IL-10 gibi birçok sitokin eksikliği sonucu ortaya çıktığı iddia edilmiştir (Borte 2009). T hücre alt grupları ile yapılan çalışmalarda da anormallikler bildirilmiştir. Örneğin, sIgA eksikliği olan 26 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, Treg hücre oranları sağlıklı kontrolden düşük bulunmuştur (Soheili 2013).

IgA eksikliği ile ilişkili birçok genetik bozukluk bildirilmiştir, ancak sebep-sonuç ilişkisi kanıtlanabilen bir defekt ortaya konamamıştır. Selektif IgA eksikliği hastalarında bildiren ilk genetik defekt, tümör nekroz faktör (TNF) reseptör ailesi üyesi “transmembranaktivatör ve kalsiyum-modülatör ve siklofilinligandinteraktör” (TACI) mutasyonudur. Bu molekül B hücrelerinde izotip değişimini gerçekleştirir. Ancak, sonraki çalışmalarda TACI mutasyonu, sIgA eksikliği olan hastaların çok az bir kısmında gösterilebilmiştir ve patogenezi ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır (Pan-Hammarstrom 2007). İnsan genom çalışmalarında, interferon ile indüklenen helikaz C bölgesini içeren protein (IFIH1) ve C-tip lektin bölgesi ailesi 16 (CLEC16A) genlerindeki varyasyonlar ile sIgA eksikliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerdeki

mutasyonlar otoimmün hastalıklar ile ilişkilidir. Bu bulgular, sIgA eksikliği ile otoimmüniteye yatkınlık arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir, ancak bu konuda nedensellik ilişkisini ortaya koyacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Ferreira 2010).

2.6. Otoimmüniteye genel bakış

Otoimmünite, insan vücudunda normalde bulunan antijenlere karşı oluşan immün cevap olarak tanımlanır. Bu durum, spesifik adaptif otoimmün cevap ile ortaya çıkan patolojik bir tablodur. İnsanlarda, otoimmün bir hastalığın ortaya çıkması için genellikle hem B hem de T hücre cevabının oluşması gerekmektedir (Davidson 2001).

Otoimmün bir hastalığın tanısı konulurken ilk basamak, sıklıkla otoantikörlerin gösterilmesidir. Bu antikörlerin patogeneizde rol almasına gerek yoktur. İmmünolojik açıdan normal olan bireylerde de otoantikörler izlenebilir. Bu antikörler genellikle enfeksiyon, kanser veya yaralanmalarda non-spesifik olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, sadece otoantikörlerin tespiti ile hastalık arasında sebep-sonuç ilişkisi ortaya konamaz (Rose 2008). Hastalık sürecinde, otoantikörler sebepten ziyade bir sonuç olarak karşımıza çıkabilir. Bununla birlikte, birçok hastalığın tanısında ve hatta prognozunu öngörmeye çok kıymetli klinik bilgilere otoantikör ölçümü ile ulaşılabilir (Davidson 2001).

Otoantikörler, SLE, romatoid artrit, antifosfolipid sendromu ve Tip 1 DM gibi otoimmün hastalıkların tanısından yıllar önce mevcut olabilir. Genetik bilgi ve aile öyküsü ile kombine edildiğinde, ilerleyen dönemlerde otoimmün hastalığın ortaya çıkmasını yüksek oranda öngördürebilir (Arbuckle 2003, Rose 2008).

Otoimmün hastalıkların etyolojisi birbirinden çok farklı olmasına rağmen, bütün otoimmün hastalıklarda ortak patogenetik mekanizmalar mevcuttur. Birkaç istisna dışında, otoimmün hastalıkların ortaya çıkması için self-reaktif CD4+ T lenfosit varlığı gerekmektedir (Waldner 2004). Adaptif immünitinin göstergesi olarak self reaktif T hücrelerin gösterilemediği kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklar, otoinflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (Grateau 2010).

Timus bezinde gerçekleşen seleksiyon, normal T hücre gelişimi için oldukça kritiktir. Bu seleksiyon, T hücre ve timüs stroma hücreleri arasındaki etkileşim ile gerçekleşir. Self-reaktif lenfositlerin delesyonu esas olarak timüs bezinde gerçekleşmektedir. Ancak, bu mekanizma majör kan grubu gibi sistemik olarak eksprese edilen antijenler için bütünüyle etkindir (Dighiero 1999). Bu yüzden, timüs delesyonundan

kaçan self-reaktif T lenfositlerin aktivasyonunu durduran periferik mekanizmalarda mevcuttur. Bu mekanizmalar arasında iyi çalışılmış olanlardan biri, B hücrelerinde gösterilen klonal anerjidir. Bu terim, T hücrelerin periferde spesifik antijen ile karşılaştığında ko-stimülasyon olmadığı için cevapsız kalmalarını da kapsar. Bu şekilde olan hücreler uzun süreler boyunca cevapsız şekilde bekleyebilir. Hasarlanmış dokulardan kaynaklanan uygun ve nonspesifik kostimülasyon oluştuğunda ise anerji durumu sonlanabilir (Kamradt 2001).

Otoimmün cevabın kontrol altında tutulduğu aktif düzenleme de mevcuttur. Bu düzenlemeyi CD4, CD25 ve FoxP3 eksprese eden T hücre alt grubu gerçekleştirir (Treg) (Buckner 2008). Bunların da iki farklı alt grubu vardır. Birinci grup, doğal olarak mevcuttur ve CTLA-4 gibi membran bağlı moleküllerin teması ile hücre-hücre etkileşimini inhibe eder. İkinci grupta yer alan indüklenen Treg'ler ise hücre temasına gerek duymadan, IL-10 ve doku büyüme faktörü-beta (TGF-beta) gibi süpresif sitokinlerin sekresyonu ile fonksiyonunu yerine getirir (Jonuleit 2003).

2.7. Selektif IgA eksikliği ve otoimmünite

Defektif antikor üretimi olan hümmoral immün yetmezlik hastalıklarında, self-reaktif antikorlar ortaya çıkarak otoimmün hastalık gelişmesi ilk bakışta paradoksik bir durum gibi görünmektedir. Bu durumla ilgili birkaç hipotez ileri sürülmüştür.

