

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SÜT ÇOCUKLUĞUNUN GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİ TANILI
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ: TANIMLAMADA
GÜNCELLEMeye GİDİLMELİ Mİ?**

DR. ENES FURKAN DEDE

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

KONYA, 2025

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

**SÜT ÇOCUKLUĞUNUN GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİ TANILI
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ: TANIMLAMADA
GÜNCELLEMeye GİDİLMELİ Mİ?**

DR. ENES FURKAN DEDE

ORCID:0009-0004-1612-3774

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SEVGİ KELEŞ

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sũresince, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Sevgi Keleş'e,

Baőta Sayın Prof. Dr. Hũseyin aksen olmak ũzere, uzmanlık eğitimimde emeği geçen tũm Necmettin Erbakan ũniversitesi Tıp Fakũltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Őđretim ũyelerine,

Beraber alıőtıđım mesai arkadaőlarıma,

Her zaman yanımda olan eőim Vildan DEDE ve kızım Minel DEDE'ye, annem Fatma DEDE ve babam Fahri DEDE'ye, teőekkũrlerimi sunuyorum.

Ekim 2025

Dr. Enes Furkan DEDE

ÖZET

SÜT ÇOCUKLUĞUNUN GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ: TANIMLAMADA GÜNCELLEMeye GİDİLMELİ Mİ?,

DR. ENES FURKAN DEDE, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

Giriş: Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), serum immünoglobulin düzeylerindeki fizyolojik düşüşün beklenenden uzun sürmesi ile karakterize geçici bir primer immün yetmezlik tablosudur. Tanı genellikle retrospektif olarak konulmaktadır. Klasik tanımlamalarda immünoglobulin düzeylerinin 2–4 yaş arasında normale dönmesi ve tanı sırasında spesifik antikor yanıtları ile lenfosit alt grup analizlerinin normal olması beklenmektedir. Ancak güncel çalışmalar, immünolojik düzelmenin daha ileri yaşlara kadar uzayabileceğini ve başlangıçta aşı yanıtlarında veya lenfosit alt gruplarında geçici bozukluklar görülebileceğini ortaya koymuştur.

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde SÇGH tanısı ile takip edilen geniş bir hasta grubunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve geç düzelmeyle öngörebilecek parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimizde 2001–2024 yılları arasında hipogamaglobulinemi tanısı ile izlenen 341 çocuk hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bir veya birden fazla immünoglobulin izotipinde (İmmünoglobulin G, immünoglobulin A, immünoglobulin M; <-2 SD) düşüklük saptanan, buna eşlik eden veya etmeyen spesifik antikor yanıtı yetersizliği ve/veya lenfosit alt grup analizinde hafif düşüklük bulunan; takip sürecinde bu parametrelerin tamamında düzelme gösteren hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar, düzelme sürelerinin 48 ay ve öncesi ile 48 ay sonrası olmasına göre iki gruba ayrılarak sırasıyla SÇGH ve çocukluk çağının geçici hipogamaglobulinemisi (ÇÇGH) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: SÇGH grubunda ortalama düzelme yaşı 32 ay (12–47 ay), ÇÇGH grubunda ise 73 ay (48–192 ay) olarak bulundu. Olguların %46,9'unu (n=160) SÇGH, %53,1'ini (n=181) ise ÇÇGH oluşturuyordu. En sık başvuru nedeni her iki grupta da tekrarlayan enfeksiyonlardı ve en sık görülen enfeksiyon tipi üst solunum yolu enfeksiyonlarıydı

(ÜSYE). Alerji sıklığı SÇGH grubunda %33,1, ÇÇGH grubunda ise %60,8 olarak saptandı. Aile öyküsü SÇGH'de %8,75, ÇÇGH'de ise %8,84 oranında mevcuttu. Spesifik antikor yanıtında bozukluk SÇGH grubunda %16,2, ÇÇGH grubunda %36,5 oranında saptanırken; lenfosit alt grup analizinde hafif düşüklük sırasıyla %18,8 ve %23,8 oranında bulundu. ÇÇGH grubunda başlangıç IgG ve IgA düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Sık enfeksiyon öyküsü, yetersiz aşı yanıtı, alerjik hastalık varlığı ve düşük IgA/IgM düzeyleri geç düzelleme için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Sonuç: Olguların yaklaşık yarısında immünoglobulin düzeyleri 4 yaş öncesinde, diğer yarısında ise çocukluk döneminin ilerleyen yıllarında normale döndü. Başlangıçta saptanan immünolojik anormalliklerin zamanla düzelmesi, bu hastalığın geçici ve geri dönüşümlü doğasını ortaya koymaktadır. Bulgular, SÇGH'nin sabit bir klinik tablo değil, geniş bir klinik spektrumda seyreden dinamik bir immün yetmezlik formu olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle, bu immün yetmezlik için "ÇÇGH" tanımlamasının kullanılmasının klinik ve terminolojik açıdan daha uygun bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi, hipogamaglobulinemi, immün yetmezlik, immünoglobulin, lenfosit alt grupları, spesifik antikor yanıtları

ABSTRACT

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH TRANSIENT HYPOGAMMAGLOBULINEMIA OF INFANCY: SHOULD THE DEFINITION BE UPDATED?,

DR. ENES FURKAN DEDE, SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2025

Background: Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) is a temporary primary immunodeficiency characterized by a prolonged physiologic decline in serum immunoglobulin levels. The diagnosis is typically made retrospectively. Classical definitions expect normalization of immunoglobulin levels between 2 and 4 years of age, with normal specific antibody responses and lymphocyte subset profiles at diagnosis. However, recent studies have shown that recovery may extend into later childhood, and that transient abnormalities in vaccine responses or lymphocyte subsets may also be present at onset.

Objective: This study aimed to retrospectively evaluate the clinical and laboratory characteristics of a large cohort of patients diagnosed with THI in our center and to identify parameters predictive of delayed immunologic recovery.

Methods: The medical records of 341 pediatric patients who had been followed with a diagnosis of hypogammaglobulinemia between 2001 and 2024 were retrospectively reviewed. Patients who had a reduction in one or more immunoglobulin isotypes (IgG, IgA, IgM; <-2 SD), with or without impaired specific antibody response and/or mild decreases in lymphocyte subset analysis, and whose immunologic parameters normalized during follow-up, were included in the study. Based on the duration until normalization of immunoglobulin levels, patients were divided into two groups: those who recovered within 48 months were classified as having THI, and those who recovered after 48 months were classified as having transient hypogammaglobulinemia of childhood (THC).

Results: The median age of immunologic normalization was 32 months (12–47 months) in the THI group and 73 months (48–192 months) in the THC group. Of all patients, 46.9% (n=160) were classified as THI and 53.1% (n=181) as THC. The most common reason for presentation in both groups was recurrent infections, predominantly upper respiratory tract infections. The prevalence of allergic diseases was 33.1% in the THI group and 60.8% in

the THC group. A positive family history was reported in 8.75% of the THI group and 8.84% of the THC group. Impaired specific antibody responses were detected in 16.2% of the THI group and 36.5% of the THC group. Mild decreases in lymphocyte subsets were observed in 18.8% and 23.8% of the patients, respectively. Initial IgG and IgA levels were significantly lower in the THC group. A history of frequent infections, inadequate vaccine response, presence of allergic disease, and low IgA/IgM levels were identified as independent risk factors for delayed recovery.

Conclusion: Approximately half of the patients achieved normalization of immunoglobulin levels before the age of four, while the remaining half recovered during later childhood. The normalization of initially abnormal immunologic findings over time indicates the transient and reversible nature of this condition. These results suggest that THI represents not a fixed clinical entity but rather a dynamic form of immunodeficiency within a broad clinical spectrum. Therefore, the term “THC” may be a more appropriate clinical and terminological designation for this condition.

Keywords: Transient hypogammaglobulinemia of infancy, hypogammaglobulinemia, primary immunodeficiency, immunoglobulin, lymphocyte subsets, specific antibody responses

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Humoral İmmünite	3
2.2 B Hücre Maturasyonu	3
2.3. İmmünoglobulinlerin Yapısı, Görevleri ve Yaşa Göre Düzeyleri	4
2.4. Primer İmmün Yetmezlikler.....	5
2.4.1. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik Bulgular.....	6
2.4.2. Primer İmmün Yetmezliklerde Tanı.....	7
2.5. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler	9
2.5.1. Selektif IgA Eksikliği	10
2.5.2. IgG Subgrup Eksiklikleri.....	11
2.5.3. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY).....	12
2.5.4 Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi	13
3. MATERYAL VE METOD.....	22

3.1. Çalışmaya dahil edilen olguların belirlenmesi	22
3.2. Çalışmaya dahil edilme için kriterleri.....	23
3.3. Dışlama kriterleri.....	23
3.4. Veri Toplama ve Değerlendirme Yöntemi.....	24
3.5. İstatistiksel analiz.....	25
3.6. Çalışmanın Etik Boyutu	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Gruplandırma ve Karşılaştırma Analizi.....	32
4.2. Düzeme Yaşına Göre Gruplandırma Verileri.....	33
4.3. Lenfosit Alt Grup Analizi Sonuçlarına Göre Gruplandırma Verileri.....	38
4.4. Spesifik Antikor Yanıtlarına Göre Gruplandırma Verileri.....	44
4.5. Klinik Başvuru Şikayetlerine Göre Gruplandırma Verileri.....	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER.....	68

TABLULAR

Sayfa no

Tablo 1: Primer immün yetmezliklerin sınıflaması (Poli ve ark. 2025).	6
Tablo 2: Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular (European Society for Immunodeficiencies, 2022).....	8
Tablo 3: Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular (Keleş ve ark. 2022).....	8
Tablo 4: Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerin sınıflandırılması (Bousfiha ve ark. 2022)	10
Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri	27
Tablo 6: Hastaların tanıda ve son izlemlerinde serum immunglobulin düzeyleri	29
Tablo 7: Hastaların başvurudaki spesifik antikor yanıtları ve lenfosit alt grup analiz sonuçları.....	29
Tablo 8: Tüm hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri	30
Tablo 9: Regresyon analizi bağımsız değişkenler tablosu	31
Tablo 10: Düzelmeye yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 11: Düzelmeye yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların serum immünoglobulin düzeyleri.....	35
Tablo 12: Düzelmeye yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların spesifik antikor yanıtları ve immünolojik testleri	37
Tablo 13: Düzelmeye yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların alerjik özellikleri	38
Tablo 14: Düzelmeye yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri	38
Tablo 15: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların demografik özellikler.....	40
Tablo 16: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların immunglobulin değerleri.....	41

Tablo 17: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların spesifik antikor yanıtları	42
Tablo 18: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların alerjik özellikleri	43
Tablo 19: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri	44
Tablo 20: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların demografik özellikleri	46
Tablo 21: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların immuglobulin değerleri	47
Tablo 22: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların laboratuvar tetkikleri	48
Tablo 23: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların allerjik özellikleri .	48
Tablo 24: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri	49
Tablo 25: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların demografik özellikleri	50
Tablo 26: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların immunglobulin değerleri	51
Tablo 27: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların spesifik antikor yanıtları ve immunolojik testleri	52
Tablo 28: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların alerjik özellikleri.	52
Tablo 29: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri	53

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 1: Dahil edilen hastaların akış şeması.....	22
Şekil 2: Serum immunglobulin düzeyleri %90 düzelme oranları	28
Şekil 3: ROC eğrisi	32
Şekil 4: Serum immunglobulin düzeylerinin gruplara göre dağılımı	36

KISALTMALAR

AOM	: Akut otitis media
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antikoru
AUC	: Area Under Curve (Eğri Altı Alan)
BCR	: B Hücre Reseptörü (B Cell Receptor)
CD	: Cluster of Differentiation (Yüzey Belirteçleri)
ÇÇGH	: Çocukluk çağının geçici hipogamaglobulinemisi
ESID	: European Society for Immunodeficiencies
GA	: Güven aralığı
Hib	: <i>Haemophilus influenza</i> tip B
Ig	: İmmüoglobulin
IgA	: İmmüoglobulin A
IgD	: İmmüoglobulin D
IgE	: İmmüoglobulin E
IgG	: İmmüoglobulin G
IgM	: İmmüoglobulin M
IL	: İnterlökin
IUIS	: International Union of Immunodeficiency Societies
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
IVIG	: İntravenöz İmmüoglobulin
JMF	: Jeffrey Modell Foundation
NK	: Natural Killer (Doğal Öldürücü Hücre)
OR	: Odds ratio
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PİY	: Primer immün yetmezlik
ROC	: Receiver operating characteristic

SÇGH	: Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi
SD	: Standart Sapma
SIgAD	: Selektif IgA eksikliği
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UCH	: Sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
YDIY	: Yaygın değişken immün yetmezlik
XLA	: X-Linked Agammaglobulinemia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücudumuz, çevremizde sürekli olarak bulunan mikroorganizmalara maruz kalmaktadır. Bu mikroorganizmaların hastalık yapıcı özellikleri, hem kendilerine özgü virülans faktörlerine hem de vücudun savunma sistemi olan immün yanıtın etkinliğine bağlıdır (Parkin ve Cohen 2001). Enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin oluşturduğu savunma ağı “immün sistem” olarak adlandırılır. İmmün sistemin temel fizyolojik görevi, enfeksiyonların gelişmesini önlemek ve mevcut enfeksiyonları ortadan kaldırmaktır (Abbas ve ark. 2022).

İmmünite, doğal ve kazanılmış olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. Doğal immünite, mikroorganizmalara karşı vücudun ilk savunma hattını oluşturur ve doğuştan itibaren aktiftir. Bu yanıt hızlı gelişir, mikroorganizmaları tanıyarak özgül olmayan ancak etkili bir savunma tepkisi oluşturur. Doğal bağışıklık sistemi; epitel bariyerleri, fagositik hücreler, natural killer (NK) hücreler ve plazma proteinlerinden oluşur. Bu savunma bileşenleri, vücuda giren patojenleri etkisiz hale getirerek enfeksiyonun ilerlemesini engeller. Ancak doğal immünite yetersiz kaldığında devreye kazanılmış immün sistem girer ve daha özgül bir yanıt oluşturur (Abbas ve ark. 2022).

Kazanılmış immünite, doğal immüniteye kıyasla daha geç aktive olan, ancak özgüllük ve immünolojik bellek özellikleri taşıyan bir savunma mekanizmasıdır. Bu sistem, her bir enfeksiyon etkenine karşı spesifik bir bağışıklık yanıtı geliştirerek organizmayı hedef patojene karşı korur. Adaptif yanıtın oluşabilmesi için bireyin ilgili antijenle daha önce karşılaşmış olması gerekir. Böylece yalnızca mevcut enfeksiyon kontrol altına alınmaz, aynı zamanda immünolojik bellek oluşturularak gelecekteki benzer temaslarda daha hızlı ve etkili bir yanıt sağlanır (Abbas ve ark. 2022).

Primer immün yetmezlikler, bağışıklık sisteminin farklı bileşenlerinde doğuştan mevcut olan yapısal ya da fonksiyonel bozukluklara bağlı gelişen konjenital immün sistem hastalıklarıdır (Oliveira ve Fleisher 2010). Bu bozukluklar, immün sistemin hücresel veya humoral yanıtlarını etkileyebilir. Humoral immünite bileşenlerinde görülen antikor eksiklikleri, primer immün yetmezliklerin önemli bir alt grubunu oluşturur. Antikor eksikliği ile seyreden primer immün yetmezlikler arasında en sık karşılaşılan tablo, süt çocuğu geçici hipogammaglobulinemidir (SÇGH) (Memmedova ve ark. 2013). Bu durum, yaşamın ilk 3-9 ayı arasında fizyolojik olarak görülen immünoglobulin (Ig)

düzeylerindeki düşüklüğün beklenenden uzun sürmesi ve belirgin hale gelmesiyle karakterizedir (Gitlin ve Janeway 1956). Diğer primer immün yetmezliklerden farklı olarak SÇGH geçici bir durumdur ve genellikle 5-6 yaş civarında antikor üretimi tamamen normale döner (Justiz-Vaillant ve ark. 2023)

Epidemiyolojik veriler, SÇGH'nin görülme sıklığının 1000 canlı doğumda 0.061–1.1 arasında değiştiğini ve erkek bebeklerde daha sık görüldüğünü göstermektedir (Ameratunga ve ark. 2019; Justiz-Vaillant ve ark. 2023). Olguların büyük çoğunluğunda tablo kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Ancak bazı hastalarda sık tekrarlayan enfeksiyonlar gelişebilmekte ve bu durumlarda profilaktik antibiyotik tedavisi veya intravenöz immünglobulin (IVIG) desteği gerekebilmektedir (Keleş ve ark. 2010; Ameratunga ve ark. 2019).

Bu çalışmada, kliniğimizde 2001–2024 yılları arasında tek merkezde tanı alarak izlenen geniş bir SÇGH kohortunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda saptanan immünolojik bozukluklar ve düzelme yaşlarının analiz edilmesiyle, SÇGH tanımının güncellenmesine yönelik bir gereklilik olup olmadığının ortaya konulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Humoral İmmünite

Bağışıklık sistemi; lenfoid organlar, immün hücreler, humoral bileşenler ve sitokinler arasındaki koordineli etkileşim sonucu işlev gören kompleks bir yapıdır (Parkin ve Cohen 2001). Bu sistemin antijenlere karşı oluşturduğu savunma mekanizmaları “immün yanıt” olarak tanımlanır. Bağışıklık sistemi, doğal ve kazanılmış olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Her iki sistem de antijenlerin tanınması, etkisiz hale getirilmesi, ortadan kaldırılması veya metabolize edilmesini sağlayan fizyolojik mekanizmalarla donatılmıştır (Tomar ve De 2014).

Humoral immünite, adaptif bağışıklık sisteminin antijenlere karşı çözünür mediyatörler aracılığıyla yanıt oluşturduğu kolu ifade eder ve başlıca B lenfositler ile bunların farklılaşmış formları olan plazma hücreleri tarafından yürütülür. Bu yanıt sonucunda antijenle karşılaşma sonrası üretilen immünoglobulinler patojenleri nötralize eder, opsonizasyon yoluyla fagositozu kolaylaştırır ve kompleman sistemini aktive ederek bağışıklık yanıtının etkinliğini artırır (Sebina ve Pepper 2018).

Protein yapısındaki antijenlere karşı genellikle T hücre bağımlı, polisakkarit gibi tekrarlayan yapıya sahip antijenlere karşı ise T hücre bağımsız yanıt gelişir. Süt çocukluğu döneminde maternal IgG antikorlarının azalması ve endojen Ig üretiminin henüz tam olarak olgunlaşmamış olması, humoral immüntenin geçici bir süre zayıflamasına neden olur. Bu durum, özellikle geçici hipogamaglobulinemi gibi klinik tabloların ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir (Semmes ve ark. 2021).

Dolayısıyla, humoral yanıtın temel efektör hücreleri olan B lenfositlerin gelişim basamaklarının anlaşılması hem fizyolojik immün yetmezliklerin hem de süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinin patogenezinin aydınlatılmasında kritik öneme sahiptir (Nandiwada 2023).

2.2 B Hücre Maturasyonu

B lenfositler, hematopoietik kök hücrelerden köken alarak kemik iliğinde olgunlaşan ve adaptif bağışıklık sisteminde humoral yanıtın temel hücresel bileşenini

oluşturan hücrelerdir. Gelişim süreci, antijene özgüllüğü belirleyen Ig ağır ve hafif zincir gen segmentlerinin (V, D, J) somatik rekombinasyonu ile başlar. Bu süreç; pro-B, pre-B, immatür B ve matür naif B hücre aşamalarını içeren ardışık gelişim evrelerinden oluşur (Hardy ve Hayakawa 2001).

Pro-B hücre aşamasında ağır zincir genlerinin yeniden düzenlenmesi gerçekleşirken, pre-B hücre aşamasında hafif zincir sentezi başlar ve fonksiyonel B hücre reseptörü (BCR) yüzeyde eksprese edilir. İmmatür B hücreleri yüzeylerinde IgM taşır ve otoantijenlere karşı tolerans geliştirme sürecine girer. Bu hücrelerin bir kısmı, periferal lenfoid organlara göç ederek IgM ve IgD eksprese eden matür naif B hücrelerine dönüşür (Tüzüner 2015).

Antijenle karşılaşma sonrası B hücreleri, germinal merkezlerde T hücre yardımı ile izotip değişimi ve somatik hipermutasyon süreçlerinden geçer. Bu süreçler sonucunda yüksek afiniteye sahip antikorlar üreten plazma hücreleri veya uzun ömürlü hafıza B hücreleri gelişir. Yaşamın erken dönemlerinde bu mekanizmalar immün sistemin immatüresine bağlı olarak sınırlıdır. Özellikle izotip değişimi ve yüksek afinite yanıtların yeterince gelişmemiş olması, süt çocukluğu döneminde antikor aracılı bağışıklığın etkinliğini azaltır. Bu durum, geçici hipogamaglobulinemi tablolarının ortaya çıkmasında önemli bir biyolojik temel oluşturmaktadır (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

2.3. İmmünoglobulinlerin Yapısı, Görevleri ve Yaşa Göre Düzeyleri

İmmünoglobulinler, B lenfositler ve plazma hücreleri tarafından sentezlenen, antijenlere özgül bağlanma kapasitesine sahip glikoprotein yapısında moleküllerdir. Temel yapıları, iki ağır zincir (H) ve iki hafif zincirden (L) oluşan, disülfid bağları ile stabilize edilmiş Y şeklinde bir moleküldür. Molekülün Fab bölgesi antijen tanıma işlevini üstlenirken, Fc bölgesi efektör fonksiyonların (kompleman aktivasyonu, Fc reseptörlerine bağlanma vb.) yürütülmesinden sorumludur. İnsanda beş temel Ig sınıfı bulunur: IgG, IgA, IgM, IgE ve IgD (Abbas ve ark. 2022).

- **IgG:** Serumda en yüksek konsantrasyonda bulunan immünoglobulindir (%70–80). Plasenta yoluyla fetüse geçen tek antikor sınıfıdır. Kompleman aktivasyonu, opsonizasyon ve nötralizasyon gibi fonksiyonları vardır.

- **IgA:** Mukozal yüzeylerde ve salgılarda (tükürük, süt, gözyaşı) bulunur. Dimerik formda mukozal bağışıklıkta görev alır.
- **IgM:** İlk immün yanıt sırasında üretilen antikordur, pentamerik yapıda olup kompleman sistemini etkin şekilde aktive eder.
- **IgE:** Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynar, mast hücreleri ve bazofiller ile etkileşir.
- **IgD:** Serumda düşük düzeyde bulunur, çoğunlukla naif B hücre yüzeyinde BCR'nin bir parçası olarak yer alır (Abbas ve ark. 2022).

Yaşa göre Ig düzeyleri immün sistemin gelişimsel immatüritesini yansıtır. Doğumda, maternal IgG düzeyi yenidoğanın serumunda yüksek olup yaşamın ilk 3–6 ayında hızla azalır. Endojen IgG üretimi yaklaşık 3–6 ayda başlar ve erişkin düzeylerine 5–6 yaş civarında ulaşır. IgM sentezi doğumdan kısa süre sonra başlasa da ilk aylarda düşük seviyededir; erişkin düzeyine yaklaşık 1 yaş civarında erişir. IgA üretimi ise daha yavaş gelişir, düşük düzeyleri nedeniyle mukozal bağışıklık ilk yıllarda daha sınırlıdır (Abbas ve ark. 2022).

Bu fizyolojik seyir, süt çocukluğu döneminde antikor düzeylerinin belirgin şekilde düşük olmasına yol açar. Maternal IgG'nin azalması ile endojen sentezin henüz yeterli düzeye ulaşmaması arasındaki bu “fizyolojik boşluk” döneminde, bazı çocuklarda Ig düzeylerindeki düşüklük normalden daha düşük ve uzun süreli olabilir. Bu durum, SÇGH gibi klinik tabloların ortaya çıkmasına biyolojik zemin hazırlar (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

2.4. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler (PİY) lenfositler, fagositler ve kompleman sistemi dâhil olmak üzere bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinde yanıt yetersizliği, işlev bozukluğu veya yokluğu ile karakterize hastalık grubudur (Justiz-Vaillant ve ark. 2023). Güncel epidemiyolojik veriler, PİY'lerin toplumda yaklaşık 1/1.000 ile 1/5.000 arasında değişen bir sıklıkta görüldüğünü göstermektedir (Kim ve ark. 2025). Bu hastalıklar genellikle tekrarlayan veya ağır seyirli enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, alerjik reaksiyonlar ve maligniteye yatkınlık ile karakterizedir (Poli ve ark. 2025).

Genetik aktarım şekilleri açısından farklılık gösteren PİY'ler, otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtım gösterebilir (Tangye ve ark. 2022). Çoğu olgu otozomal resesif geçişlidir ve bu nedenle akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda nadir görülen formlara daha sık rastlanmaktadır (Al-Herz ve ark. 2014). 1970 yılından itibaren, klinik immünologlar ve temel immünoloji araştırmacılarından oluşan uluslararası bir uzmanlar komitesi, başlangıçta Dünya Sağlık Örgütü, günümüzde ise Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) çatısı altında immün yetmezliklerin ve immün disregülasyon bozukluklarının genetik temeline ilişkin düzenli güncellemeler yayımlamaktadır (Poli ve ark. 2025). 2024 yılı itibarıyla, yayımlanan en güncel IUIS sınıflamasında, primer immün yetmezliklerin tanımlanmasında belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir. Buna göre, 504 farklı gende saptanan mutasyonlara bağlı olarak 555 ayrı primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır. Bu hastalıklar, klinik ve moleküler özelliklerine göre 10 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflama Tablo 1'de özetlenmiştir (Poli ve ark. 2025).

Tablo 1: Primer immün yetmezliklerin sınıflaması (Poli ve ark. 2025).

1. Kombine immün yetmezlikler
2. Sendromik bulguların eşlik ettiği kombine immün yetmezlikler
3. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
4. İmmün disregülasyon bozuklukları
5. Fagositlerin sayısal ve işlevsel bozuklukları
6. İntrinsik ve doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
7. Otoenflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksikliği
9. Kemik iliği yetersizliği
10. Primer immün yetersizliklerin fenokopileri

2.4.1. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik Bulgular

Klinik olarak PİY'lerin en dikkat çekici özelliği tekrarlayan enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar genellikle toplumda sık rastlanan patojenlerle ortaya çıkmakla birlikte, sağlıklı çocuklara kıyasla daha sık, daha ağır ve tedaviye dirençli seyir gösterir. Özellikle sinüzit, akut otitis media (AOM) ve pnömoni gibi sinopulmoner enfeksiyonlar ön

plandadır. Bazı olgularda ise fırsatçı patojenlere bağlı ciddi enfeksiyonlar gelişebilir ve bu durum altta yatan immün yetmezliğin derecesini yansıtır (Bousfiha ve ark. 2022).

Enfeksiyon bulgularına ek olarak, otoimmünite ve immün disregölasyon da PİY'lerin önemli klinik yansımaları arasında yer alır. Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar ile otoimmün tiroidit ve romatolojik hastalıklar bu hasta grubunda daha sık görölmektedir. Bunun yanı sıra bazı olgularda alerjik hastalıklar (örneğin astım ve atopik dermatit) veya lenfoproliferatif bulgular (hepatosplenomegali, lenfadenopati) klinik tabloya eşlik edebilir. Uzun dönem takiplerde, bu bireylerde özellikle lenfoma ve lösemi olmak üzere malignite riskinde artış bildirilmektedir (Bousfiha ve ark. 2022; Tangye ve ark. 2022).

Kronik enfeksiyonlar ile gastrointestinal tutulum, malabsorpsiyon ve buna bağlı büyüme-gelişme geriliğine yol açabilir. Bu durum, özellikle pediatrik yaş grubunda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir klinik sonuçtur. Ayrıca benzer klinik öyküye sahip kardeş veya akrabaların bulunması, genetik geçişli PİY olasılığını güçlendirir (Durandy ve ark. 2013).

Sonuç olarak, PİY'ler yalnızca enfeksiyon eğilimiyle değil; otoimmünite, alerji, malignite ve gelişimsel sorunlarla da karşımıza çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle, klinik tabloların dikkatli biçimde değerlendirilmesi ve uygun laboratuvar testleri ile desteklenmesi tanı sürecinde büyük önem taşır. Bu hastalarda prognozun iyileştirilmesi ve morbidite ile mortalitenin azaltılmasında en belirleyici unsur erken tanı ve tedavidir (Tavakol ve ark. 2020).

2.4.2. Primer İmmün Yetmezliklerde Tanı

PİY tanısı, öncelikle klinik şüphe ile başlar ve laboratuvar testleri ile desteklenir. PİY'lerin erken tanısı, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Farkındalığı artırmak ve hastaların erken dönemde tanı almasını sağlamak amacıyla Jeffrey Modell Vakfı (JMF) tarafından hekimler ve aileler için 10 uyarıcı klinik bulgu tanımlanmıştır. Bu kriterler, PİY açısından şüphe duyulması gereken klinik durumların belirlenmesinde yol göstericidir. Söz konusu uyarıcı bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir (European Society for Immunodeficiencies, 2022).

Tablo 2: Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular (European Society for Immunodeficiencies, 2022)

1. Yılda dörtten fazla otit
2. Yılda ikiden fazla sinüzit
3. İki aydan uzun süreli antibiyotik kullanımı
4. Yılda ikiden fazla pnömoni
5. Büyüme geriliği
6. Tekrarlayan cilt veya organ apseleri
7. Dirençli ağız içi veya deride mantar enfeksiyonu
8. İntravenöz antibiyotik kullanma ihtiyacı olması
9. İkiden fazla derin doku enfeksiyonu veya fırsatçı mikroorganizma enfeksiyon geçirme
10. Ailede immün yetmezlik öyküsü

Son yıllarda genetik tanı yöntemlerindeki ilerlemeler, primer immün yetmezliklerin klinik spektrumunun genişlemesine ve yeni fenotiplerin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler, JMF tarafından tanımlanan klasik 10 uyarıcı bulguya ek olarak, klinik şüpheyi artıracak yeni bulguların da değerlendirmeye alınması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, literatürde PİY düşündüren ilave klinik ve laboratuvar bulgular tanımlanmış olup, bu bulgular Tablo 3’te özetlenmiştir (Eldeniz ve ark. 2022).

Tablo 3: Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular (Eldeniz ve ark. 2022).

1. Sık karşılaşılan enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan ağır enfeksiyonlar
2. Nadir görülen enfeksiyöz ajanlarla ağır enfeksiyonlar
3. Yaşla enfeksiyon sıklığının ve şiddetini artması
4. Erkan yaşta başlayan kronik ve antibiyotik tedavisine cevapsız ishal
5. Birden fazla romatizmal veya kronik iltihabi hastalığın birlikte olması

Klinik şüphe sonrasında yapılan laboratuvar incelemeleri tanı sürecinin temelini oluşturur. İlk basamakta tam kan sayımı ile lökosit ve lenfositlerin sayısal dağılımı değerlendirilir, ardından serum Ig düzeyleri (IgG, IgA, IgM ve gerektiğinde IgE) ölçülerek yaşa göre referans aralıklarıyla karşılaştırılır. Bu testler, antikor eksikliklerinin saptanmasında yol göstericidir. Daha ileri basamakta akım sitometrik analizi yapılır; böylece lenfositlerin sayısal ve fonksiyonel özellikleri belirlenir (Bonilla ve ark. 2015).

İmmün sistem hücrelerinin fonksiyonel immün yanıtlarının değerlendirilmesi de tanıda büyük önem taşır. Bu amaçla B hücre fonksiyonlarını değerlendirmek için immün globulin düzeylerinin (IgA, IgM, IgG, IgE) değerlendirilmesinin yanında protein (tetanoz, difteri) ve polisakkarit (pnömokok, *Haemophilus influenzae* tip B (Hib)) aşılara karşı antikor yanıtları ölçülür. Ig düzeylerinde düşüklük veya aşılara karşı oluşan antikor yanıtının zayıf veya yetersiz olması, antikor üretiminde fonksiyonel bir kusura yani B hücrelerinde fonksiyonel bozukluğa işaret eder. Bazı olgularda sadece klinik ve laboratuvar testleri tanı koymada yetersiz kalabilmektedir. Bu tür durumlarda genetik analizlerin rolü çok önemlidir (Rey-Jurado ve Poli 2021).

Sonuç olarak, PİY tanısı; klinik şüphe, hasta öyküsü, aile öyküsü, laboratuvar bulguları ve genetik analizlerin birlikte değerlendirilmesiyle konur. Bu süreç yalnızca tanının doğrulanmasını değil, aynı zamanda hastalığın şiddetinin belirlenmesini, uygun tedavi stratejisinin planlanmasını ve izlem sürecinin yönetilmesini de sağlar (Bonilla ve ark. 2015).

2.5. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler

PİY'ler içinde en sık görülen grup, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerdir ve humoral immün yanıtın bozulmasıyla ortaya çıkar. Antikor eksiklikleri, PİY olgularının yaklaşık %50–60'ını oluşturur. Temel patofizyolojik sorun, serum Ig düzeylerindeki düşüklük veya fonksiyonel antikor yanıtındaki yetersizliktir (Al-Herz ve ark. 2014; Tangye ve ark. 2022).

Antikor eksiklikleri, genellikle enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıkla karakterize bağışıklık sistemi bozukluklarıdır. Bu durumlar çoğunlukla kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlarla ilişkilidir; ancak ağır olgularda viral veya protozoal etkenlerle oluşan enfeksiyonlar da görülebilmektedir. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi etkenlerin neden olduğu sinopulmoner enfeksiyonlar en tipik klinik tabloyu oluşturur (Bonilla ve ark. 2015).

Antikor eksiklikleri, tamamen yokluk durumundan kısmen bozulmuş fonksiyonel antikor üretimine kadar geniş bir spektrumda değerlendirilir. Bu gruba ait immün yetmezlikler Tablo 4'te özetlenmiştir (Bousfiha ve ark. 2022).

Tablo 4: Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerin sınıflandırılması (Bousfiha ve ark. 2022)

1. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi
2. Agammaglobulinemi (X'e bağlı veya otozomal resesif)
3. Selektif IgA eksikliği
4. Yaygın değişken immün yetmezlik
5. IgG alt grup eksikliği
6. λ ve κ zincir eksikliği
7. Selektif IgM eksikliği
8. Hiper IgE sendromları

Antikor eksikliklerinde tanı, serum Ig düzeylerinin yaşa uygun referans aralıkları ile karşılaştırılması, akım sitometri yöntemiyle B hücreleri ve alt gruplarının değerlendirilmesi ile aşı antijenlerine karşı gelişen antikor yanıtlarının ölçülmesi sonucunda konur. Bu parametrelerin birlikte incelenmesi, hem antikor sentezinde yapısal bir bozukluk olup olmadığının belirlenmesine hem de immün yanıtın fonksiyonel yeterliliğinin değerlendirilmesine olanak sağlar (Bonilla ve ark. 2015).