Öncelikle, sIgA eksikliği ve CVID gibi birçok farklı hümmoral immün yetmezlik durumunda otoimmünite izlenmektedir. Normal çalışan bir immün sistemin en önemli görevlerinden biri self-antijenlere reaksiyon veren hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır (negatif seleksiyon). Bu mekanizmanın, bazı hümmoral immün yetmezliklerde bozulduğu düşünülmektedir (Jorgensen 2013). İkinci teori, sIgA eksikliği hastalarında, otoimmüniteye yatkınlığa sebep olan genetik faktörlerin bulunmasıdır. Bu teoride, sIgA eksikliği ile otoimmünite arasında direkt sebep-sonuç ilişkisinden ziyade ortak genetik anormallikler sorumlu tutulmaktadır. Selektif IgA eksikliği olanların birinci derece akrabalarında otoimmün hastalık prevalansının yüksek olması bu teoriyi desteklemektedir (Wang 2011). Üçüncü teoride ise sIgA eksikliği olanlarda mukozal bariyerin bozulması sonucu gıda antijenlerinin GİS duvarından anormal geçişidir. Bazı hastalarda, süt gibi büyük gıda proteinleri ile insan antijenleri arasındaki benzerlik nedeniyle otreaktif antikor ve otoimmün hastalık gelişmesi tetiklenebilmektedir. Bir çalışmada, sIgA eksikliği

hastalarında süte karşı antikor varlığı artmış serum otoantikor sıklığı ile korele bulunmuştur (Cunningham-Rundles 1981).

2.8. Regülatuvar T hücreleri

Normal immün sistem, bireyleri sayısız potansiyel patojenik mikroorganizmadan korurken, eş zamanlı olarak vücudun kendi yapıtaşlarına karşı zararlı reaksiyonların da önüne geçmektedir. İmmünolojik self-tolerans da denen bu sistemin bozulması sonucu otoimmün hastalıklar tetiklenebilmektedir. Tümör gelişimi gibi bazı durumlarda ise self-antijenlere karşı immün cevap istenen durum haline gelmektedir. İmmün regülasyon ve self-tolerans mekanizmalarının aydınlatılması klinik immünolojinin temel hedefleri arasındadır. Regülatuvar T hücreleri, periferik self-tolerans mekanizmalarının en önemlilerinden biridir (Sakaguchi 2005).

Regülatuvar T hücrelerin doğal olarak oluşan ve indüklenen iki alt kategorisi mevcuttur. Doğal olarak oluşan Treg'ler primer olarak olgun formda timusta üretilmekle birlikte, periferde naif CD4+ T hücrelerden de novo olarak da gelişebilirler. İndüklenen formu ise periferde naif CD4+ T hücrelerden gelişir ve bunlar FoxP3 ekspresyon etmezler. İki formun gelişimleri ve fenotipleri farklı olmasına rağmen, her ikisi de süpresif etkiye sahiptir (Curotto de Lafaille 2009).

Genel olarak, FoxP3+ Treg'ler klasik T hücreleri gibi davranırlar. Kan ve lenf dolaşımı arasında hareket ederler ve spesifik antijen uyarısına cevaben çoğalmak üzere organları drene eden lenf düğümlerine yerleşirler (Bluestone 2005). Doğal Treg'lerin yaşamını devam ettirmesi için IL-2 hayati öneme sahiptir. Treg'lerin yüzeyinde bulunan CD25, belirteç olmanın yanında IL-2'ye karşı yüksek affinitesi nedeniyle önemli bir role sahiptir. Genetik olarak IL-2 veya IL-2 reseptörü defektif olan farelerde, ciddi lenfoproliferatif hastalıklar ve erken ölüm gelişmektedir (Sakaguchi 2005). Treg'lerin yaşamını devam ettirmesi için önemli olan diğer bir sitokin ise TGF- β 1'dir. Bu sitokin FoxP3 ekspresyonunu artırır ve naif T hücrelerde de novo FoxP3 ekspresyonunu indükler (Curotto de Lafaille 2009).

Bir çalışmada, Treg hücrelerin süpresif etkilerini değerlendirmek için bütün T hücre alt tipleri ve antijen sunan hücreler birlikte kültüre edilmiştir. Treg'ler T hücre reseptörü (TCR) aracılığıyla spesifik antijen ile uyarılmadıkça süpresif etki göstermemiştir. Aktive olduklarında ise ortamdaki bütün CD4+ ve CD8+ T hücreleri antijen spesifitelerinden

bağımsız olarak baskılanmıştır (Piccirillo 2004). Bu hücrelerin yanı sıra naif T hücreleri, B hücreleri ve natural killer (NK) hücreler de baskılanmıştır (Wing 2005).

2.8.1. Regülatuvar T hücrelerinin klinik önemi

Regülatuvar T hücrelerin self-toleransın idamesinde anahtar role sahip olduğunu destekleyen birçok kanıt mevcuttur. Hemen hemen bütün fizyolojik ve patolojik immün cevapların kontrolünde aktif rol alırlar. Bu durum, Treg hücreleri immünoterapi için uygun bir hedef haline getirmektedir (Wing 2005).

Regülatuvar T hücrelerin baskılanması veya sayılarının azalması sonucunda enfeksiyonların temizlenmesi ve aşı cevabında iyileşme izlenir. Fonksiyonlarının veya sayılarının arttırılması ile otoimmün ve allerjik hastalıklar tedavi edilir, nakil sonrası tolerans indüklenir, yabancı antijenlere karşı oluşan aşırı immün cevap kontrol altına alınır ve gebelik boyunca fetomaternal toleransın idamesi sağlanır (Randolph 2006).

2.8.2. Regülatuvar T hücreleri ve otoimmünite

Regülatuvar T hücreler otoimmün hastalıkların baskılanmasında aktif rol oynar ve bu hücrelerin ortadan kalkması ile otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Bu hücrelerin gelişimindeki veya fonksiyonlarındaki genetik bozukluklar sonucunda da immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı (IPEX) sendromu gibi otoimmün hastalıklar gelişebilir (Wing 2010). Sistemik otoimmün hastalıklardan SLE, Sjögren sendromu, ANCA-ilişkili vaskülitler, Kawasaki hastalığı, sistemik skleroz, psöriazis, otoimmün hepatit, miyastenia gravis ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında Treg'lerin sayısı veya fonksiyonlarında azalmalar bildirilmiştir. Diğer taraftan multiple skleroz (MS) ve Tip 1 DM hastalarında ise kontrol grubu ile fark gösterilememiştir (Miyara 2011).