SÇGH, diğer primer immün yetmezliklerden farklı olarak geçici bir tablodur ve Ig düzeyleri zaman içerisinde kendiliğinden normale döner. Bununla birlikte, bazı olgularda bu düzelme dört yaşın ötesinde, hatta adölesan döneme kadar uzayabilmektedir. Bu bulgular, mevcut tanı tanımlarının ve sınıflandırma kriterlerinin güncellenmesi gerekliliğini gündeme getirmektedir (Ameratunga ve ark. 2019).

2.5.1. Selektif IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği (SIgAD), dünya genelinde en sık görülen primer immün yetmezliktir. Toplumda yaklaşık 1:600–1:800 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. Olguların büyük bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte, bir bölümünde klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (Yel 2010).

Klinik olarak en sık görülen tablo, tekrarlayan ÜSYE'dir. Sinüzit, AOM ve bronşit en tipik bulgular arasındadır. Ayrıca gastrointestinal sistem enfeksiyonları, özellikle *Giardia lamblia* enfeksiyonları görülebilir. Atopik hastalıklar (örneğin astım ve alerjik

rinit) SIgAD olan bireylerde toplum ortalamasına kıyasla daha sık rapor edilmiştir. Otoimmün hastalıklar da bu bireylerde daha yüksek oranda görülür; özellikle çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit ve romatizmal hastalıklar dikkat çekicidir (Yel 2010).

Tanı koymada, serum IgA düzeyinin 7 mg/dL'nin altında olması ve diğer Ig izotiplerinin (IgG, IgM) normal aralıkta bulunması yeterli kabul edilir. Ancak çocukluk çağında IgA sentezi geç olgunlaştığından, dört yaşın altındaki olgularda bu bulgunun dikkatle ve temkinli şekilde yorumlanması gerekmektedir (Cinicola ve ark. 2022).

SIgAD spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi esastır; gerekli durumlarda antibiyotik profilaksisi uygulanabilir. IVIG tedavisi genellikle gerekli değildir, çünkü serum IgG düzeyi normaldir. Bununla birlikte, eşlik eden IgG alt grup eksikliği veya ağır klinik tablo varlığında nadiren IVIG tedavisi düşünülebilir (Luca ve ark. 2021)

2.5.2. IgG Subgrup Eksiklikleri

IgG'nin dört alt sınıfı bulunmaktadır (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) ve her biri farklı patojenlere karşı bağışıklık yanıtında özgün roller üstlenir. IgG alt grup eksikliklerinde, genellikle IgG1 eksikliği dışındaki durumlarda total IgG düzeyi normal sınırlarda seyreder; ancak bir veya birden fazla alt grubun düzeyinde düşüklük saptanabilir (Bonilla ve ark. 2015).

Klinik olarak en sık gözlenen bulgu, yineleyen ÜSYE ve alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (ASYE). Özellikle IgG2 eksikliği, kapsüllü bakterilere karşı duyarlılığın artmasına yol açar. Bazı olgularda astım ve diğer alerjik semptomlarla birliktelik de bildirilmiştir (Aghamohammadi ve ark. 2009).

Tanıda, yaşa göre normal referans değerlerin altında IgG alt grup düzeylerinin bulunması ve buna klinik semptomların eşlik etmesi tanıyı destekler. Ancak tek başına laboratuvar bulgusu, klinik korelasyon olmaksızın anlamlı kabul edilmemelidir (Orange ve ark. 2012).

Çoğu olgu asemptomatik olduğundan spesifik bir tedavi gerektirmez. Sık enfeksiyon geçiren olgularda antibiyotik profilaksisi düşünülebilir. Klinik olarak ağır

seyreden veya tekrarlayan enfeksiyonların kontrol altına alınmadığı hastalarda IVIG tedavisi uygulanabilir (Parker ve ark. 2017).

2.5.3. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY)

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY), semptomatik antikor eksiklikleri arasında en sık karşılaşılan ve klinik uygulamada en fazla dikkat gerektiren primer immün yetmezlik formudur. Hastalık genellikle B hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu veya T hücrelerinin B hücrelerini yeterince aktive edememesi sonucunda ortaya çıkar (Bonilla ve ark. 2015).

YDİY'in insidansı 1:10.000 ile 1:50.000 arasında değişmekte olup, oldukça heterojen bir klinik tabloya sahiptir. Tanı çoğunlukla adölesan veya erişkin dönemde konulmakla birlikte, çocukluk çağında başlayan olgular da bildirilmiştir (Bonilla ve ark. 2016).

Klinik olarak en sık görülen bulgu, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlardır. Bu hastalarda bronşiektazi gelişimi sık izlenir. Gastrointestinal sistem bulguları arasında kronik diyare, malabsorpsiyon ve inflamatuvar bağırsak hastalığına benzer tablolar yer alır. Otoimmünite YDİY olgularında önemli bir yer tutar; özellikle otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni ve otoimmün tiroid hastalıkları sık görülmektedir. Ayrıca lenfadenopati ve splenomegali sık rastlanan klinik bulgulardır. Malignite riski artmıştır; özellikle lenfoma gelişme olasılığı genel popülasyona göre belirgin şekilde yüksektir (Mormile ve ark. 2021).

YDİY tanısında, Avrupa Primer İmmün Yetmezlik Derneği (European Society for Immunodeficiencies – ESID) tarafından belirlenen kriterler esas alınır. Bu kriterlere göre tanı aşağıdaki ölçütlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulur (Tangye ve ark. 2022).

- İki yaş ve üzerindeki bireylerde serum IgG düzeyinin yaşa göre iki standart sapma (2 SD) altında olması,
- Serum IgA ve/veya IgM düzeylerinden en az birinin yaşa göre 2 SD altında bulunması,
- Doğal antikorlar olan izohemaglutininlerin yokluğu ve/veya aşı antijenlerine karşı zayıf immün yanıt saptanması,

- Sekonder hipogammaglobulinemiye neden olabilecek diğer etiyolojilerin dışlanması.

Buna ek olarak, akım sitometrisi ile değerlendirilen switched memory B hücrelerinin azalması, YDİY lehine destekleyici önemli bir immünolojik bulgu olarak kabul edilir (Tangye ve ark. 2022).

YDİY tedavisinin temelini, yaşam boyu uygulanan Ig replasman tedavisi oluşturur. Bu tedavi ile enfeksiyon sıklığı ve enfeksiyona bağlı komplikasyonlar belirgin şekilde azaltılabilir. Bunun yanı sıra, enfeksiyonların erken tanı ve etkin tedavisi, gerekli durumlarda profilaktik antibiyotik kullanımı ile otoimmün hastalıklar ve maligniteler gibi komplikasyonların düzenli olarak izlenmesi, hasta yönetiminde büyük önem taşır (Bonilla ve ark. 2016).

2.5.4 Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi

SÇGH, serum IgG düzeyinin yaşa göre iki standart sapmadan (2 SD) daha düşük olması ile karakterize, genellikle B hücre sayılarının normal kaldığı ve çoğu olguda kendiliğinden düzelen bir primer antikör eksikliğidir (Gitlin ve Janeway 1956).

SÇGH, transplasental olarak anneden geçen maternal IgG düzeylerinin azalması ile bebeğin endojen IgG üretiminin fizyolojik alt sınıra ulaşmasının beklenenden daha uzun sürmesi sonucu ortaya çıkan geçici bir immün yetmezlik durumudur (Gitlin ve Janeway, 1956). Bu süreçte hipogammaglobulineminin derinleşmesi veya uzaması, enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıkla ilişkilidir. Bununla birlikte, bu immün yetmezlik tablosunun ne zaman tamamen düzeldiği bireyler arasında farklılık gösterebilmekte ve henüz kesin olarak tanımlanamamıştır (Keleş ve ark. 2010).

Bu nedenle, SÇGH ön tanısı konulan bebeklerin yaşam boyu Ig replasman tedavisi gerektiren yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) gibi kalıcı immün yetmezlik sendromlarından ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır (Bonilla ve ark. 2016).

SÇGH'nin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu durumun, maternal IgG'nin kaybı ile bebeğin endojen IgG sentezi arasındaki geçiş sürecinin beklenenden uzun sürmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde bazı ailevi olgular bildirilmiş olmakla birlikte, günümüze kadar SÇGH'ye özgü bir genetik neden

tanımlanamamıştır. IgG'nin büyük oranda gebeliğin üçüncü trimesterinde plasenta yoluyla fetüse geçtiği göz önünde bulundurulduğunda, 34. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde görülen hipogammaglobulinemi, fizyolojik bir durum olarak değerlendirilmekte ve SÇGH'den ayrı tutulmaktadır (Palmeira ve ark. 2012).

2.5.4.1. Tanı

SÇGH tanısı, retrospektif bir dışlama tanısıdır. Tanı, hastaların izlem sürecinde Ig düzeylerinin zamanla normale dönmesinin gösterilmesiyle konulabilir. SÇGH için spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamakta olup, farklı çalışmalarda kullanılan tanı kriterleri değişiklik göstermektedir (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

SÇGH tanısında, Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (ESID) tarafından 2019 yılında belirlenen tanı kriterleri esas alınmaktadır. Bu kriterlere göre tanı koyulabilmesi için aşağıdaki üç koşulun birlikte sağlanması gerekmektedir (Bousfiha ve ark. 2022).

1. Yaşamın ilk üç yılı içerisinde yapılan en az iki ayrı ölçümde serum IgG düzeyinin, yaşa göre beklenen referans aralığının altında bulunması,
2. Hipogammaglobulinemiye neden olabilecek sekonder etkenlerin dışlanmış olması,
3. Dört yaşına kadar Ig düzeylerinin kendiliğinden normale dönmesi.

Dört yaşını geçmiş olmasına rağmen hipogammaglobulinemi tablosu devam eden ve antikor eksikliğiyle seyreden, ancak diğer primer immün yetmezliklerin tanı kriterlerini karşılamayan hastaların “**sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemi**” başlığı altında izlenmesi önerilmektedir (Keleş ve ark. 2010).

Bazı çalışmalarda, bu hastaların IgG düzeylerinin 7–8 yaşa kadar düzeldiği, bir kısmında ise düzelmenin gerçekleşmediği bildirilmiştir (Kütükçüler ve Gülez 2009; Ameratunga ve ark. 2019)

SÇGH'de, diğer immün yetmezliklerden farklı olarak serum IgG düzeyleri yaşa göre 2 SD'nin altındadır. İzohemaglutininin yanıtları genellikle normaldir; ancak aşılarla karşı antikor yanıtı bazı hastalarda tanı anında düşük veya yetersiz saptanabilir ve IgG düzeylerinin normale dönmesiyle birlikte yeterli düzeye ulaşabilir. IgA ve/veya IgM

düzeylerinde de geçici düşüklükler gözlenebilir. Hastaların lenfosit alt grupları sayısal ve fonksiyonel olarak genellikle normaldir (Ozen ve ark. 2010).

Klinik olarak hastalar çoğunlukla normal büyüme ve gelişme göstermekte, fizik muayene bulguları olağan sınırlarda seyretmektedir. Kronik otit veya rinit dışında belirgin kronik yakınmalar izlenmez. Enfeksiyonların büyük çoğunluğu sekelsiz iyileşir ve akciğer görüntülemelerinde bronşiektazi veya kalıcı yapısal değişiklikler görülmez (Eroğlu ve ark. 2018).

2.5.4.2. İnsidans

Primer antikor eksiklikleri, çocukluk çağında en sık karşılaşılan bağışıklık sistemi bozuklukları arasında yer alır. Farklı popülasyonlar arasında değişmekle birlikte, SIgAD en yaygın görülen form olup, görülme sıklığı 1/333 ile 1/16.000 kişi arasında değişmektedir. Buna karşılık, antikor üretiminin ciddi şekilde bozulduğu hipogammaglobulinemi veya agammaglobulinemi gibi tabloların insidansı yaklaşık 1/50.000 kişi düzeyindedir (Picard ve ark. 2015).

SÇGH gerçek sıklığına ilişkin tahminler, tanı kriterlerindeki farklılıklar ve yeterince raporlanmamış olgular nedeniyle çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Küresel düzeyde yapılan araştırmalar, belirgin klinik bulguların olmadığı olgularda SÇGH'nin sıklıkla tanı almadan atlandığını göstermektedir. Ayrıca, SÇGH'nin erkek çocuklarda daha sık görüldüğü ve olguların büyük çoğunluğunda tanının yaşamın ilk bir yılı içerisinde konulduğu bildirilmektedir (Bonilla ve ark. 2016).

2.5.4.3. Patogenez

Yenidoğan döneminde serum IgG düzeyleri, plasenta aracılığıyla anneden geçen antikorların etkisiyle erişkin seviyelerine yakın düzeydedir. Ancak doğumdan sonra bu pasif bağışıklık hızla azalmaya başlar ve bebek kendi immünoglobulinlerini sentezlemeye başlar. IgG düzeyleri bir yaşına gelindiğinde erişkin seviyesinin yaklaşık %80'ine, IgM düzeyleri ise %75'ine ulaşır. Öte yandan, IgA düzeyleri bir yaşta erişkin düzeyinin ancak yaklaşık %20'si kadardır ve genellikle 7–10 yaşlarında erişkin düzeylerine ulaşır. Serum IgG düzeyleri doğum sonrası en düşük seviyelerine 4–6. aylar arasında iner. Bu döneme literatürde “fizyolojik hipogammaglobulinemi” adı verilir. Bu dönem, maternal IgG'nin

azaldığı ve çocuğun endojen Ig üretiminin henüz yeterli düzeye ulaşmadığı bir geçiş sürecini ifade eder (Bonilla ve ark. 2016).

SÇGH patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bunlardan biri, plasenta yoluyla geçerek yenidoğanın humoral bağışıklık sistemini baskılayabilen immünosupresif maternal IgG antikörlerinin etkili olabileceği yönündedir. Bu durumun yalnızca IgG düzeylerinde değil, aynı zamanda IgM ve IgA seviyelerinde de azalmaya yol açabileceği öne sürülmüştür (Fudenberg 1964). Ancak bu teori, daha sonra yapılan prospektif bir çalışma ile desteklenmemiştir (Nathenson ve ark. 1971).

Hastalığın patogenezinde öne sürülen bir diğer mekanizma sitokin üretiminde bozukluktur. Yapılan çalışmalarda SÇGH tanılı hastalarda TNF- α , TNF- β ve IL-10 üretiminde artış olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerin yüksek serum düzeylerinin B hücre fonksiyonlarını etkileyerek IgA ve IgG üretimini azalttığı, ayrıca IgG düzeylerinde normale dönememenin TNF- α ve TNF- β üretimindeki fazlalıkla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Kowalczyk ve ark. 2002).

Rutkowska ve ark. (2011) tarafından yapılan bir başka çalışmada, SÇGH tanılı hastalarda regülatuar T hücre (Treg) düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, ayrıca yaşla birlikte Treg hücrelerinde gözlenen azalma ile hipogammaglobulineminin normale dönme zamanı arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir.

Soothill ve ark. (1968) ise çeşitli primer immün yetmezlik tanısı alan hastaların akrabaları arasında SÇGH saptanması nedeniyle, bu tablonun bazı kalıcı immün yetmezliklerin öncüsü olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca bazı araştırmalarda, SÇGH tanılı olgularda B lenfosit sayılarının normal sınırlarda olduğu, ancak T hücre aracılı B hücre aktivasyonunda geçici bir yetersizlik bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, etkin bir immün yanıtın gelişiminde B ve T hücreleri arasındaki koordinasyonun kritik rolünü bir kez daha ortaya koymaktadır (Siegel ve ark. 1981).

Tüm bu farklı hipotezlere rağmen, günümüzde SÇGH'nin patogenezi kesin olarak açıklanamamıştır.

2.5.4.4. Klinik Bulgular

SÇGH tanısı alan hastalar, klinik bulgularına göre iki grupta incelenebilir. Etkilenen çocukların bir kısmı asemptomatikken, diğerlerinde tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir. Asemptomatik hastalar genellikle başka nedenlerle yapılan değerlendirmelerde Ig düzeylerinde düşüklük saptanan ve herhangi bir klinik bulgu göstermeyen bireylerdir. Bu hastalarda Ig düzeyleri çoğunlukla yaşla birlikte kendiliğinden normal aralıklara döner (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

Semptomatik hastaların başvuru nedenleri arasında en sık tekrarlayan ÜSYE ve ASYE ile gastrointestinal sistem enfeksiyonları yer almaktadır. Klinik spektrum ve enfeksiyon şiddeti; AOM ve bronşiolitten, nadiren de olsa bakteriyel menenjit gibi yaşamı tehdit eden invaziv enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede değişebilir (Ovadia ve Dalal 2014)

SÇGH, sıklıkla tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlarla kendini göstermesine rağmen, hayati tehlike oluşturan enfeksiyonlar nadiren gelişir ve bazı bireyler tamamen asemptomatik seyreder. Bu hastalardan izole edilen başlıca etken mikroorganizmalar arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus* yer almaktadır (Sütçü ve ark. 2015).