Romatooid artrit hastalarında ise Treg'lerin fonksiyon ve sayıları ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Genel bulgu olarak, inflamasyon bölgesinde Treg'lerin sayısı artmıştır. Romatooid artrit olgularında periferik kan ile kıyaslandığında, sinoviyal sıvıda Treg sayısı artmış bulunmuştur. Sinoviyal sıvıda tespit edilen Treg'ler büyük oranda fonksiyonel olmasına rağmen, inflamatuvar süreci baskılayacak seviyede süpresif etkileri gösterilememiştir. Bu durumun aksine, MS hastalarının periferik kanlarından elde edilen Treg'lerin efektör T hücrelerini baskılayıcı yeteneği azalmış bulunmuştur. Özet olarak, otoimmün hastalıklarda periferik kanda azalmış Treg sayısı genel bir bulgu olmamakla beraber, inflamasyon alanındaki durumu da yansıtmayabilir (Dejaco 2006).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Selektif IgA eksikliği tanısıyla Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniğinde takipli 28 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette İç Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş IgA seviyesi normal olan, herhangi bir organik patoloji saptanmayan 15 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 43 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde, katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Selektif IgA eksikliği tanısı, hipogamaglobulineminin diğer nedenleri dışlandıktan sonra, serum IgG ve IgM düzeyi normal olan bireylerde serum IgA düzeyinin laboratuvar alt sınırından düşük olması ile konulmuştur.

Hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere alınan periferik venöz kanlar flowsitometri yöntemi ile incelenmiştir. Bu incelemenin esnasında katılımcıların Treg hücre oranları elde edilmiştir. Eş zamanlı çalışılan tam kan sayımındaki mutlak lenfosit sayısı kullanılarak Treg hücrelerin mutlak sayıları elde edilmiştir. Çalışmada değerlendirilecek hastalar ile ilgili klinik ve demografik veriler, otoantikor ve diğer laboratuvar parametreleri dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Otoimmünite varlığına otoantikor pozitifliği ile karar verilmiştir. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda otoantikorlar olarak; Antinükleer Antikor (ANA), antikardiyolipin IgM ve IgG, Anti-Smooth Muscle Antikor (ASMA), Liver-Kidney Mikrozomal antikor (LKM), Anti-Mikrozomal Antikor (AMA), Romatoid Faktör (RF), Extractable Nükleer Antikor (ENA) paneli, Anti-double strand DNA (Anti-dsDNA), Anti-Siklik Sitrülenmiş Peptid (Anti-CCP), Tiroid mikrozomal antikor (Tmab), Anti-Tiroglobulin (Anti-Tg), doku transglutaminaz (tTG) IgA ve IgG, pankreas adacık antikor, antiigliadin IgA, antiigliadin paneli, haptoglobulin, direkt ve indirekt coombs değerlendirilmiştir.

3.1. Flowsitometrik inceleme

Katılımcılardan alınan periferik kandan lenfositler ayrıştırıldı. Ayrıştırılan lenfositler toplandı ve yıkandı. Sonrasında yüzey ve intraselüler belirteçler (CD markerlar)

için boyama yapıp flowsitometri yöntemi ile değerlendirildi. Flowsitometrik ölçümler, Beckten Dickinson Canto II (BD Biosciences, Heidelberg, Germany) cihazı ile yapılmış olup analizler için FACSDiva software version 6.1.3. programı kullanıldı.

3.2. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal değerlerin, normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-square testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında independent student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.3. Etik kurul onayı ve bütçe

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.12.2017 tarih ve 2017/ 1119 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın finansmanı için Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden 181518013 proje numarası ile onay alınmıştır. Çalışmanın toplam bütçesi 18.000 TL dir.

4. BULGULAR

4.1. Selektif IgA eksikliği hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 28 sIgA eksikliği hastasının yaş ortalaması 34.3 ± 12.1 , kontrol grubunun 30.9 ± 8.4 olarak hesaplandı. sIgA eksikliği grubunun 16'sı (%57.1) kadın ve 12'si (%42.9) erkekti. Kontrol grubunun ise 7'si (%46.7) kadın, 8'i (%53.3) erkekti. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.532$ ve $p=0.512$).

İki grubun genel laboratuvar bulgularını karşılaştırdığımızda değerlendirilen parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu. Tiroid fonksiyon testleri, her iki grupta normal sınırlar arasındaydı (tablo 4.1).

Tablo 4.1. Selektif IgA eksikliği hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Parametre	sIgA eksikliği	Kontrol	p
Yaş	34.3 ± 12.1	30.9 ± 8.4	0.532
Cinsiyet (K/E)	16/12	7/8	0.512
Hgb (g/dL)	14.1 ± 1.4	14.2 ± 1.6	0.777
Nötrofil (/mm ³)	4503.6 ± 1709.6	4340 ± 1452	0.259
Lenfosit (/mm ³)	2160.7 ± 662.4	2346.7 ± 585.4	0.392
Trombosit (/mm ³)	254785.7 ± 90450.5	273733.3 ± 78855.6	0.584
Glukoz (mg/dL)	94.3 ± 35.3	89.4 ± 18.6	0.623
A1C (%)	5.6 ± 0.9	5.4 ± 0.5	0.643
Sedimentasyon (mm/h)	8.1 ± 7.7	6.8 ± 4.8	0.873
CRP (mg/dL)	2.6 ± 3.9	1.9 ± 2.5	0.512
Üre (mg/dL)	29.1 ± 15.4	25.1 ± 7.8	0.515
Kreatinin (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.322
AST (iU/mL)	19.5 ± 6.7	24.7 ± 17.5	0.828
ALT (iU/mL)	23.1 ± 13.2	25.5 ± 23.8	0.365
GGT (iU/mL)	34.6 ± 69.4	22.4 ± 14.0	0.818
LDH (iU/mL)	162.4 ± 35.3	162.9 ± 32.3	0.959
Ürik asit (mg/dL)	5.3 ± 1.5	5.4 ± 1.6	0.898

İki grubun immünolojik parametrelerini karşılaştırdığımızda ise beklenildiği üzere sIgA eksikliği olanlarda serum IgA düzeyi daha düşüktü ($p<0.001$). Buna ek olarak, kontrol grubunun serum IgE düzeyi, hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.035$). İki grup arasında, Treg hücre oranı ve mutlak sayıları açısından ise fark bulunamadı (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Selektif IgA eksikliği hastaları ile kontrol grubunun immünolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	sIgA eksikliği	Kontrol	p
IgG (g/dL)	11.8±3.1	11.1±2	0.496
IgA (mg/dL)	0.34±0.16	1.78±0.79	<0.001
IgM (mg/dL)	1.1±0.7	1.4±0.7	0.200
IgE (IU/mL)	72.2±134.1	149.4±199.7	0.035
IgG ₁ (g/dL)	8.1±1.8	7.2±1.3	0.145
IgG ₂ (g/dL)	3.2±1.8	3.5±1.4	0.268
IgG ₃ (g/dL)	0.5±0.1	0.4±0.1	0.163
IgG ₄ (g/dL)	0.4±0.5	0.6±0.4	0.058
Lenfosit (/mm ³)	2160.7±662.4	2346.7±585.4	0.392
CD3+ (%)	69.5±10.1	68.4±5.5	0.686
CD4+ (%)	39.7±10.7	40.1±4.8	0.914
CD8+ (%)	25.2±9.6	24.9±4.5	0.912
CD19+ (%)	10.6±5.4	12.6±4.4	0.232
CD16/56+ (%)	7.5±4.6	7±2.8	0.889
Treg (%)	3.7±1.3	3.4±1.6	0.386
Treg (/mm ³)	78.7±33.1	77.4±37.4	0.858

Selektif IgA eksikliği grubunda 19(%67.8) hastada, kontrol grubunda 4 (%26.7) kişide herhangi bir otoantikor pozitifliği mevcuttu. Otoimmünite oranı sIgA eksikliği hastalarında kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.01$). Her 2 grupta da en sık tespit edilen otoantikor ANA idi. Selektif IgA eksikliği hastalarının 16'sında (%57.1), kontrol grubunun ise 3'ünde (%20) ANA pozitif bulundu ($p=0.019$).Selektif IgA eksikliği hastalarında ikinci sıklıkta pozitif tespit edilen otoantikor 10 (%35.7) kişi ile Tmab idi. Değerlendirilen otoantikorların pozitif tespit edildiği kişi sayısı ve oranları ile 2 grubun karşılaştırılması tablo 4.3'te gösterilmiştir.



Tablo 4.3. Selektif IgA eksikliği hastaları ve kontrol grubunun otoantikor pozitiflik oranlarının karşılaştırılması

Otoantikor	sIgA eksikliği (n, %)	Kontrol (n, %)	p
ANA	16, %57.1	3, %20	0.019
Anti-dsDNA	1, %3.6	0	0.459
Antikardiyolipin IgM	1, %3.6	0	0.459
Antikardiyolipin IgG	0	0	-
ASMA	1, %3.6	0	0.459
LKM	0	0	-
AMA	0	0	-
RF	1, %3.6	0	0.459
ENA paneli	2, %7.2	0	0.289
Anti-CCP	0	0	-
Tmab	10, %35.7	1, %6.7	0.065
Anti-Tg	1, %3.6	0	0.459
tTG IgA	1, %3.6	0	0.459
tTG Ig G	1, %3.6	0	0.459
Pankreas adacık	0	0	-
Antigliadin IgA	0	0	-
Antigliadin paneli	1, %3.6	0	0.459
Haptoglobulin	0	0	-
Direkt coombs	1, %3.6	0	0.459
İndirekt coombs	0	0	-

4.2. Otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen sIgA eksikliği hastalarının karşılaştırılması

Otoimmünite tespit edilen grubunun yaş ortalaması 35.5 ± 13.9 , diğer grubun 31.7 ± 7.1 olarak hesaplandı. İki grup arasında yaş dağılımı açısından fark yoktu ($p=0.451$). Otoimmünite grubunun 13'ü (%68.4) kadın, 6'sı (%31.6) erkekti. Diğer grubun 3'ü (%33.3) kadın, 6'sı (%66.7) erkekti. Otoimmünite grubunda kadın/erkek oranı diğer gruptan daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (2.1 vs 0.5 , $p=0.090$).

İki grubun genel laboratuvar bulgularını karşılaştırdığımızda, değerlendirilen parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen sIgA eksikliği hastalarının karşılaştırılması

Parametre	Otoimmünite (+)	Otoimmünite (-)	p
Yaş	35.5 ± 13.9	31.7 ± 7.1	0.451
Cinsiyet (K/E)	13/6	3/6	0.090
Hgb (g/dL)	13.8 ± 1.4	14.5 ± 1.3	0.218
Nötrofil (/mm ³)	4521 ± 1640.9	4466.6 ± 1950	0.939
Lenfosit (/mm ³)	2210.5 ± 732.4	2055.5 ± 505.2	0.573
Trombosit (/mm ³)	259736.8 ± 96242	244333.3 ± 81178.8	0.446
Glukoz (mg/dL)	98 ± 42.5	86.2 ± 5.3	0.664
A1C (%)	5.7 ± 1	5.3 ± 0.3	0.373
Sedimantasyon (mm/h)	9.6 ± 8.9	5 ± 2.6	0.061
CRP (mg/dL)	2.4 ± 2.2	2.8 ± 6.4	0.061
Üre (mg/dL)	29.7 ± 18.1	27.5 ± 7.5	0.664
Kreatinin (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.156
AST (iU/mL)	20.1 ± 7.6	18.1 ± 4.1	0.498
ALT (iU/mL)	24.3 ± 15.4	20.6 ± 6.5	0.735
GGT (iU/mL)	41.5 ± 83.8	20 ± 8	0.962
LDH (iU/mL)	163.7 ± 30	159.5 ± 46.4	0.773
Ürik asit (mg/dL)	5.1 ± 1.6	5.6 ± 1.2	0.419

Otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen sIgA eksiliği hastalarının immünolojik parametrelerini karşılaştırdığımızda ise serum IgG ve IgG₁ düzeyi otoimmünite tespit edilen grupta diğer gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.004 ve p=0.004). Çalışmamızın birincil amacı olan sIgA eksiliği hastalarında otoimmünite ile Treg hücre düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde ise otoimmünite tespit edilen grupta hem Treg hücre oranı hem de mutlak Treg hücre sayıları daha düşük olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %3.4vs %4.2, p=0.223 ve 77.7/mm³vs 80.9/mm³, p=0.223) (tablo 4.5)