SÇGH'nin, benzer klinik bulgularla seyreden diğer konjenital immün yetmezliklerden ayırt edilmesi; doğru tedavi planlaması, prognozun öngörülmesi ve gereksiz Ig replasman tedavisinden kaçınılması açısından kritik öneme sahiptir (Kidon ve ark. 2004).

2.5.4.5. Laboratuvar Bulguları

SÇGH, tanı anında serum Ig düzeylerinde, özellikle IgG'de yaşa göre belirgin bir düşüklük ile karakterizedir. Bazı olgularda bu düşüklüğe serum IgA ve/veya IgM düzeylerinde azalma da eşlik edebilir. Bu nedenle tanı sürecinde, yaşa göre referans değerlerle karşılaştırmalı olarak yapılan Ig ölçümü temel laboratuvar bulgusunu oluşturur (Sütçü ve ark. 2015).

Akım sitometri analizlerinde genellikle B hücre sayısının (CD19⁺) normal sınırlarda olduğu görülür. Bununla birlikte bazı hastalarda, hafıza B hücrelerinde (CD19⁺IgD⁻CD27⁺) ve izotip değiştirmiş hafıza B hücrelerinde azalma bildirilmektedir. Bu bulgu, özellikle SÇGH'nin yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) ile karışmasına yol açabileceği için klinik açıdan önem taşır (Driessen ve ark. 2011).

Fonksiyonel açıdan, SÇGH'li çocuklarda protein ve polisakkarit antijenlere karşı spesifik antikor yanıtları (örneğin tetanoz, difteri, pnömokok) başlangıçta zayıf olabilir. Ancak takip sürecinde bu yanıtların düzelme eğiliminde olması, kalıcı immün yetmezliklerden ayırıcı tanıda kritik bir göstergedir (Aghamohammadi ve ark. 2005; Ameratunga ve ark. 2019).

Bu veriler, SÇGH'nin immün sistemin geç maturasyonu ile ilişkili, geri dönüşümlü bir immün yetmezlik tablosu olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5.4.6. Ayırıcı tanı

SÇGH tanısı retrospektif olarak konulabilmektedir. Bu nedenle, kesin tanıya ulaşılan kadar hastaların diğer PİY'lerin karışmaması için dikkatli biçimde değerlendirilmesi gereklidir. Klinik bulguların ve Ig düzeylerinin 3–6 aylık aralıklarla düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. SÇGH kendini sınırlayan ve zamanla düzelen bir tablodur; spesifik bir laboratuvar tanı testi bulunmamaktadır. Dolayısıyla tanı ve takip sürecinde, özellikle agammaglobulinemi ve YDİY gibi benzer klinik tablolarla ayırıcı tanının yapılması büyük önem taşır (Seidel ve ark. 2019).

Agammaglobulinemi, SÇGH'den belirgin şekilde ayrılan bir tablodur. Bu hastalıkta B lenfositler bulunmaz, Ig izotiplerinin tamamı ciddi derecede azalmıştır ve antikor üretimi gerçekleşmez. Ayrıca, periferik lenfoid dokular gelişmemiştir ve klinik tablo genellikle yaşamın ilk iki yılında başlayan ağır piyojenik enfeksiyonlarla seyredir. Tanı; öykü, aile öyküsü, klinik bulgular ve fizik muayenenin yanı sıra laboratuvar ve genetik testlerle konulur (Thangam ve ark. 2018).

YDİY ise klinik açıdan oldukça heterojen bir tabloya sahiptir. Tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif bulgular ve granülomatöz inflamatuvar lezyonlar da klinik spektrumda yer alabilir. Bu çeşitlilik nedeniyle, özellikle

erken çocukluk döneminde izlenen olgularda SÇGH ile ayırıcı tanı büyük önem taşır. Bu amaçla, izohemaglütinin varlığı ve aşı antijenlerine karşı gelişen antikor yanıtlarının değerlendirilmesi kritik rol oynar. YDIY olgularında bu yanıtlar genellikle yetersizdir. Ayrıca, izotip değiştirmiş hafıza B hücrelerinin çoğu YDIY olgusunda azalmış olup, bu bulgu tanıyı destekleyen önemli bir immünolojik göstergedir. YDIY tanısında gecikme; organ hasarı, bronşiektazi ve diğer komplikasyonların gelişme riskini artırmaktadır (Bonilla ve ark. 2016). Öte yandan, YDIY’de enfeksiyonların başlangıç yaşı genellikle SÇGH’ye kıyasla daha geçtir. YDIY olgularında zaman içinde Ig düzeylerinde, aşı yanıtlarında veya akım sitometrik immün fenotipe herhangi bir düzelme beklenmez; bu durum SÇGH’den ayırt edilmesinde yardımcı olur (Ameratunga ve ark. 2019).

SÇGH olduğu düşünülen olgularda ayrıca alerjik hastalıklar, anatomik anomaliler, kompleman eksiklikleri, primer silier diskinezi ve kistik fibrozis gibi enfeksiyon sıklığını artıran diğer durumlar da dışlanmalıdır. Bunun yanı sıra protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom, bazı enfeksiyonlar, maligniteler ve ilaç kullanımı gibi sekonder immün yetmezlik nedenleri de ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

2.5.4.7. Prognoz

SÇGH, çoğunlukla iyi seyirli ve kendiliğinden düzelme eğilimi gösteren bir immün yetmezlik tablosudur. Çocukların büyük bir kısmında Ig düzeyleri yaşla birlikte artarak normale döner ve klinik olarak belirgin bir sorun kalmaz. Literatürde olguların çoğunda düzelmenin 2–4 yaş arasında gerçekleştiği bildirilmiş olsa da bazı hastalarda toparlanma süreci daha uzun olabilir. Hatta ergenlik veya erişkinlik dönemine kadar devam eden vakalar da tanımlanmıştır (Ameratunga ve ark. 2019).

Klinik seyir açısından değerlendirildiğinde, SÇGH’li çocukların bir bölümü tamamen asemptomatik seyrederken, diğerlerinde tekrarlayan ÜSYE ve ASYE, gastroenteritler veya AOM görülebilmektedir. Ancak bu enfeksiyonlar çoğu zaman hafif veya orta şiddette seyreder ve yaşamı tehdit eden ağır enfeksiyonlar nadiren ortaya çıkar. Çocuk büyüdükçe bağışıklık sisteminin olgunlaşmasıyla birlikte enfeksiyon sıklığı azalır ve immün yanıt daha dengeli hale gelir (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

Sonuç olarak, SÇGH olgularında prognoz genellikle iyidir ve immün sistemin fizyolojik olgunlaşmasıyla birlikte Ig düzeyleri normale döner. Bununla birlikte, bazı hastalarda düzelme daha geç yaşlarda gerçekleşebilmekte veya immünolojik bozukluğun ilerlemesiyle kalıcı immün yetmezlik gelişebilmektedir. Bu nedenle uzun dönemli ve dikkatli takip, prognozun güvenilir şekilde öngörülmesi ve kalıcı formların erken saptanması açısından temel bir gerekliliktir (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

2.5.4.9. Takip

SÇGH Ig düzeylerinin normale dönüş zamanı, olgular arasında belirgin farklılık gösterebilmektedir. Literatürde bildirilen çalışmalara göre, üç yaşından önce Ig düzeyleri normale dönen hasta oranı %22 ile %66 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, uzun dönem takiplerde olguların yaklaşık %95’inde on yaş civarında Ig seviyelerinin yaşa uygun aralığa ulaştığı gösterilmiştir (Whelan ve ark. 2006). Bu nedenle klasik olarak kabul edilen “dört yaşına kadar düzelme” sınırı günümüzde tartışmalı hale gelmiş ve SÇGH tanımının yeniden gözden geçirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (Keleş ve ark. 2010; Ameratunga ve ark. 2019).

Bununla beraber, hipogamaglobulinemi bazı durumlarda YDİY gibi altta yatan farklı bir primer immün yetmezliğin erken dönemdeki başlangıç bulgusu da olabilir. Bu nedenle Ig düzeyleri beklenen sürede normale dönmeyen çocuklarda ileri immünolojik incelemelerin yapılması ve klinik izlemin düzenli aralıklarla sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır (Ameratunga ve ark. 2019).

SÇGH’li hastalarda ilk tanı sonrasında 3–6 ayda bir klinik muayene ve laboratuvar kontrollerinin yapılması önerilmektedir. Enfeksiyon sıklığının azalması veya IgG düzeylerinin normale dönmesinin ardından ise en az yılda bir kez izlem yapılması gereklidir. Bu takiplerde hastaların serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri; gerekirse fonksiyonel antikor yanıtları, enfeksiyon sıklığı ve şiddeti, alerjik ya da otoimmün bulguların gelişimi açısından değerlendirilmelidir (Yorulmaz ve ark. 2019).

2.5.4.10. Tedavi

SÇGH için spesifik bir tedavi protokolü bulunmamakta olup, yaklaşım genellikle konservatif niteliktedir. Tedavi süreci, semptomların şiddeti, enfeksiyon sıklığı ve hastanın genel klinik durumu dikkate alınarak bireyselleştirilir (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

Ailelere enfeksiyonlardan korunma stratejileri konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir. Özellikle erken yaşta kreşe başlatmaktan kaçınılması, kalabalık ve kapalı ortamlardan uzak durulması gibi enfeksiyon maruziyetini azaltmaya yönelik önlemler vurgulanmalıdır (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

Sık tekrarlayan, tedaviye dirençli, parenteral tedavi veya hastane yatışı gerektiren ve yaşam kalitesini belirgin şekilde bozan enfeksiyonlar varlığında profilaktik antibiyotik tedavisi (örneğin trimetoprim/sülfametoksazol) başlanması uygun olabilir. Profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen ciddi veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonların gelişmesi ya da tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının devam etmesi durumunda, IVIG tedavisi bir seçenek olarak değerlendirilebilir (Bonilla ve ark. 2015).

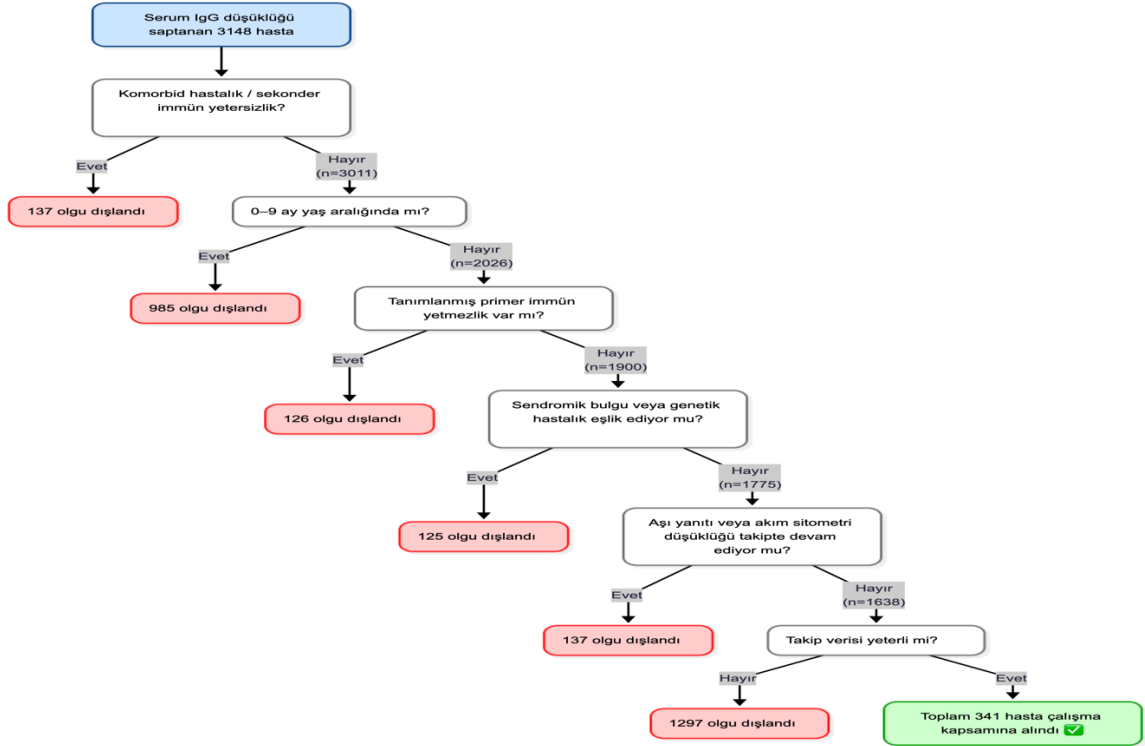
Gelişebilecek alerjik rinit gibi alerjik durumlar, topikal nazal kortikosteroidler ve antihistaminik ajanlarla kontrol altına alınabilir. Rutin aşılama programı, immün yanıtın yeterli olduğu durumlarda, konjuge aşılarda da dâhil edilerek sürdürülmelidir (Justiz-Vaillant ve ark. 2023).

Cerrahi girişim açısından, tekrarlayan orta kulak enfeksiyonlarında timpanostomi tüpü yerleştirilmesi veya kronik sinüzit varlığında uygun cerrahi tedavilerin uygulanması düşünülebilir (Ameratunga ve ark. 2019).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmaya dahil edilen olguların belirlenmesi

Bu çalışmaya alınan tüm olgular, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniğinde 2001- 2024 yılları arasında başvuran serum IgG düzeylerinde düşüklük saptanan 3.148 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle değerlendirilmiştir. Değerlendirme sürecinde, immün sistem baskılanmasına yol açabilecek komorbid hastalığı bulunanlar veya sekonder immün yetersizlik (örneğin intestinal lenfanjiyektazi, protein kaybettiren enteropati) saptanan 137 olgu, 0–9 ay yaş aralığında olan 985 olgu, tanımlanmış primer immün yetmezlik (örneğin DiGeorge sendromu, Ataksi-telenjiyektazi, Bruton hastalığı vb.) tanısı bulunan 126 olgu, genetik sendrom eşliği (örneğin Down sendromu, Turner sendromu vb.) saptanan 125 olgu, aşı yanıtlarında veya akım sitometrik analizlerde başlangıçta düşüklük saptanıp bu düşüklüğün takipte devam ettiği 137 olgu ve takip verisi yetersiz veya takipsiz olan 1297 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Bu kriterler sonucunda toplam 341 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm dahil edilen hastaların akış şeması Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Dahil edilen hastaların akış şeması

Hastaların demografik verileri, şikâyetlerinin başlangıç zamanları, tanı yaşları, düzelme yaşları, izlem süreleri; klinik özellikleri (hastane yatış öyküsü, enfeksiyon sıklığı, astım, atopik dermatit, ürtiker, alerji öyküsü, eozinofili varlığı, antibiyotik profilaksisi uygulanma durumu ve süresi, IVIG tedavisinin uygulanma durumu ve süresi); laboratuvar bulguları (hemogram ve biyokimya parametreleri, Ig düzeyleri, lenfosit alt grup analiz sonuçları, spesifik aşı yanıtları [izohemaglütinin titresi, anti-HBs, pnömokok ve tetanoz antikorları]); ayrıca ebeveyn akrabalığı ve ailede immün yetmezlik öyküsü gibi veriler dosya kayıtlarından elde edilmiştir.

3.2. Çalışmaya dahil edilme için kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar dahil edilmiştir:

1. SÇGH tanısı alan, 9 ay–18 yaş aralığındaki olgular,
2. Serum IgG düzeyinin yaşa göre yapılan en az iki ayrı ölçümde 2 standart sapma (SD) altında olup, izlem sürecinde normale dönen hastalar,
3. Aşı yanıtlarında ve/veya lenfosit alt grup analizlerinde başlangıçta hafif düzeyde anormallik saptanan ancak takipte normale gelen hastalar,
4. Hipogamaglobulinemi tablosunu açıklayabilecek ek bir sekonder neden bulunmayan hastalar,
5. Bilinen bir genetik defekti veya kromozomal anormalliği olmayan hastalar.

Bu kriterlere uyan toplam **341 SÇGH olgusunun** dosya verileri retrospektif olarak incelenmiş ve değerlendirmeye alınmıştır.

3.3. Dışlama kriterleri

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır:

1. İmmün sistem baskılanmasına yol açabilecek komorbid hastalığı bulunanlar veya intestinal lenfanjiyektazi, protein kaybettiren enteropati gibi sekonder immün yetersizlik durumu saptananlar,
2. Yaşı 0–9 ay arasında olan hastalar,
3. Tanımlanmış primer immün yetmezliği bulunanlar (örneğin DiGeorge sendromu, Ataksi-telenjiyektazi, Bruton hastalığı vb.),

4. Eşlik eden genetik sendromu olanlar (örneğin Down sendromu, Turner sendromu vb.),
5. Aşı yanıtlarında veya akım sitometrik analizlerde başlangıçta düşüklük saptanıp bu düşüklüklerin takipte devam ettiği hastalar.

3.4. Veri Toplama ve Değerlendirme Yöntemi

Serum Ig düzeyleri ve alt grupları nefelometrik yöntem kullanılarak ölçülmüş, elde edilen değerler yaşa göre normal referans aralıklarıyla karşılaştırılmıştır (Tezcan ve ark. 1996).

Total lenfosit sayısı, lenfosit alt grup oranları ve bu hücrelerin mutlak sayıları sağlıklı Türk çocuklarının yaşa göre belirlenmiş referans değerleriyle karşılaştırılmıştır.