Tablo 4.5. Otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen sIgA eksikliği hastalarının immünolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Otoimmünite (+)	Otoimmünite (-)	p
IgG (g/dL)	12.9±2.7	9.3±2.6	0.004
IgA (mg/dL)	0.33±0.15	0.36±0.18	0.595
IgM (mg/dL)	1.1±0.5	0.9±1.1	0.519
IgE (IU/mL)	85.1±160.3	45.1±41.3	0.885
IgG ₁ (g/dL)	8.7±1.5	6.7±1.7	0.004
IgG ₂ (g/dL)	3.6±2.1	2.3±0.8	0.332
IgG ₃ (g/dL)	0.5±0.2	0.4±0.1	0.485
IgG ₄ (g/dL)	0.5±0.6	0.2±0.1	0.498
Lenfosit (/mm ³)	2210.5±732.4	2055.5±505.2	0.573
CD3+ (%)	70.3±10	67.9±10.6	0.572
CD4+ (%)	38.7±11.5	42±9.1	0.461
CD8+ (%)	26.6±9.7	22.2±9.2	0.263
CD19+ (%)	9.9±4.3	12.1±7.3	0.346
CD16/56+ (%)	7.1±4.1	8.5±5.7	0.530
Treg (%)	3.4	4.2	0.223
Treg (/mm ³)	77.7	80.9	0.223

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sIgA eksikliği tanıli erişkin hastalarda Treg hücre düzeyini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve bu verinin otoimmünite ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Selektif IgA eksikliği olan çocuklarda Treg hücre oranlarının sağlıklı çocuklara göre düşük olduğunu gösteren çalışma vardır (Soheili 2013). Ancak, otoimmün komplikasyon ve komorbiditelerin daha fazla tanı konduğu “erişkin yaş grubu” sIgA hastalarında bu konuda yapılmış bir çalışma literatürde henüz mevcut değildir. Bu yönüyle çalışmamız, bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, kontrol grubu ile sIgA hastaların Treg hücre oranları ve düzeyleri benzer bulunmuştur. Treg hücre oranı ve mutlak sayıları, otoimmünite tespit edilen sIgA hastalarında tespit edilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur.

Otoimmün hastalıklar ile sIgA eksikliği arasında kuvvetli ilişki olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir(Wang 2011, Jorgensen 2013). Bizim hastalarımızın da üçte ikisinde otoantikor pozitifliği tespit edilmiştir. Zaman içerisinde bu hastaların ne kadarında otoimmün hastalık gelişeceğini öngörmek mümkün değildir. Zira, sadece otoantikor pozitifliği ile otoimmün hastalık tanısı konulamaz. Hastalık semptomları ortaya çıkmadan önce de otoantikorlar pozitif bulunabilir, ancak bu durumun klinik bulgular ile korele edilmesi gerekmektedir (Barka 1995, Gulez 2009). Literatürde, sIgA eksikliği hastalarında otoimmünite tespit edilme oranı %7-36aralığında bildirilmiştir (Etzioni 2003). Bizim çalışmamızda Selektif IgA eksikliği hastalarının 19 (%67.8), kontrol grubunun ise 4’ünde (%26.7) otoimmünite tespit edilmiştir

Çocuk yaş grubu sIgA eksikliği hastalarında Treg hücre oranını değerlendiren en kapsamlı çalışma Soheili ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada 26 sIgA eksikliği olan çocuk (yaş 4-17), yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı 26 kontrol ve immün sistemi normal olan 26 immün trombositopeni hastası ile karşılaştırılmıştır. sIgA eksikliği olanlarda Treg hücre oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (2.93 ± 1.3 vs 4.08 ± 0.86 , $p=0.003$). Treg hücre düzeyinin kabul görmüş standart bir değeri yoktur. Bu nedenle yazarlar, kontrol grubunun Treg hücre ortalamasının iki standart sapma alt değeri olan %2.36 değerini limit kabul ederek, sIgA eksikliği olan çocukları bu değer altı ve üstü şeklinde iki gruba ayırarak, otoimmünite sıklığı açısından grupları karşılaştırmıştır (G1 grubu Treg $< \%2.36$, 16 hasta, G2 grubu $> \%2.36$ 10 hasta). G1

grubunda 9 (%53.6) hastada, G2 grubunda ise 1 hastada otoimmünite tespit etmişlerdir (p=0.034) (Soheili 2013). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ve sIgA eksikliği hastaları arasında Treg hücre oranı ve düzeyi açısından anlamlı fark bulunamadığı için, bu yöntem hastalarımızda uygulanamamıştır.

Biz ise hasta grubumuzu, otoimmünite tespit edilen ve edilmeyen şeklinde iki gruba ayırarak analizimize devam etmiştik. Erişkin sIgA eksikliği hastalarında otoimmünite ile Treg hücre oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Çalışma başlangıcında hipotezimiz, otoimmünitesi olan sIgA eksikliği hastalarında Treg hücre düzeyinin daha düşük tespit edilmesi idi. Zira, Treg hücreler otoreaktivitenin önündeki en önemli fren mekanizmalarından biridir (Mills 2004). Beklediğimiz şekilde, Treg hücre oranı otoimmünite tespit edilen sIgA eksikliği hastalarında, tespit edilmeyen gruba göre daha düşük bulundu, ancak aradaki fark anlamlı değildi. Hasta sayımızın az olması bu durumun önemli sebeplerinden biri olabilir. Bu konuya ışık tutması bakımından, otoimmünite tanısının klinik ve laboratuvar olarak konulduğu daha fazla sayıda sIgA eksikliği hastanın değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, Treg hücre düzeylerine ek olarak diğer immünolojik parametreleri de karşılaştırmıştık. Bunlar arasından, sadece serum IgE düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Serum IgE yüksekliği; allerji, astım, kanser, kollajen doku hastalıkları ve parazit enfeksiyonları gibi birçok klinik durumda izlenebilir (Campos 2005). Bu konuda yeterli sayıda prevalans çalışması olmamasına rağmen, sIgA eksikliği hastalarında gıda ve solunum yolu allerjilerinin (allerjik rinit ve allerjik astım) daha sık izlendiğini bildiren yayınlar mevcuttur (Janzi 2009, Jorgensen 2013). Bu nedenle, serum IgE düzeyinin sIgA eksikliği grubunda daha yüksek olmasını beklememize rağmen, tam tersini bulduk. Bu bulgu rastlantısal olabilir. Ayrıca, kontrol grubunun sayısının az olması bu duruma katkıda bulunan bir faktör olabilir.