Pnömonokok, tetanoz ve anti-HBs antikor düzeylerine ilişkin veriler Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Seroloji Laboratuvarı kayıtlarından elde edilmiştir.

Başvuru şikâyetleri arasında yer alan “sık hastalanma” ifadesi, JMF tarafından tanımlanan primer immün yetmezliğin 10 uyarıcı bulgusu temel alınarak değerlendirildi. Buna göre yılda dörtten fazla otitis media, ikiden fazla sinüzit veya pnömoni öyküsü bulunan hastalar “sık hastalanma” şikâyetiyle başvuran olgular olarak kaydedildi.

Çalışmada, immünolojik bozuklukların düzelme süresini öngörebilecek parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla olgular iki gruba ayrılmıştır. Buna göre:

- Ig düzeyleri ve immünolojik bulguları **48 ay altında normale dönen olgular** *Süt Çocukluğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SÇGH)* olarak,
- **48 ay üzerinde normale dönen olgular** ise *Çocukluk Çağının Geçici Hipogamaglobulinemisi (ÇÇGH)* olarak sınıflandırılmıştır.

3.5. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Verilerin dağılım özellikleri Shapiro–Wilk veya Kolmogorov–Smirnov testlerinden uygun olanı ile değerlendirilmiştir.

Bağımsız grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi uygulanmış ve sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Gerekli durumlarda değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Ayrıca, değişkenlerin klinik düzelmeyi öngörme gücünü belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulanmıştır. ROC analizinde her bir parametre için eğri altında kalan alan (AUC), cut-off, duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. ROC analizinde anlamlı bulunan değişkenler için ek olarak lojistik regresyon analizi yapılarak odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları belirlenmiştir.

Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.6. Çalışmanın Etik Boyutu

Bu çalışma için etik kurul onayı, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 21.02.2025 tarihli ve 2025/5570 sayılı etik kurul onayı mevcut olup, Ek-1'de sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı yaşı ortanca 18 ay (min:9, max:180), enfeksiyon başlangıç yaşı ise ortanca 12 ay (min:2, max:160) olarak saptanmıştır. Hastaların düzelme yaşı ortanca 49 ay (min:12, max:192) olarak belirlendi. Tanı ile klinik düzelme arasında geçen süre ortanca 25 aydır (min:2, max:178). Bu süre yaklaşık olarak 2,1 yıldır. Hastaların izlem süreleri değerlendirildiğinde, ortanca takip süresi ise 36 ay olup, bireyler en az 12 ay, en fazla 216 ay boyunca izlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5’te özetlenmiştir.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde, en sık görülen semptom 277 hasta ile (%81,2) “sık hastalanma” olup bunu 30 hasta ile (%8,8) hırıltı ve/veya öksürük takip etmekteydi. Enfeksiyon tipi açısından değerlendirildiğinde, ÜSYE 179 hasta ile (%52,50) ilk sırada, ASYE 116 hasta ile (%34,00) ikinci sırada yer almaktaydı. Çalışmamızdaki 139 hastada (%40,8) hastane yatışı gözlenmiştir. Düzelme sonrası ise yalnızca üç olguda (%0,88) yatış öyküsü mevcuttur.

Alerjik yakınmalar (astım, atopik dermatit, rinit vb.) başvuru nedeni olarak 22 hastada (%6,5) saptanmıştır. Hastalardaki alerji tanıları değerlendirildiğinde: olguların %47,8’inde (n=163) en az bir alerjik hastalık (alerjik astım, rinit, atopik dermatit veya ürtiker) belirlenmiştir.

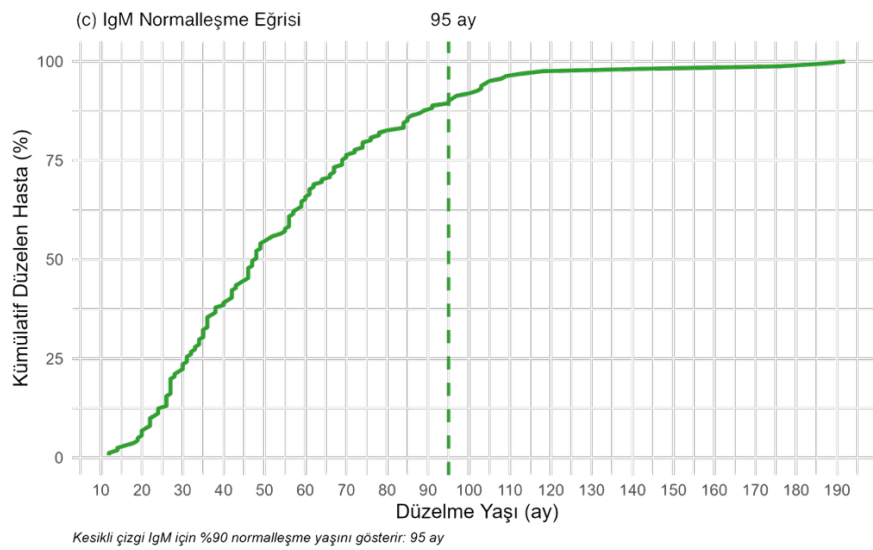
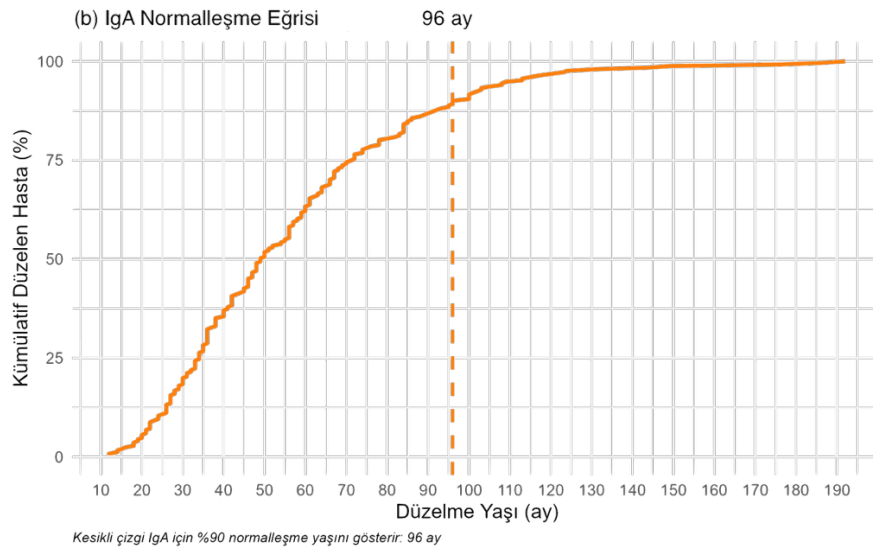
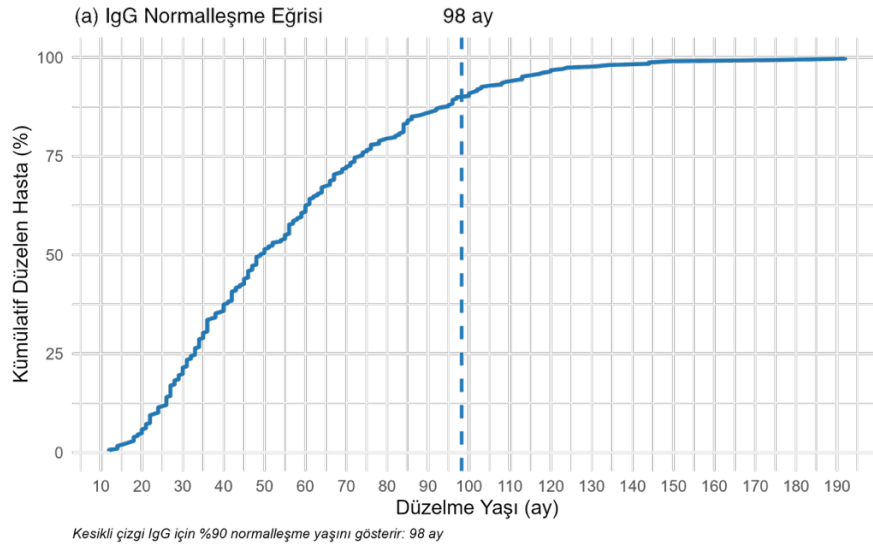
En sık gözlenen alerjik hastalıklar sırasıyla ürtiker: 89 hasta (%26,1), alerjik rinit: 55 hasta (%16,1), alerjik astım: 48 hasta (%14,1) ve atopik dermatit: 45 hastada (%13,2) gözlenmiştir. Prick testi yapılan 237 hastanın 53’ünde (%22,4) pozitif sonuç elde edilmiştir. Ayrıca 341 olgu eozinofili açısından değerlendirilmiş ve 105 olguda (%30,79) eozinofili saptanmıştır.

Büyüme-gelişme geriliği, yalnızca bir hastada (%0,3) başvuru nedeni olarak belirtilmiştir. Bu hastada ise malnütrisyon, kronik sistemik hastalıklar veya sekonder immün yetmezlik nedenleri dikkatle dışlanmıştır.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N=341 n (%)
Cinsiyet	
Erkek	217 (63.64)
Kız	124 (36.3)
Tanı yaşı (ay) / Ortanca(min-max)	18 (9 – 180)
Güncel yaş (ay) / Ortanca(min-max)	87 (24 - 288)
Düzelme yaşı (ay) / Ortanca(min-max)	49 (12 - 192)
Tanı ile klinik düzelme arası (ay)/ Ortanca(min-max)	25 (2 - 178)
Takip süresi (ay) / Ortanca(min-max)	36 (12 - 216)
Başvuru şikayeti	
Sık hastalanma	277 (81.23)
Hırıltı ve öksürük	30 (8.8)
Alerjik hastalıklar	22 (6.45)
Aile öyküsü	6 (1.76)
Abse	5 (1.47)
Büyüme gelişme geriliği	1 (0.29)
Enfeksiyon başlangıç yaşı (ay) / Ortanca(min-max)	12 (2 - 160)
Enfeksiyon tipi	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	179 (52.50)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	116 (34.00)
Abse	7 (2.10)
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (1.20)
Diğer	35 (10.20)
Ailede benzer hastalık öyküsü	30 (8.80)
Hastane yatışı	139 (40.80)
Düzelme sonrası hastane yatış	3 (0.88)
Alerjik hastalık	
Ürtiker	89 (26.10)
Rinit	55 (16.13)
Alerjik astım	48 (14.08)
Atopik dermatit	45 (13.20)

Hastalara tanı konulduğu dönemde ölçülen serum Ig düzeylerinden, özellikle serum IgG ve IgA düzeyleri yaşa göre düşük bulunmuştur (ortalama serum IgG düzeyi 477.62 ± 136.66 mg/dl, ortalama serum IgA düzeyi 37.79 ± 30.06 mg/dL'dir). Takip süresince yapılan kontrollerde Ig düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Serum immunoglobulin düzeylerinin %90 oranında yaşa göre düzelme eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir. Serum IgE düzeyleri çok geniş bir dağılım aralığına sahipti. Tüm veriler Tablo 6'da özetlenmiştir.



Şekil 2: Serum immünglobulin düzeyleri %90 düzelleme oranları

Tablo 6: Hastaların tanıda ve son izlemlerinde serum immunglobulin düzeyleri

Özellikler	Serum İmmunoglobulin Düzeyleri		P
	Tanı	Final	
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	
IgG (mg/dL)	477(143-835)	787(465-1390)	<0.001
IgM (mg/dL)	66(5-247)	79(20-250)	<0.001
IgA (mg/dL)	27(6-198)	59(6-226)	<0.001
IgE (IU/mL)	19(5-1570)	23(5-3940)	<0.001

Hastaların spesifik antikor yanıtları değerlendirildiğinde izohemaglutinin titresi 323 hastada değerlendirmeye alınmıştır. Geriye kalan 18 hastanın kan grubunun AB Rh (+) olması sebebiyle değerlendirilmemiştir ve hastaların %92,6'sında (n = 299) başvuru anında normal düzeylerde bulunmuştur. %7,4'lük grupta (n = 24) ise başlangıçta düşük olup izlemde normale döndüğü saptanmıştır. Spesifik antikor yanıtı, 249 hastada (%73) başvuruda normal olup hastaların %27'sinde (n = 92) düşük bulunmuş, ancak takipte normale dönmüştür.

Lenfosit alt grup analizleri değerlendirildiğinde, hastaların %78,6'sında (n = 268) başlangıçta normal olup, geriye kalan %21,4'lük hastada (n = 73) başvuru anında bazı hücre alt gruplarında (örneğin CD19+ B hücrelerinde veya CD4/CD8 oranında) minimal düşüklükler izlenmiş, ancak bu bulguların tamamı izlemde normale dönmüştür. Tüm bu veriler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hastaların başvurudaki spesifik antikor yanıtları ve lenfosit alt grup analiz sonuçları

Özellikler	Tüm Hastalar
	N = 341 n (%)
İzohemaglutinin titresi (n=323)	
Normal	299 (92.57)
Düşük	24 (7.43)
Spesifik antikor yanıtı (n=341)	
Normal	249 (73.02)
Düşük	92 (26.98)
Akım sitometrik analizleri (n=341)	
Normal	268 (78.59)
Düşük	73 (21.41)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %56,6'sına (n = 193) antibiyotik profilaksisi uygulanmış olup, profilaksi süresi ortanca 9 ay (min:2, max:60) olarak saptanmıştır. IVIG tedavisi, iki aydan daha fazla antibiyotik kullanım öyküsü olan, profilaktik antibiyotik tedavisine rağmen enfeksiyonları kontrol altına alınamayan veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen çoklu hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda uygulanmıştır. Bu kapsamda IVIG tedavisi hastaların %11,4'üne (n = 39) verilmiştir. IVIG uygulanan hastalarda tedavi süresi ortanca 12 ay (min:2, max:48) olarak kaydedilmiştir. Tüm bu veriler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Tüm hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)
Antibiyotik profilaksisi alan hastalar	193 (56.60)
Antibiyotik profilaksi süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	9 (2 - 60)
IVIG alan hastalar	39 (11.44)
IVIG süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	12 (2 - 48)

Çalışmamızda, 341 hastaya ait veriler kullanılarak erken yaşta düzelmeyi öngörebilecek belirteçlerin araştırılması amacıyla regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda, geç düzelmeyi öngören anlamlı prediktör değişkenler belirlenmiştir. Regresyon modeline dahil edilen değişkenler arasında tanı anındaki IgG düzeyleri, aşı yanıtı, sık enfeksiyon öyküsü, alerji varlığı ve tanı yaşı öne çıkmıştır.

Analiz sonuçlarına göre:

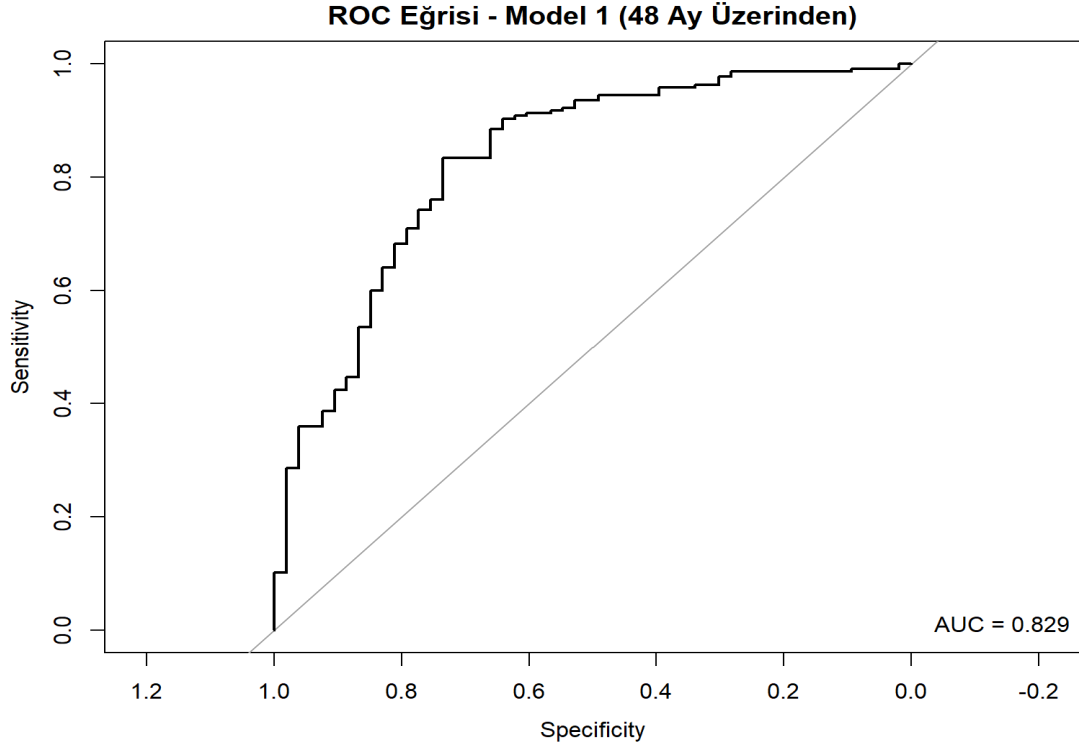
- Tanı anındaki IgG düzeyi ile geç düzelmeye arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p = 0,005). Bu bulgu, tanı anında daha düşük IgG düzeyine sahip bireylerin geç düzelmeye açısından daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir.
- Serum IgG düşüklüğüne eşlik eden IgA düşüklüğünün geç düzelmeye riskini yaklaşık 2,4 kat artırdığı saptanmıştır (p=0.021).

- Aşı yanıtı ile geç düzelme arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Başlangıçta aşı yanıtı düşük olan hastalarda, geç düzelme olasılığı normal aşı yanıtı olanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).
- Sık enfeksiyon öyküsü ve alerjik hastalık varlığı, geç düzelme ile güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bu değişkenlerin her biri, geç düzelme olasılığını yaklaşık 6–7 kat artırmaktadır ($p < 0,001$).
- Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde, tanı yaşı daha ileri olan bireylerde geç düzelme riskinin hafif ancak anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ($p = 0,049$).
- Düşük IgM düzeyleri, akım sitometri bozukluğu ve ailede benzer hastalık öyküsü gibi diğer değişkenler modelde yer alsa da, bu değişkenler ile geç düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 9: Regresyon analizi bağımsız değişkenler tablosu

Bağımsız Değişken	OR	Alt %95 GA	Üst %95 GA	p
Sabit	6.27	0.90	49.33	0.070
Tanı serum IgG düzeyi	0.99	0.99	1.00	0.005
Eşlik eden serum IgA düşüklüğü	2.41	1.15	5.06	0.021
Eşlik eden serum IgM düşüklüğü	1.63	0.80	3.29	0.173
Spesifik antikor yanıtı	3.671	2.05	6.58	<0.001
Akım sitometrik bozukluk	1.25	0.55	2.97	0.604
Sık enfeksiyon öyküsü	6.82	3.02	16.22	<0.001
Alerji varlığı	6.80	2.90	17.89	<0.001
Aile öyküsü varlığı	1.07	0.36	3.50	0.904
Tanı yaşı	1.03	1.00	1.06	0.049

Bu regresyon analizine ait ROC eğrisi Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3: ROC eğrisi

4.1. Gruplandırma ve Karşılaştırma Analizi

Çalışmaya dahil edilen 341 hastanın tüm klinik ve laboratuvar bulguları ile düzelme yaşları incelendikten sonra, olgular dört ayrı gruba ayrılmıştır. Bu gruplandırma, aşağıdaki klinik ve immünolojik özellikler dikkate alınarak yapılmıştır:

1. Düzelme yaşının 4 yaş ve altı ya da 4 yaş üzeri olma durumu
2. Başvuru anında lenfosit alt grup analizlerinde anormallik bulunup bulunmaması
3. Başlangıçta spesifik antikor yanıtı bozukluğunun varlığı veya yokluğu
4. Klinik başvuru şikayetleri

Bu sınıflandırma doğrultusunda, erken yaşta düzelmeyi öngörebilecek parametrelerin belirlenmesi amacıyla karşılaştırmalı analizler gerçekleştirilmiştir.

Düzelme yaş grubuna göre (4 yaş ve altı ya da 4 yaş üzeri) hastalar, klinik düzelme zamanına bağlı olarak iki farklı şekilde isimlendirilmiştir. Klinik ve laboratuvar olarak 48 ay ve öncesinde düzelme gösteren hastalar SÇGH, 48 aydan sonra düzelme gösteren

hastalar ise ÇÇGH olarak tanımlanmıştır. Tüm hastaların %46,9'u (n=160) SÇGH, %53,1'i (n=181) ise ÇÇGH grubunda yer almıştır.

Hastalar ayrıca klinik başvuru nedenlerine göre üç alt gruba ayrılmıştır: enfeksiyon, alerjik yakınma ve aile öyküsü. Bu alt gruplarda sırasıyla 313, 22 ve 6 hasta yer almakta olup, tüm hasta grubunun sırasıyla %91,79'unu, %6,45'ini ve %1,76'sını oluşturmaktadır. Bu grupların her birine ait detaylı analiz sonuçları aşağıda sunulmuştur.

4.2. Düzeltme Yaşına Göre Gruplandırma Verileri

Çalışmaya dahil edilen toplam 341 hastanın 160'ı (%46,9) düzeltme süresi 48 ay ve altında olduğu için literatürde tanımlandığı şekilde SÇGH olarak, 181'i (%53,1) ise 48 ay ve sonrasında düzeltme gösterdiği için ÇÇGH olarak isimlendirilmiştir.

Tanı yaşı, SÇGH grubunda ortalama 13 ay (min:9, max:101) ÇÇGH grubunda ise 29 ay (min:9, max:180) olarak bulunmuştur. Beklendiği üzere, tanı yaşı ÇÇGH grubunda anlamlı olarak daha geçtir. Düzeltme yaşı ÇÇGH grubunda ortalama 73 ay (min:48, max:192) olup SÇGH grubuna kıyasla (ortalama 32 ay (min:12, max:47) belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Tanı ile klinik düzeltme arasında geçen süre, SÇGH grubunda ortalama 16 ay (min:2, max:42) ÇÇGH grubunda ise ortalama 45 ay (min:4, max:178) olarak hesaplanmıştır. Klinik düzeltme süresi ÇÇGH grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0.001$).

Enfeksiyon başlangıç yaşı, SÇGH grubunda ortalama 9 ay (min:2, max:68), ÇÇGH grubunda 18 ay (min:2, max:160) olup, enfeksiyon başlangıç yaşı ÇÇGH grubunda anlamlı olarak daha geçti ($p<0.001$).

Takip süresi, SÇGH grubunda ortalama 25.5 ay (min:12, max:96), ÇÇGH grubunda ortalama 48 ay (min:12, max:216) olup ÇÇGH grubunun takip süresi daha uzundu ($p<0.001$).

Cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, enfeksiyon tipleri, ailede benzer hastalık öyküsü, hastaneye yatış durumu ve düzeltme sonrası hastane yatış durumları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Tüm bu veriler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Düzeltme yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların demografik özellikleri

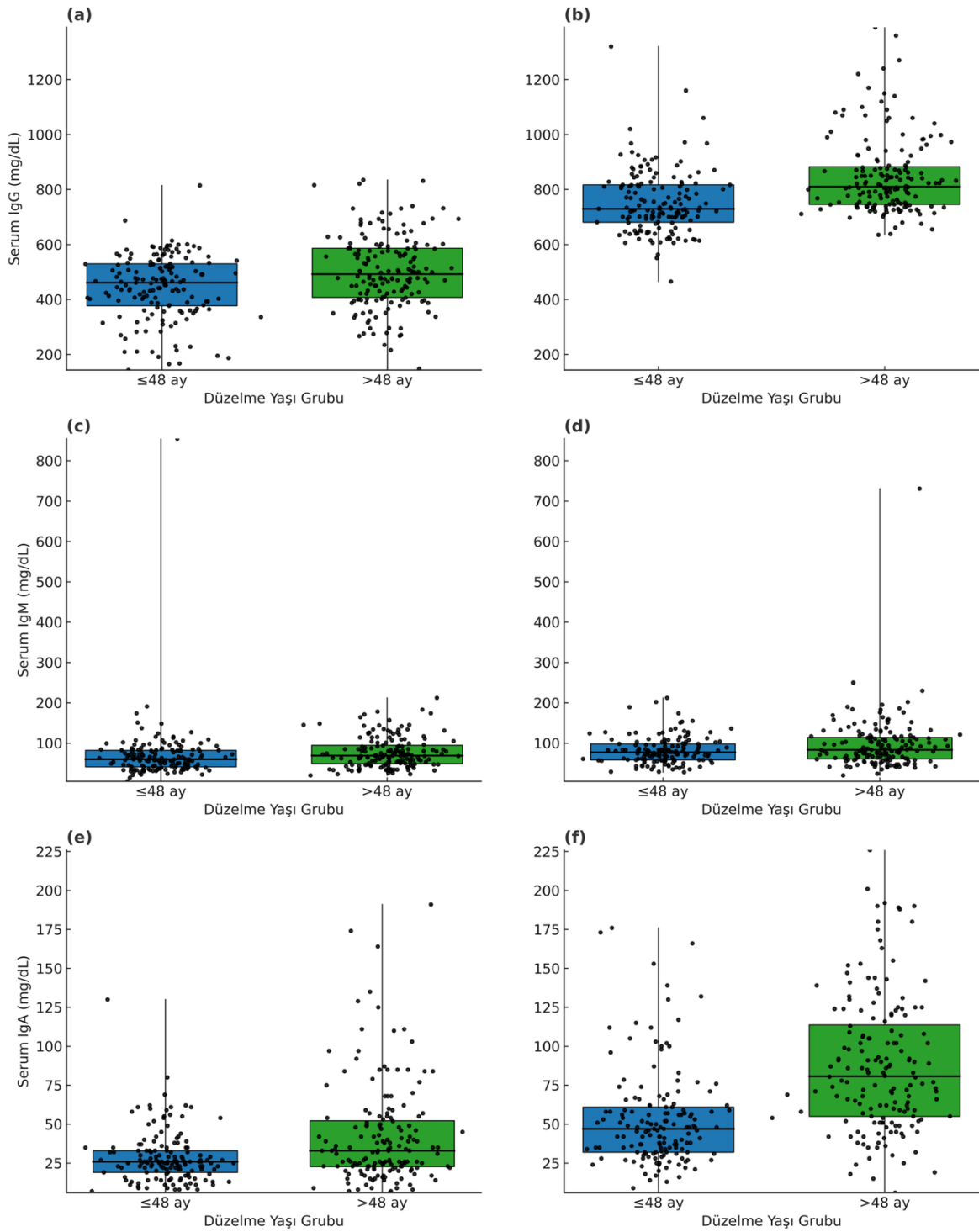
Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	SÇGH N = 160 n (%)	ÇÇGH N = 181 n (%)	p
Cinsiyet				
Erkek	217 (63.64)	110 (68.75)	107 (59.12)	0.083
Kız	124 (36.36)	50 (31.25)	74 (40.88)	
Tanı yaşı (ay)/ Ortanca(min-max)	18 (9 - 180)	13 (9 - 101)	29 (9 - 180)	<0.001
Güncel yaş (ay)/ Ortanca(min-max)	87 (24 - 288)	57 (24-168)	109 (43-288)	<0.001
Düzelme yaşı (ay)/ Ortanca(min-max)	49 (12 - 192)	32 (12 - 47)	73 (48 - 192)	<0.001
Tanı ile klinik düzeltme arası (ay)/ Ortanca(min-max)	25 (2 - 178)	16 (2 - 42)	45 (4 - 178)	<0.001
Takip süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	36 (12 - 216)	25.5(12-96)	48 (12 - 216)	<0.001
Başvuru şikayeti				
Sık hastalanma	277 (81.23)	124 (77.50)	153 (84.53)	
Hırıltı ve öksürük	30 (8.8)	17 (10.63)	13 (7.18)	
Alerji	22 (6.45)	12 (7.50)	10 (5.52)	0.443
Aile öyküsü	6 (1.76)	4 (2.50)	2 (1.10)	
Abse	5 (1.47)	2 (1.25)	3 (1.66)	
Büyüme gelişme geriliği	1 (0.29)	1 (0.62)	0 (0.00)	
Enfeksiyon başlangıç yaşı (ay)/ Ortanca(min-max)	12 (2 - 160)	9 (2 - 68)	18 (2 - 160)	<0.001
Enfeksiyon tipi				
Üst solunum yolu enfeksiyonu	179 (52.50)	76 (47.50)	103 (56.90)	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	116 (34.00)	57 (35.50)	59 (32.60)	
Abse	7 (2.10)	2 (1.25)	5 (2.80)	0.056
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (1.20)	4 (2.50)	0 (0.00)	
Diğer	35 (10.20)	21 (13.25)	14 (7.70)	
Ailede benzer hastalık öyküsü	30 (8.80)	14 (8.75)	16 (8.84)	>0.999
Hastane yatışı	139 (40.80)	65 (40.63)	74 (40.89)	>0.999
Düzelme sonrası hastane yatışı	3 (0.88%)	2 (1.25)	1 (0.55)	0.602
Alerjik hastalık				
Ürtiker	89 (26.10)	38 (23.75)	51 (28.18)	0.421
Rinit	55 (16.13)	15 (9.38)	40 (22.10)	0.002
Alerjik astım	48 (14.08)	4 (2.50)	44 (24.31)	<0.001
Atopik dermatit	45 (13.20)	24 (15.00)	21 (11.60)	0.444

Hastaların tanı anındaki Ig düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tanı IgG düzeyi ortancası, SÇGH grubunda 460 mg/dL (min:143, max:615), ÇÇGH grubunda 500 mg/dL (min:148, max:835) olup, ÇÇGH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Benzer şekilde tanı IgM düzeyi, SÇGH grubunda 61 mg/dL (min:5, max:191), ÇÇGH grubunda 70 mg/dL (min:20, max:247) olarak saptanmıştır ($p = 0.006$). Tanı IgA düzeyi, SÇGH grubunda 26 mg/dL (min:7, max:130), ÇÇGH grubunda 34 mg/dL (min:6, max:198) olup, bu immunoglobulin düzeyleri SÇGH grubunda beklendiği gibi anlamlı oranda daha düşüktü ($p<0.001$).

Final Ig düzeyleri kıyaslandığında ise final serum IgG, IgM ve IgA düzeyleri, ÇÇGH grubunda SÇGH grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$, $p=0.029$ ve $p<0.001$). Bununla birlikte tanı IgE düzeyleri ve final IgE düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm bu bulgular Tablo 11’de özetlenmiştir. İmmünglobulinlerin gruplara göre dağılımı Şekil 4’te gösterilmiştir.

Tablo 11: Düzeltme yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların serum immünoglobulin düzeyleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341	SÇGH N = 160	ÇÇGH N = 181	P
Tanı/ Ortanca (min-max)				
IgG (mg/dL)	477 (143 - 835)	460 (143 - 615)	500 (148 - 835)	<0.001
IgM (mg/dL)	66 (5 - 247)	61 (5 - 191)	70 (20 - 247)	0.006
IgA (mg/dL)	27 (6 - 198)	26 (7 - 130)	34 (6 - 198)	<0.001
IgE (IU/mL)	19 (5 - 1570)	18 (5 - 1570)	19 (5 - 1520)	0.062
Final/ Ortanca (min-max)				
IgG (mg/dL)	787 (465 - 1390)	729.5 (465 - 1320)	821 (747 - 1390)	<0.001
IgM (mg/dL)	79 (20 - 250)	77 (28 - 212)	83 (20 - 250)	0.029
IgA (mg/dL)	59 (6 - 226)	47 (9 - 176)	82 (6 - 226)	<0.001
IgE (IU/mL)	23 (5 - 3940)	21 (5 - 3940)	26 (5 - 2600)	0.277



Düzleme yaş gruplarına göre tanı ve final IgG, IgM ve IgA değerleri grafikte gösterilmiştir.
 (a) hastaların tanı anı serum IgG, (b) final IgG, (c) tanı anı IgM,
 (d) final IgM, (e) tanı IgA, (f) final IgA değerlerini göstermektedir.

Şekil 4: Serum immünglobulin düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Aşı yanıtı değerlendirilen hastaların %78,2'sinde (n=267) anti Hbs, %39,88'inde (n=136) anti tetanoz ve %25,21'inde (n=86) anti pnömokok antikor yanıtı bakılabildi.

SÇGH grubunda aşı yanıtı %83,8 (n=134) oranında normal bulunurken, ÇÇGH grubunda bu oran %63,5 (n=115) olarak saptanmıştır. SÇGH grubunda tanı anında anti-HBs ve diğer aşı yanıtlarının yeterliliği anlamlı derecede yüksek olup, aşı yanıtlarındaki geçici yetersizliğin geç düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p<0.001).

İzohemaglutinin testi, tetanoz antikor yanıtları ile, pnömokok antikor yanıtı ve akım sitometri bulguları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Tüm bu veriler Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: Düzelme yaşına göre yapılan gruplandırmada hastaların spesifik antikor yanıtları ve immünolojik testleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	SÇGH N = 160 n (%)	ÇÇGH N = 181 n (%)	p
İzohemaglutinin titresi (n=323)				
Normal	299 (92.57)	134 (90.54)	165 (94.29)	0.286
Düşük	24 (7.43)	14 (9.46)	10 (5.71)	
Tüm spesifik antikor yanıtı (n=341)				
Normal	249 (73.02)	134 (83.75)	115 (63.54)	<0.001
Düşük	92 (26.98)	26 (16.25)	66 (36.46)	
Tetanoz antikor yanıtı (n=136)				
Normal	71 (46.10)	34 (55.74)	37 (39.78)	0.151
Düşük	65 (42.21)	21 (34.43)	44 (47.31)	
Pnömokok antikor yanıtı (n=86)				
Normal	62 (56.88)	31 (65.96)	31 (50.00)	0.222
Düşük	24 (22.02)	9 (19.15)	15 (24.19)	
Anti-HBs titre (n=267)				
Normal	222 (83.15)	126 (94.74)	96 (71.64)	<0.001
Düşük	45 (16.85)	7 (5.26)	38 (28.36)	
Akım sitometri bulgusu (n=341)				
Normal	268 (78.59)	130 (81.25)	138 (76.24)	0.321
Düşük	73 (21.41)	30 (18.75)	43 (23.76)	

Alerjik hastalık varlığı, SÇGH grubunda %33,1 (n=53), ÇÇGH grubunda ise %60,8 (n=110) oranında saptanmış olup, ÇÇGH grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda alerjik hastalık gözlenmiştir (p<0.001). Bu farkın, ÇÇGH grubunda SÇGH grubuna kıyasla alerjik astımın (%24,3’e karşı %2,5) ve alerjik rinitin (%22,1’e karşı %9,4) daha yüksek oranda görülmesinden kaynaklandığı belirlenmiştir (p<0.001, p<0.002).