Değerlendirdiğimiz diğer immünolojik parametrelerden olan serum IgG ve IgG₁ ortalamasını, otoimmünite tespit edilen sIgA eksikliği hastalarında, tespit edilmeyenlere göre daha yüksek bulmuştuk. Otoimmün hastalıklarda düzeyi yüksek bulunan otoantikorların büyük çoğunluğu IgG yapısındadır (Zhang 2015). IgG'nin değişik fiziksel ve biyolojik özelliklere sahip 4 subgrubu tanımlanmıştır (Liu 2012). Bunlar arasından IgG₄, otoimmün hastalıklar ile daha fazla ilişkilendirilmiştir ve 2010 yılında IgG₄ ilişkili hastalıklar başlığı altında yeni bir klinik antite tanımlanmıştır (Takahashi 2010). Serum IgG₁ düzeyi, total IgG'yi oluşturan subgruplardan biridir ve en fazla orana sahip olanıdır

(Moschese 2008). Çalışmamızda, diğer subgruplar (IgG₂, G₃ ve G₄) arasında fark bulunmadığı için, IgG düzeyleri arasındaki farktan asıl sorumlu olan subgrubun IgG₁ olduğu yorumunu yapabiliriz. Otoimmün hastalıklarda serum IgG ve subgruplarının çalışıldığı bir çalışmada, 102 sjögren sendromu, 102 sistemik skleroz, 100 SLE ve 59 primer biliyer siroz hastası ve 40 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş ve serum IgG, IgG₁ ve IgG₃ düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Zhang 2015). Bizim çalışmamızda, bu çalışma ile benzer şekilde, otoimmünite tespit edilen sIgA hastalarında serum IgG ve IgG₁ düzeyleri otoimmünite tespit edilmeyen gruba göre daha yüksek bulunurken, serum IgG₄ düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Otoimmün hastalıkların büyük çoğunluğunda cinsiyet dağılımı farklılığı vardır ve bu hastalıklar kadınlarda daha sık izlenir (Ngo 2014). Bu farklılık primer biliyer sirozda oldukça belirgin iken, MS'de daha az belirgindir (Eaton 2007). Zaman içinde bu farklılık değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, MS hastalığında son yıllarda kadın baskınlığı artmaktadır. İlk yayınlarda kadın/erkek oranı yaklaşık 2:1 iken, son yıllarda bu oran 3:1'e yükselmiştir (Confavreux 1980, Ramagopalan 2010). Bu hızlı değişimlere çevresel faktörlerin sebep olduğu düşünülmektedir. En belirgin fark 9:1 oranı ile SLE ve Sjögren gibi sistemik otoimmün hastalıklardadır ve bu fark genel olarak yaşanan çevreden bağımsızdır (Ngo 2014). Graves hastalığı (Phitayakorn 2013) ve Hashimoto hastalığı (Zhang 2012) gibi endokrinolojik otoimmün hastalıklarda da kadın baskınlığı mevcut iken Tip 1 DM hastalarında kadın/erkek oranı eşittir (Menke 2013). Otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık izlenmesine katkıda bulunan birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Kadınlarda immün reaktivitenin daha fazla olması, immün cevabı oluşturan hücrelerin sayı ve cevap düzeylerindeki farklılıklar, puberte, gebelik ve menopozda ortaya çıkan hormonal değişiklikler otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturan faktörler arasındadır (Ngo 2014). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde kadın hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, otoantikor pozitifliği erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ANA pozitifliği sIgA eksikliği hastalarının %57'sinde tespit edilmiştir ki bu oran oldukça yüksektir. Aynı zamanda, bu oran kontrol grubundan (%20) da anlamlı düzeyde yüksektir. Ülkemizde sağlıklı popülasyonda ANA pozitifliğini araştıran geniş çaplı bir çalışma mevcut değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 3608 katılımcı ile gerçekleştirilen toplum bazlı bir çalışmada, katılımcıların %15'inde ANA pozitif bulunmuştur (Satoh 2012).

Ülkemizden 2009 yılında bildirilen, 60 sIgA eksikliği olan çocuğun otoantikor pozitifliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %23.3'ünde ANA pozitif bulunmuştur. Bu hastalarda otoimmün hastalıklar açısından klinik ve laboratuvar değerlendirme yapıldığında, hiçbirinde otoimmün hastalık tanısı konulamamıştır (Gulez 2009). Bizim çalışmamızda, sadece erişkin hastalar değerlendirildiği ve otoimmün hastalıklar erişkin yaş grubunda daha sık izlendiği için otoantikor pozitifliği daha yüksek bulunmuş olabilir. Ancak, çalışmamızda özellikle otoantikor pozitifliği tespit edilen hastaların otoantikorları ile uyumlu olacak şekilde ilgili branşlar tarafından klinik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, erişkin sIgA hastalarında Treg hücre oranı ve sayısını kontrol grubu ile karşılaştırdığımız bu çalışmada, iki grup arasında fark bulamadık. Treg hücre oranı ve sayısını, otoimmünite tespit edilen erişkin sIgA hastalarında tespit edilmeyene göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha düşük bulduk. Çalışmamızın bulguları, bu konuda erişkin hastalarda yapılmış ilk değerlendirme olması dolayısıyla önemlidir. Bu konuya ışık tutacak, otoimmünite tanısının klinik ve laboratuvar olarak konulduğu, daha fazla sayıda sIgA eksikliği hastanın değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışma, erişkin sIgA hastalarında Treg hücre düzeyinin otoimmünite ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.
- sIgA hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun Treg hücre oranları ve düzeyleri benzer bulunmuştur.
- Otoimmünite oranı, sIgA eksikliği hastalarında kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.
- sIgA hastalarının üçte ikisinde değerlendirilen otoantikorlardan herhangi biri pozitif tespit edilmiştir.
- sIgA eksikliği hastalarının %57'sinde ANA pozitifliği tespit edilmiştir.
- Treg hücre oranı ve mutlak sayısı otoimmünite tespit edilen erişkin sIgA hastalarında tespit edilmeyene göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha düşük bulunmuştur.
- Serum IgG ve IgG₁ ortalaması otoimmünite tespit edilen sIgA eksikliği hastalarında tespit edilmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur.
- Kadın sIgA hastalarında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, otoantikor pozitifliği erkeklere göre daha yüksek oranda bulunmuştur.
- Erişkin sIgA hastalarında Treg hücre düzeyinin otoimmünite ile ilişkisini araştıran, otoimmünite tanısının klinik ve laboratuvar olarak konulduğu, daha fazla sayıda hastanın değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. REFERANSLAR

- Agarwal, S. and L. Mayer. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):658-64.
- Aghamohammadi, A., J. Mohammadi, N. Parvaneh, N. Rezaei, M. Moin, T. Espanol, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(2):87-92.
- Arbuckle, M. R., M. T. McClain, M. V. Rubertone, R. H. Scofield, G. J. Dennis, J. A. James, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1526-33.
- Asada, Y., H. Isomoto, S. Shikuwa, C. Y. Wen, E. Fukuda, M. Miyazato, et al. Development of ulcerative colitis during the course of rheumatoid arthritis: Association with selective IgA deficiency. *World J Gastroenterol.* 2006;12(32):5240-3.
- Ashrafi, M., S. A. Hosseini, S. Abolmaali, M. Biglari, R. Azizi, M. Farghadan, et al. Effect of anti-epileptic drugs on serum immunoglobulin levels in children. *Acta Neurol Belg.* 2010;110(1):65-70.
- Aytekin, C., N. Tuygun, S. Gokce, F. Dogu and A. Ikinçiogullari. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol.* 2012;32(5):961-6.
- Badcock, L. J., S. Clarke, P. W. Jones, P. T. Dawes and D. L. Matthey. Abnormal IgA levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):83-4.
- Barka, N., G. Q. Shen, Y. Shoenfeld, I. J. Alosachie, M. E. Gershwin, H. Reyes, et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995;2(4):469-72.
- Beltran Agullo, V., M. Saumoy Linares, L. Escoda Teigell and A. Ugarriza Sagaste. [Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura and selective IgA deficiency]. *Rev Clin Esp.* 2002;202(1):44-5.
- Bluestone, J. A. and Q. Tang. How do CD4+CD25+ regulatory T cells control autoimmunity? *Curr Opin Immunol.* 2005;17(6):638-42.
- Borte, S., Q. Pan-Hammarstrom, C. Liu, U. Sack, M. Borte, U. Wagner, et al. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood.* 2009;114(19):4089-98.

- Buckner, J. H. and S. F. Ziegler. Functional analysis of FOXP3. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1143:151-69.
- Campos, A., J. Reyes, A. Blanquer, T. Linares and M. Torres. Total serum IgE: adult reference values in Valencia (1981-2004). Usefulness in the diagnosis of allergic asthma and rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33(6):303-6.
- Cataldo, F., V. Marino, G. Bottaro, P. Greco and A. Ventura. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr.* 1997;131(2):306-8.
- Cerutti, A., M. Cols, M. Gentile, L. Cassis, C. M. Barra, B. He, et al. Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:132-44.
- Cerutti, A. and M. Rescigno. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity.* 2008;28(6):740-50.
- Chapel, H. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012;168(1):58-9.
- Chipps, B. E., R. C. Talamo and J. A. Winkelstein. IgA deficiency, recurrent pneumonias, and bronchiectasis. *Chest.* 1978;73(4):519-26.
- Chowdary, P., D. Nair, N. Davies, R. Malde and A. Gatt. Anaphylactic reaction with prothrombin complex concentrate in a patient with IgA deficiency and anti-IgA antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(8):764-5.
- Confavreux, C., G. Aimard and M. Devic. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain.* 1980;103(2):281-300.
- Conley, M. E., L. D. Notarangelo and A. Etzioni. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93(3):190-7.
- Cunningham-Rundles, C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):303-9.
- Cunningham-Rundles, C., W. E. Brandeis, D. J. Pudifin, N. K. Day and R. A. Good. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clin Exp Immunol.* 1981;45(2):299-304.

- Curotto de Lafaille, M. A. and J. J. Lafaille. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity*. 2009;30(5):626-35.
- Davidson, A. and B. Diamond. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345(5):340-50.
- Dejaco, C., C. Duftner, B. Grubeck-Loebenstien and M. Schirmer. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Immunology*. 2006;117(3):289-300.
- Dighiero, G. and N. R. Rose. Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. *Immunol Today*. 1999;20(9):423-8.
- Eaton, W. W., N. R. Rose, A. Kalaydjian, M. G. Pedersen and P. B. Mortensen. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007;29(1):1-9.
- Eren, M., I. N. Saltik-Temizel, A. Yuce, M. Caglar and N. Kocak. Duodenal appearance of giardiasis in a child with selective immunoglobulin A deficiency. *Pediatr Int*. 2007;49(3):409-11.
- Etzioni, A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2003;2(6):364-9.
- Ferreira, R. C., Q. Pan-Hammarstrom, R. R. Graham, V. Gateva, G. Fontan, A. T. Lee, et al. Association of IFIH1 and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet*. 2010;42(9):777-80.
- Frankowiack, M., R. M. Kovanen, G. A. Repasky, C. K. Lim, C. Song, N. L. Pedersen, et al. The higher frequency of IgA deficiency among Swedish twins is not explained by HLA haplotypes. *Genes Immun*. 2015;16(3):199-205.
- Gomez-Carrasco, J. A., M. J. Barrera-Gomez, V. Garcia-Mourino, M. Alvarez de Mon and E. Garcia de Frias. Selective and partial IgA deficiency in an adolescent male with bronchiectasis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1994;22(6):261-3.
- Gommerman, J. L., O. L. Rojas and J. H. Fritz. Re-thinking the functions of IgA(+) plasma cells. *Gut Microbes*. 2014;5(5):652-62.
- Grateau, G. and M. T. Duruoz. Autoinflammatory conditions: when to suspect? How to treat? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(3):401-11.
- Gulez, N., N. E. Karaca, G. Aksu and N. Kutukculer. Increased percentages of autoantibodies in immunoglobulin A-deficient children do not correlate with clinical manifestations. *Autoimmunity*. 2009;42(1):74-9.
- Hammarstrom, L., C. I. Smith and C. I. Berg. Captopril-induced IgA deficiency. *Lancet*. 1991;337(8738):436.

- Horn, J., V. Thon, D. Bartonkova, U. Salzer, K. Warnatz, M. Schlesier, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol.* 2007;122(2):156-62.
- Istrate, C., J. Hinkula, L. Hammarstrom and L. Svensson. Individuals with selective IgA deficiency resolve rotavirus disease and develop higher antibody titers (IgG, IgG1) than IgA competent individuals. *J Med Virol.* 2008;80(3):531-5.
- Janzi, M., I. Kull, R. Sjoberg, J. Wan, E. Melen, N. Bayat, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133(1):78-85.
- Johnson, M. L., L. G. Keeton, Z. B. Zhu, J. E. Volanakis, M. D. Cooper and H. W. Schroeder, Jr. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 1997;108(3):477-83.
- Jonuleit, H. and E. Schmitt. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations. *J Immunol.* 2003;171(12):6323-7.
- Jorgensen, G. H., A. Gardulf, M. I. Sigurdsson, S. T. Sigurdardottir, I. Thorsteinsdottir, S. Gudmundsson, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol.* 2013;33(4):742-7.
- Kamradt, T. and N. A. Mitchison. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med.* 2001;344(9):655-64.
- Kurien, M., J. S. Leeds, A. D. Hopper, G. Wild, W. Egner, S. Tesfaye, et al. Serological testing for coeliac disease in Type 1 diabetes mellitus: is immunoglobulin A level measurement necessary? *Diabet Med.* 2013;30(7):840-5.
- Liu, H. and K. May. Disulfide bond structures of IgG molecules: structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function. *MAbs.* 2012;4(1):17-23.
- Lu, P., B. Ling, N. Wang and L. Hammarstrom. [Study on immunoglobulin A Deficiency(IgAD) in Chinese Shanghai Blood Donors]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2016;24(4):1216-20.
- Ludvigsson, J. F., M. Neovius, W. Ye and L. Hammarstrom. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2015;35(2):182-8.
- Macpherson, A. J., K. D. McCoy, F. E. Johansen and P. Brandtzaeg. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.* 2008;1(1):11-22.