Gruplar arasında prick testi uygulanma oranı, atopik dermatit, ürtiker ve eozinofili açısından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Hastaların alerjik özellikleri Tablo 13’te özetlenmiştir.

Tablo 13: Düzeltme yaşına göre yapılan gruplandırılmada hastaların alerjik özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar	SÇGH	ÇÇGH	p
	N = 341 n (%)	N = 160 n (%)	N = 181 n (%)	
Pozitif prick testi (n=237)	53 (22.36)	20 (19.05)	33 (25.00)	0.350
Alerjik hastalık (n=341)	163 (47.80)	53 (33.12)	110 (60.77)	<0.001
Alerjik astım (n=341)	48 (14.08)	4 (2.50)	44 (24.31)	<0.001
Alerjik rinit (n=341)	55 (16.13)	15 (9.38)	40 (22.10)	0.002
Atopik dermatit (n=341)	45 (13.20)	24 (15.00)	21 (11.60)	0.444
Ürtiker (n=341)	89 (26.10)	38 (23.75)	51 (28.18)	0.421
Eozinofili (n=341)	105 (30.79)	55 (34.38)	50 (27.62)	0.219

Antibiyotik profilaksisi süresi ÇÇGH grubunda ortanca 12 ay (min:3, maks:60), IVIG verilme süresi ise ortanca 12 ay (min:3, maks:48) olup, her iki tedavi süresinin de SÇGH grubuna kıyasla anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (p=0.006, p=0.009). Ancak, antibiyotik profilaksisi ve IVIG tedavisi uygulanma oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Tüm bu veriler Tablo 14’te detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 14: Düzeltme yaşına göre yapılan gruplandırılmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar	SÇGH	ÇÇGH	p
	N = 341 n (%)	N = 160 n (%)	N = 181 n (%)	
Antibiyotik profilaksisi alan hastalar	193(56.60)	84(52.50)	109(60.22)	0.185
Antibiyotik profilaksi süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	9 (2 - 60)	6 (2 - 48)	12 (3 - 60)	0.006
IVIG alan hastalar	39(11.44)	18(11.25)	21(11.60)	>0.999
IVIG süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	12 (2 - 48)	6 (2 - 30)	12 (3 - 48)	0.009

4.3. Lenfosit Alt Grup Analizi Sonuçlarına Göre Gruplandırma Verileri

Çalışmaya dahil edilen 341 hastanın 268’inde (%78,6) başlangıçta lenfosit alt grup analizleri normal bulunmuş olup bu hastalar “normal” grup olarak tanımlandı. Geriye kalan 73 hastada (%21,4) ise tanı anında lenfosit alt grup analizlerinde düşüklükler saptanmış

olup bu grup “düşük” olarak adlandırıldı ve takip sürecinde bu düşüklüklerin tamamı normale dönmüştür.

Lenfosit alt grup analizleri baştan itibaren normal olan grupta güncel yaş ortanca 84 ay olup, düşük grupta ise ortanca 101 ay olarak belirlenmiş ve akım sitometrik analizleri takipte düzelen hastaların anlamlı olarak daha büyük yaşta olduğu görülmüştür ($p = 0.026$)

Takip süresi lenfosit alt grup analizleri normal olan grupta ortanca 36 ay (min:12, maks:216), düşük grupta ortanca ise 53 ay (min:12, maks:144) olup düşük olan grupta takip süresi daha yüksekti ($p<0.001$).

Lenfosit alt grup analizleri normal olan grupta hastane yatışı %35,08 oranında ($n=94$), düşük grupta ise %61,64 oranında ($n=45$) görülmüş olup, düşük grupta hastane yatış oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Cinsiyet dağılımı, tanı yaşı, düzelme yaşı, tanı ile klinik düzelme arasında geçen süre, başvuru şikayetleri, enfeksiyon başlangıç yaşı, enfeksiyon tipi, ailede benzer hastalık öyküsü ve düzelme sonrası hastane yatışı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm bu veriler Tablo 15’te özetlenmiştir.

Tablo 15: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların demografik özellikler

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Lenfosit Alt Grup Analizleri		p
		Normal N = 268 n (%)	Düşük N = 73 n (%)	
Cinsiyet				
Erkek	217 (63.64)	174 (64.93)	43 (58.90)	0.417
Kız	124 (36.36)	94 (35.07)	30 (41.10)	
Tanı yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	18 (9 - 180)	18.5 (9-180)	17 (9 - 66)	0.217
Güncel yaş (ay)/ Ortanca (min-max)	87 (24 - 288)	84 (24-288)	101 (35-192)	0.026
Düzelme Yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	49 (12 - 192)	48(12 - 192)	52 (14 - 144)	0.631
Tanı ile klinik düzelme arası (ay)/ Ortanca (min-max)	25 (2 - 178)	25 (2 - 178)	25 (2 - 105)	0.861
Takip süresi (ay)/ Ortanca (min-max)	36 (12 - 216)	36 (12 - 216)	53 (12 - 144)	<0.001
Başvuru şikayeti				
Sık hastalanma	277 (81.23)	213 (79.48)	64 (87.67)	
Hırıltı ve öksürük	30 (8.8)	27 (10.08)	3 (4.11)	
Alerji	22 (6.45)	18 (6.72)	4 (5.48)	0.334
Aile öyküsü	6 (1.76)	5 (1.87)	1 (1.37)	
Abse	5 (1.47)	5 (1.87)	0 (0.00)	
Büyüme gelişme geriliği	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (1.37)	
Enfeksiyon başlangıç yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	12 (2 - 160)	12 (2 - 160)	12 (3 - 60)	0.301
Enfeksiyon tipi				
Üst solunum yolu enfeksiyonu	179 (52.50)	142 (52.98)	37 (50.68)	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	116 (34.00)	89 (33.20)	27 (36.99)	
Abse	7 (2.10)	7 (2.60)	0 (0.00)	0.598
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (1.20)	2 (0.75)	2 (2.74)	
Diğer	35 (10.20)	28 (10.47)	7 (9.59)	
Ailede benzer hastalık öyküsü	30 (8.80)	21 (7.84)	9 (12.33)	0.333
Hastane yatışı	139 (40.80)	94 (35.08)	45 (61.64)	<0.001
Düzelme sonrası hastane yatışı	3 (0.88)	3 (1.12)	0 (0.00)	
Alerjik hastalık				
Ürtiker	89 (26.10)	65 (24.25%)	24 (32.88%)	0.181
Rinit	55 (16.13)	40 (14.93%)	15 (20.55%)	0.328
Alerjik astım	48 (14.08)	36 (13.43%)	12 (16.44%)	0.642
Atopik dermatit	45 (13.20)	34 (12.69%)	11 (15.07%)	0.735

Tanı ve final Ig değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm parametreler benzer düzeyde olup immünolojik düzelmenin seyri her iki grupta benzer seyretmiştir. Bu veriler Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların immünglobulin değerleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341	Lenfosit Alt Grup Analizleri		p
		Normal N = 268	Düşük N = 73	
Tanı/ Ortanca(min-max)				
IgG (mg/dL)	477 (143 - 835)	478 (143 - 835)	452 (167 - 732)	0.164
IgM (mg/dL)	66 (5 - 247)	65 (5 - 247)	70 (21 - 212)	0.249
IgA (mg/dL)	27 (6 - 198)	27 (6 - 198)	26 (7 - 111)	0.843
IgE (IU/mL)	19 (5 - 1570)	19 (5 - 1570)	18 (5 - 1520)	0.359
Final/ Ortanca(min-max)				
IgG (mg/dL)	787 (465 - 1390)	789 (465 - 1390)	774 (606 - 1320)	0.479
IgM (mg/dL)	79 (20 - 250)	79 (20 - 250)	78 (40 - 212)	0.913
IgA (mg/dL)	59 (6 - 226)	59 (6 - 226)	62 (15 - 190)	0.916
IgE (IU/mL)	23 (5 - 3940)	25.5 (5 - 3940)	18 (5 - 2600)	0.205

Lenfosit alt grupları normal olan hastaların %77,2'sinde (n=207) spesifik antikor yanıtı tanı anında normal iken, %22,8'inde (n=61) başlangıçta düşüklük saptanıp takip sürecinde normale dönmüştür. Lenfosit alt gruplarında sonradan düzelme görülen hastalarda ise aşı yanıtı tanı anında normal olanların oranı %57,5 (n=42), takipte düzelme gösterenlerin oranı %42,5 (n=31) olarak bulunmuştur. Başlangıçta normal lenfosit alt grubu olan hastalarda normal aşı yanıtı oranı, düzelme gösteren grupta ise düşük aşı yanıtı oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,001). Bu bulgu, ÇÇGH olgularında tanı anında hem lenfosit alt gruplarında hem de aşı yanıtlarında bozukluk olabileceğini göstermektedir.

İzohemaglutinin test sonuçları, tetanoz ve pnömokok antikor yanıtları yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Bu veriler Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların spesifik antikor yanıtları

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Lenfosit Alt Grup Analizleri		p
		Normal N = 268 n (%)	Düşük N = 73 n (%)	
Tüm spesifik antikor yanıtı (n=341)				
Normal	249 (73.02)	207 (77.24)	42 (57.53)	0.001
Düşük	92 (26.98)	61 (22.76)	31 (42.47)	
İzohemaglutinin titresi (n=323)				
Normal	299 (92.57)	237 (92.58)	62 (92.54)	>0.999
Düşük	24 (7.43)	19 (7.42)	5 (7.46)	
Tetanoz antikor yanıtı (n=136)				
Normal	71 (46.10)	49 (44.95)	22 (48.89)	0.499
Düşük	65 (42.21)	45 (41.28)	20 (44.44)	
Pnömonokok antikor yanıtı (n=86)				
Normal	62 (56.88)	45 (57.69)	17 (54.84)	0.828
Düşük	24 (22.02)	16 (20.51)	8 (25.81)	
Anti-HBs titre (n=267)				
Normal	222 (83.15)	168 (86.15)	54 (75.00)	0.048
Düşük	45 (16.85)	27 (13.85)	18 (25.00)	

Pozitif prick testi oranları, alerjik hastalıklar, alerjik astım sıklığı, alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Eozinofili açısından değerlendirildiğinde, normal akım sitometri bulgusu olan hastaların %27,99'unda ($n=75$) eozinofili saptanırken, düşük grupta bu oran %41,1'e ($n=30$) ulaşmış olup, düşük olan grupta eozinofili sıklığı daha yüksekti ($p=0.045$). Tüm bu veriler Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların alerjik özellikleri

Özellikler	Tüm	Lenfosit Alt Grup Analizleri		p
	Hastalar N = 341 n (%)	Normal N = 268 n (%)	Düşük N = 73 n (%)	
Pozitif prick testi (n=237)	53 (22.36)	39 (22.29)	14 (22.58)	>0.999
Alerjik hastalık (n=341)	163 (47.80)	129 (48.13)	34 (46.58)	0.917
Alerjik astım (n=341)	48 (14.08)	36 (13.43)	12 (16.44)	0.642
Alerjik rinit (n=341)	55 (16.13)	40 (14.93)	15 (20.55)	0.328
Atopik dermatit (n=341)	45 (13.20)	34 (12.69)	11 (15.07)	0.735
Ürtiker (n=341)	89 (26.10)	65 (24.25)	24 (32.88)	0.181
Eozinofili (n=341)	105 (30.79)	75 (27.99)	30 (41.10)	0.045

Gruplar antibiyotik profilaksisi kullanımı açısından incelendiğinde; profilaksi uygulanan hasta oranı normal olan grupta %51,1 iken (n=137), düşük grupta %76,7 olarak (n=56) saptanmış olup, profilaksi uygulanma oranı lenfosit alt grupları takipte düşük grupta, normal gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.001).

Profilaksi süresi açısından değerlendirildiğinde, normal akım sitometrisi olan hastalarda ortalama 6 ay (min:2, max:48) iken, düşük grupta ortalama 12 ay (min:3, max:60) olarak hesaplanmış olup profilaksi süresi düşük olan grupta daha uzun olduğu gösterilmiştir (p<0.001).

IVIg tedavisi uygulanma oranı, akım sitometrisi normal olan hastalarda %6,7 (n=18) iken, düşük grupta bu oran %28,8 (n=21) olup, IVIG tedavisi düşük olan grupta anlamlı olarak daha sık uygulanmıştır (p<0.001).

IVIg süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.700). Tüm bu veriler Tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19: Lenfosit alt grubu analizi sonuçlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Lenfosit Alt Grup Analizleri		p
		Normal N = 268 n (%)	Düşük N = 73 n (%)	
		Antibiyotik profilaksisi alan hastalar	193 (56.60)	
Antibiyotik profilaksi süresi (ay)/ Ortanca (min- max)	9 (2 - 60)	6 (2 - 48)	12 (3 - 60)	<0.001
IVIG alan hastalar	39 (11.44)	18 (6.72)	21 (28.77)	<0.001
IVIG süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	12 (2 - 48)	10.5 (2 - 39)	12 (3 - 48)	0.700

4.4. Spesifik Antikor Yanıtlarına Göre Gruplandırma Verileri

Çalışmaya dahil edilen 341 hastanın 249’unda (%73) başlangıçta spesifik antikor yanıtları normal olup bu grup “normal”, 92’sinde (%27) ise başlangıçta bu yanıtların düşük olduğu için “düşük” olarak tanımlandı ve takipte bu düşük spesifik antikor yanıtları tamamen düzeldi.

Düzelme yaşı açısından değerlendirildiğinde, normal grupta medyan 45 ay (min:12, max:192), düşük grupta ise medyan 61,5 ay (min:14, max:192) olup spesifik antikor yanıtı düşük olan grupta immünglobulin düzeyleri daha ileri yaşlarda düzeldiği görüldü ($p<0,001$).

Tanı ile klinik düzelme arası geçen süre açısından değerlendirildiğinde normal grupta ortalama 21,5 ay (min:2, max:92) iken, düşük grupta ortalama 39 ay (min:2, max:178) olarak saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, klinik düzelme süresi spesifik antikor yanıtı düşük olan grupta daha uzundu ($p<0.001$).

Başvuru şikayetleri açısından en sık gözlenen bulgu her iki grupta da “sık hastalanma” olmakla birlikte, normal grupta sık hastalanma oranı %83,13 ($n=207$), hırıltı/öksürük %5,63 ($n=14$) iken; düşük grupta sık hastalanma oranı %76,09 ($n=70$), hırıltı/öksürük %17,39 ($n=16$) idi ve hırıltı/öksürük şikayetleri düşük grupta daha sık olduğu görüldü ($p=0,005$).

Enfeksiyon başlangıç yaşı, normal ve düşük grupta ortanca 12 ay olup her iki grupta da ortanca değer aynı olmasına rağmen, dağılım aralıkları dikkate alındığında normal grupta çeyrekler arası dağılım 8-18 ay iken, düşük grupta 9-24 ay olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, düşük grupta enfeksiyonların daha ileri yaşta başladığı görülmüştür ($p=0,007$).

Hastane yatış durumu açısından gruplar karşılaştırıldığında normal grupta hastaların %34,54'ünde ($n=86$), düşük grupta ise %57,6'sında ($n=53$) yatış öyküsü mevcut olup, hastane yatışı düşük grupta daha sık gözlenmiştir ($p<0.001$).

Takip süresi açısından değerlendirildiğinde ise düşük grupta bu süre normal gruptaki hastalara kıyasla anlamlı derecede daha uzundur ($p<0.001$).

Cinsiyet, tanı yaşı, enfeksiyon tipleri, ailede benzer hastalık öyküsü ve düzelme sonrası hastane yatışı oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$). Tüm bu veriler Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruptaırdırmda hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Spesifik Antikor Yanıtı		p
		Normal N = 249 n (%)	Düşük N = 92 n (%)	
Cinsiyet				
Erkek	217 (63.64)	162 (65.06)	55 (59.78)	0.440
Kız	124 (36.36)	87 (34.94)	37 (40.22)	
Tanı yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	18 (9 - 180)	18 (9 - 180)	21 (9 - 105)	0.205
Güncel yaş (ay)/ Ortanca (min-max)	87 (24 - 288)	81 (24-198)	112.5 (35-288)	<0.001
Düzelme yaşı/ Ortanca (min-max)	49 (12 - 192)	45 (12-192)	61.5 (14 -192)	<0.001
Tanı ile klinik düzelme arası (ay)/ Ortanca (min-max)	25 (2 - 178)	21.5 (2-92)	39 (2 - 178)	<0.001
Takip süresi (ay)/ Ortanca (min-max)	36 (12 - 216)	32 (12-132)	54.5 (12 - 216)	<0.001
Başvuru şikayeti				
Sık hastalanma	277 (81.23)	207 (83.13)	70 (76.09)	
Hırıltı ve öksürük	30 (8.8)	14 (5.63)	16 (17.39)	
Alerji	22 (6.45)	19 (7.63)	3 (3.26)	0.005
Aile öyküsü	6 (1.76)	4 (1.61)	2 (2.17)	
Abse	5 (1.47)	5 (2.01)	0 (0.00)	
Büyüme gelişme geriliği	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (1.09)	
Enfeksiyon başlangıç yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	12 (2 - 160)	12 (2 - 160)	12 (3 - 96)	0.007
Enfeksiyon tipi				
Üst solunum yolu enfeksiyonu	179 (52.50)	131 (52.60)	48 (52.17)	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	116 (34.00)	80 (32.10)	36 (39.13)	
Abse	7 (2.10)	7 (2.80)	0 (0.00)	0.725
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (1.20)	3 (1.20)	1 (1.09)	
Diğer	35 (10.20)	28 (11.30)	7 (7.61)	
Ailede benzer hastalık öyküsü	30 (8.80)	23 (9.24)	7 (7.61)	0.798
Hastane yatışı	139 (40.80)	86 (34.54)	53 (57.61)	<0.001
Düzelme sonrası hastane yatışı	3 (0.88)	1 (0.40)	2 (2.17)	0.178
Alerjik hastalık				
Ürtiker	89 (26.10)	60(24.10%)	29 (31.52%)	0.212
Rinit	55 (16.13)	31(12.45%)	24 (26.09%)	0.004
Alerjik astım	48 (14.08)	33(13.25%)	15 (16.30%)	0.587
Atopik dermatit	45 (13.20)	33(13.25%)	12 (13.04%)	>0.999

Gruplar arasında tanı anında ve takip sonundaki Ig düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tanı IgG, IgM, IgA, IgE, final IgG ve IgE düzeyleri açısından normal ve düşük gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 21’de p değerleri özetlenmiştir.)