- McGowan, K. E., M. E. Lyon and J. D. Butzner. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem*. 2008;54(7):1203-9.
- Menke, A., T. J. Orchard, G. Imperatore, K. M. Bullard, E. Mayer-Davis and C. C. Cowie. The prevalence of type 1 diabetes in the United States. *Epidemiology*. 2013;24(5):773-4.
- Mills, K. H. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol*. 2004;4(11):841-55.
- Miyara, M., G. Gorochov, M. Ehrenstein, L. Musset, S. Sakaguchi and Z. Amoura. Human FoxP3⁺ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):744-55.
- Moschese, V., S. Graziani, M. A. Avanzini, R. Carsetti, M. Marconi, M. La Rocca, et al. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(2):343-52.
- Murphy, E. A., A. J. Morris, E. Walker, F. D. Lee and R. D. Sturrock. Cyclosporine A induced colitis and acquired selective IgA deficiency in a patient with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20(8):1397-8.
- Nechvatalova, J., Z. Pikulova, D. Stikarovska, S. Pesak, M. Vlkova and J. Litzman. B-lymphocyte subpopulations in patients with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):441-8.
- Ngo, S. T., F. J. Steyn and P. A. McCombe. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):347-69.
- Palmer, D. S., J. O'Toole, T. Montreuil, V. Scalia, Q. L. Yi, M. Goldman, et al. Screening of Canadian Blood Services donors for severe immunoglobulin A deficiency. *Transfusion*. 2010;50(7):1524-31.
- Pan-Hammarstrom, Q., U. Salzer, L. Du, J. Bjorkander, C. Cunningham-Rundles, D. L. Nelson, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet*. 2007;39(4):429-30.
- Pelkonen, P., E. Savilahti and A. L. Makela. Persistent and transient IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(3):273-9.
- Phitayakorn, R., D. Morales-Garcia, J. Wanderer, C. C. Lubitz, R. D. Gaz, A. E. Stephen, et al. Surgery for Graves' disease: a 25-year perspective. *Am J Surg*. 2013;206(5):669-73.

- Piccirillo, C. A. and A. M. Thornton. Cornerstone of peripheral tolerance: naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells. *Trends Immunol.* 2004;25(7):374-80.
- Ramagopalan, S. V., J. K. Byrnes, S. M. Orton, D. A. Dymment, C. Guimond, I. M. Yee, et al. Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype. *Eur J Neurol.* 2010;17(4):634-7.
- Ramanujam, R., F. Piehl, R. Pirskanen, P. K. Gregersen and L. Hammarstrom. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis--lack of association with IgA deficiency. *J Neuroimmunol.* 2011;236(1-2):118-22.
- Randolph, D. A. and C. G. Fathman. Cd4+Cd25+ regulatory T cells and their therapeutic potential. *Annu Rev Med.* 2006;57:381-402.
- Rankin, E. C. and D. A. Isenberg. IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus.* 1997;6(4):390-4.
- Rose, N. R. Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond. *Autoimmunity.* 2008;41(6):419-28.
- Saghafi, S., Z. Pourpak, A. Aghamohammadi, A. A. Pourfathollah, A. Samadian, M. Farghadan, et al. Selective immunoglobulin A deficiency in Iranian blood donors: prevalence, laboratory and clinical findings. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008;7(3):157-62.
- Sakaguchi, S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol.* 2005;6(4):345-52.
- Satoh, M., E. K. Chan, L. A. Ho, K. M. Rose, C. G. Parks, R. D. Cohn, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2319-27.
- Shkalim, V., Y. Monselize, N. Segal, I. Zan-Bar, V. Hoffer and B. Z. Garty. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol.* 2010;30(5):761-5.
- Soheili, H., H. Abolhassani, N. Arandi, H. A. Khazaei, S. Shahinpour, A. Hirbod-Mobarakeh, et al. Evaluation of natural regulatory T cells in subjects with selective IgA deficiency: from senior idea to novel opportunities. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(2):208-14.
- Suzuki, T., A. Kawaguchi, A. Aina, S. Tamura, R. Ito, P. Multihartina, et al. Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(25):7809-14.

- Takahashi, H., M. Yamamoto, C. Suzuki, Y. Naishiro, Y. Shinomura and K. Imai. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev.* 2010;9(9):591-4.
- Vassallo, R. R. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immunohematology.* 2004;20(4):226-33.
- Vorechovsky, I., A. D. Webster, A. Plebani and L. Hammarstrom. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):1096-109.
- Waldner, H., M. Collins and V. K. Kuchroo. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest.* 2004;113(7):990-7.
- Wang, N., N. Shen, T. J. Vyse, V. Anand, I. Gunnarson, G. Sturfelt, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11-12):1383-96.
- Wing, K. and S. Sakaguchi. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2010;11(1):7-13.
- Wing, K., E. Suri-Payer and A. Rudin. CD4+CD25+-regulatory T cells from mouse to man. *Scand J Immunol.* 2005;62(1):1-15.
- Woof, J. M. and M. A. Kerr. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270-82.
- Woof, J. M. and J. Mestecky. Mucosal immunoglobulins. *Immunol Rev.* 2005;206:64-82.
- Yel, L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
- Zhang, H., P. Li, D. Wu, D. Xu, Y. Hou, Q. Wang, et al. Serum IgG subclasses in autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(2):e387.
- Zhang, L., H. Li, Q. H. Ji, Y. X. Zhu, Z. Y. Wang, Y. Wang, et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. *BMC Cancer.* 2012;12:610.