Final IgM düzeyi normal grupta daha yüksek bulunmuş olup final IgA düzeyi ise düşük grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p=0.019). Tüm bu veriler Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Spesifik antikor yanıtına göre yapılan gruplandırmada hastaların immuglobulin değerleri

Özellikler	Tüm	Spesifik Antikor Yanıtı		p
	Hastalar N = 341	Normal N = 249	Düşük N = 92	
Tanı/ Ortanca (min-max)				
IgG (mg/dL)	477 (143 - 835)	482 (143 - 835)	472 (148 - 693)	0.760
IgM (mg/dL)	66 (5 - 247)	68.5 (5 - 247)	63.5 (23 - 191)	0.253
IgA (mg/dL)	27 (6 - 198)	27 (6 - 198)	28 (7 - 111)	0.415
IgE (IU/mL)	19 (5 - 1570)	19 (5 - 1570)	18 (5 - 1520)	0.598
Final/ Ortanca (min-max)				
IgG (mg/dL)	787 (465 - 1390)	782 (465 - 1390)	799.5 (606 - 1240)	0.256
IgM (mg/dL)	79 (20 - 250)	82 (20 - 250)	74.5 (29 - 186)	0.014
IgA (mg/dL)	59 (6 - 226)	56 (6 - 226)	71 (9 - 190)	0.019
IgE (IU/mL)	23 (5 - 3940)	25 (5 - 3940)	20 (5 - 2600)	0.292

Akım sitometri bulguları incelendiğinde, antikor yanıtları normal grupta %83,13 oranında (n=207) akımsitometrik değerler normal saptanmışken, düşük grupta bu oran %66,30’dur (n=61). Lenfosit alt grup analizlerinde başlangıçta düşüklük olan bireylerin hepsinde akım sitometrik analizler izlemde normale döndüğü gözlenmiş olup akım sitometri bulgularındaki bu düzelme, başlangıç aşısı yanıtlarında düşüklük saptanıp izlemde normale dönen grupta daha sık gözlendi (p=0.001). Bu bulgular hem akım sitometri bulgularının hem de aşısı yanıtlarının birbirleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

İzohemaglutinin testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0.674). Tüm bu veriler Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların laboratuvar tetkikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Spesifik Antikor Yanıtı		p
		Normal N = 249 n (%)	Düşük N = 92 n (%)	
İzohemaglutinin titresi (n=323)				
Normal	299 (92.57)	218 (93.16)	81 (91.01)	0.674
Düşük	24 (7.43)	16 (6.84)	8 (8.99)	
Tetanoz antikor yanıtı (n=136)				
Normal	71 (46.10)	56 (76.71)	15 (18.52)	<0.001
Düşük	65 (42.21)	6 (8.22)	59 (72.84)	
Pnömonokok antikor yanıtı (n=86)				
Normal	62 (56.88)	37 (78.72)	25 (40.32)	<0.001
Düşük	24 (22.02)	1 (2.13)	23 (37.10)	
Anti-HBs titre (n=267)				
Normal	222 (83.15)	175 (99.43)	47 (51.65)	<0.001
Düşük	45 (16.85)	1 (0.57)	44 (48.35)	
Akım sitometri bulgusu (n=341)				
Normal	268 (78.59)	207 (83.13)	61 (66.30)	0.001
Düşük	73 (21.41)	42 (16.87)	31 (33.70)	

Alerjik rinit, antikor yanıtı düşük olan grupta 24 hastada (%26,1) normal grupta ise 31 hastada (%12,5) gözlenmiş olup düşük olan grupta daha yüksek oranda izlenmiştir (p=0.004). Buna karşılık genel alerjik hastalık, alerjik astım, atopik dermatit, ürtiker ve eozinofili gibi diğer durumlar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Bu veriler Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların allerjik özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Spesifik Antikor Yanıtı		p
		Normal N = 249 n (%)	Düşük N = 92 n (%)	
Pozitif prick testi (n=237)	53 (22.36)	31 (20.00)	22 (26.83)	0.300
Alerjik hastalık (n=341)	163 (47.80)	119 (47.79)	44 (47.83)	>0.999
Alerjik astım (n=341)	48 (14.08)	33 (13.25)	15 (16.30)	0.587
Alerjik rinit (n=341)	55 (16.13)	31 (12.45)	24 (26.09)	0.004
Atopik dermatit (n=341)	45 (13.20)	33 (13.25)	12 (13.04)	>0.999
Ürtiker (n=341)	89 (26.10)	60 (24.10)	29 (31.52)	0.212
Eozinofili (n=341)	105 (30.79)	76 (30.52)	29 (31.52)	0.964

Profilaksi süresi açısından incelendiğinde ortanca değerleri spesifik antikor yanıtları normal grupta 6 ay (min:2, max:48) iken düşük grupta 12 ay (min:3, max:60) olarak bulunmuş ve düşük gruptaki hastalara daha uzun süre profilaksi uygulandığı saptanmıştır (p<0.001).

Profilaksi uygulanma durumu, IVIG tedavisi verilme durumu ve süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05). Bu veriler Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Spesifik antikor yanıtlarına göre yapılan gruplandırmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Spesifik Antikor Yanıtı		p
		Normal N = 249 n (%)	Düşük N = 92 n (%)	
		Antibiyotik profilaksisi alan hastalar	193 (56.60)	
Antibiyotik profilaksi süresi (ay)/ Ortanca (min-max)	9 (2 - 60)	6 (2 - 48)	12 (3 - 60)	<0.001
IVIG alan hastalar	39 (11.44)	24 (9.64)	15 (16.30)	0.127
IVIG süresi (ay)/ Ortanca (min-max)	12 (2 - 48)	6 (2 - 48)	12 (6 - 36)	0.059

4.5. Klinik Başvuru Şikayetlerine Göre Gruplandırma Verileri

Hastalar klinik başvuru şikayetlerine göre enfeksiyon, alerji ve aile öyküsü grubu olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır ve 313 hastanın (%91,7) enfeksiyon şikayeti ile başvurduğu saptanmıştır (Tablo 25).

Tanı yaşı açısından gruplar incelendiğinde enfeksiyon grubunda ortanca 20 ay (min:9, max:180), alerji grubunda ise 12 ay (min:9, max:51), aile öyküsü grubunda 20 ay (min:9, max:101) olup tanı yaşı alerji grubunda daha erken olduğu görülmüştür (p = 0.002).

Hastane yatış durumu değerlendirildiğinde, enfeksiyon grubunda hastaların %43,5'ünde (n=136), aile öyküsü grubunda %33,3'ünde (n=2) ve alerji grubunda yalnızca %4,6'sında (n=1) yatış öyküsü saptanmıştır. Hastane yatış oranı enfeksiyon grubunda en yüksek, alerji grubunda ise en düşük düzeyde bulunmuştur (p=0.001).

Takip süresi açısından gruplar incelendiğinde enfeksiyon grubunda ortalama takip süresi 36 ay iken, alerji grubunda 54 ay ve aile öyküsü grubunda 66 ay olarak bulundu. Bu sonuçlar, aile öyküsü grubundaki hastaların enfeksiyon ve alerji grubuna kıyasla daha uzun süre takip edildiğini göstermektedir (p=0.032).

Cinsiyet, güncel yaş, düzelme yaşı, tanı ile klinik düzelme arasında geçen süre, enfeksiyon başlangıç yaşı, düzelme sonrası hastane yatışı ve takip süreleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05). Tüm bu veriler Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Enfeksiyon N = 313 n (%)	Alerji N = 22 n (%)	Aile Öyküsü N = 6 n (%)	P
Cinsiyet					
Erkek	217 (63.64)	203 (64.90)	10 (45.50)	4 (66.70)	0.186
Kız	124 (36.36)	110 (35.10)	12 (54.50)	2 (33.30)	
Tanı yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	18 (9 - 180)	20 (9-180)	12 (9-51)	20 (9-101)	0.002
Güncel yaş (ay)/ Ortanca (min-max)	87 (24 -288)	87 (24-288)	85(32-204)	98(64-126)	0.829
Düzelme yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	49 (12 -192)	50 (12-192)	42(18-192)	40(26 - 63)	0.271
Tanı ile klinik düzelme arası (ay)/ Ortanca (min-max)	25 (2 - 178)	22 (2 - 105)	23(8- 178)	18 (4 - 77)	0.442
Takip süresi (ay)/ Ortanca (min-max)	36 (12-216)	36 (12-216)	54(12-132)	66(36 -96)	0.032
Başvuru şikayeti					
Sık hastalanma	277 (81.23)	277 (88.24)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Hırıltı ve öksürük	30 (8.8)	30 (9.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Alerji	22 (6.45)	0 (0.00)	22(100.00)	0 (0.00)	<0.001
Aile öyküsü	6 (1.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (100.00)	
Abse	5 (1.47)	5 (1.73)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Büyüme gelişme geriliği	1 (0.29)	1 (0.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Enfeksiyon başlangıç yaşı (ay)/ Ortanca (min-max)	12 (2 - 160)	12 (2 - 160)	10 (6 - 48)	14 (3 - 18)	0.177
Enfeksiyon tipi					
Üst solunum yolu enfeksiyonu	179 (52.50)	177 (56.50)	0 (0.00)	2 (33.33)	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	116 (34.00)	115 (36.70)	0 (0.00)	1 (16.70)	
Abse	7 (2.10)	7 (2.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	<0.001
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (1.20)	4 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Diğer	35 (10.20)	10 (3.20)	22(100.00)	3 (50.00)	
Ailede benzer hastalık öyküsü	30 (8.80)	24 (7.70)	0 (0.00)	6 (100.00)	<0.001
Hastane yatışı	139 (40.80)	136 (43.50)	1 (4.55)	2 (33.30)	0.001
Düzelme sonrası hastane yatışı	3 (0.88)	3 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.873
Alerjik Hastalık					
Ürtiker	89 (26.10)	66 (21.10)	20 (90.91)	3 (50.00)	<0.001
Rinit	55 (16.13)	49 (15.70)	5 (22.73)	1 (16.70)	0.683
Alerjik astım	48 (14.08)	46 (14.70)	1 (4.55)	1 (16.70)	0.410
Atopik dermatit	45 (13.20)	29 (9.30)	15 (68.18)	1 (16.70)	<0.001

Tanı immuglobulin düzeyleri incelendiğinde, enfeksiyon grubunda ortanca tanı anındaki serum IgM düzeyi alerji ve aile öyküsü grubundan daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). Tanı IgA düzeyi ise alerji grubunda belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüştür (p=0.009).

Tanı IgG, IgE ve final Ig düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. (p>0,05). Tüm bu veriler Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların immunglobulin değerleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341	Enfeksiyon N = 313	Alerji N = 22	Aile Öyküsü N = 6	P
Tanı/ Ortanca (min-max)					
IgG (mg/dL)	477 (143 - 835)	478 (143 - 835)	447 (271 - 580)	427 (167 - 593)	0.109
IgM (mg/dL)	66 (5 - 247)	69 (5 - 247)	49 (20 - 92)	59 (21 - 79)	0.001
IgA (mg/dL)	27 (6 - 198)	28 (6 - 198)	21 (7 - 54)	30 (11 - 54)	0.009
IgE (IU/mL)	19 (5 - 1570)	19 (5 - 1570)	25 (9 - 1090)	18 (17 - 57)	0.356
Final/ Ortanca (min-max)					
IgG (mg/dL)	787 (465-1390)	787 (465 -1390)	796 (614-1320)	766 (707-908)	0.951
IgM (mg/dL)	79 (20 - 250)	79 (20 - 250)	82 (40 - 202)	72 (41 - 80)	0.400
IgA (mg/dL)	59 (6 - 226)	60 (6 - 226)	51 (9 - 153)	43 (16 - 62)	0.117
IgE (IU/mL)	23 (5 - 3940)	23 (5 - 3940)	34 (16 - 2430)	18 (17 - 574)	0.622

İzohemaglutinin titresi, aşı yanıtı, tetanoz antikor yanıtı, pnömokok antikor yanıtı, anti-HBs titreleri ve akım sitometri bulguları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Tüm bu veriler Tablo 27’de özetlenmiştir.

Tablo 27: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların spesifik antikor yanıtları ve immunolojik testleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Enfeksiyon N = 313 n (%)	Alerji N = 22 n (%)	Aile Öyküsü N = 6 n (%)	P
İzohemaglutinin titresi (n=323)					
Normal	299 (92.57)	277 (92.60)	17(94.44)	5 (83.30)	0.658
Düşük	24 (7.43)	22 (7.40)	1 (5.56)	1 (16.70)	
Tüm spesifik antikor yanıtı (n=341)					
Normal	249 (73.02)	226 (72.20)	19(86.36)	4 (66.67)	0.330
Düşük	92 (26.98)	87 (27.80)	3 (13.64)	2 (33.33)	
Tetanoz antikor yanıtı (n=136)					
Normal	71 (46.10)	59 (42.80)	8 (72.73)	4 (80.00)	0.155
Düşük	65 (42.21)	61 (44.20)	3 (27.27)	1 (20.00)	
Pnömonokok antikor yanıtı (n=86)					
Normal	62 (56.88)	53 (55.20)	7 (77.78)	2 (50.00)	0.774
Düşük	24 (22.02)	22 (22.90)	1 (11.11)	1 (25.00)	
Anti-HBs titresi (n=267)					
Normal	222 (83.15)	196(82.00)	21(95.45)	5 (83.33)	0.273
Düşük	45 (16.85)	43 (18.00)	1 (4.55)	1 (16.77)	
Akım sitometri bulgusu (n=341)					
Normal	268 (78.59)	251(80.20)	19(86.40)	6 (100.00)	0.378
Düşük	73 (21.41)	62 (19.80)	3 (13.60)	0 (0.00)	

Alerji subgrupunda istatistiksel olarak yüksek oranlarda alerji saptanmıştır ancak bu gruptaki hasta sayısı kısıtlı olduğu için bu bulgu anlamlı kabul edilmemiştir. Grupların alerjik bulguları ve test sonuçları Tablo 28’de özetlenmiştir

Tablo 28: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruplandırmada hastaların alerjik özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Enfeksiyon N = 313 n (%)	Alerji N = 22 n (%)	Aile Öyküsü N = 6 n (%)	P
Pozitif prick testi (n=237)	53 (22.36)	39 (16.50)	13 (59.09)	1 (20.00)	<0.001
Alerjik hastalık (n=341)	163 (47.80)	140 (44.70)	21 (95.45)	2 (33.30)	<0.001
Alerjik astım (n=341)	48 (14.08)	46 (14.70)	1 (4.55)	1 (16.70)	0.410
Alerjik rinit (n=341)	55 (16.13)	49 (15.70)	5 (22.73)	1 (16.70)	0.683
Atopik dermatit (n=341)	45 (13.20)	29 (9.30)	15 (68.18)	1 (16.70)	<0.001
Ürtiker (n=341)	89 (26.10)	66 (21.10)	20 (90.91)	3 (50.00)	<0.001
Eozinofili (n=341)	105 (30.79)	92 (29.40)	10 (45.45)	3 (50.00)	0.170

Gruplar antibiyotik profilaksisi uygulanma durumu açısından karşılaştırıldığında %83,30 (n=5) ile en yüksek aile öyküsü grubunda, en düşük ise %4,6 (n=1) ile alerji grubunda antibiyotik profilaksisi uygulandığı görülmüştür (p<0.001).

Gruplar arasında profilaksi süresi, IVIG verilme oranı ve süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Tüm bu veriler Tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 29: Klinik başvuru şikayetlerine göre yapılan gruptandırmada hastaların tedavi ve profilaksi özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar N = 341 n (%)	Enfeksiyon N = 313 n (%)	Alerji N = 22 n (%)	Aile Öyküsü N = 6 n (%)	P
Antibiyotik profilaksisi alan hastalar	193 (56.60)	187(59.70)	1(4.55)	5 (83.30)	<0.001
Antibiyotik profilaksi süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	9 (2 - 60)	9 (2 - 60)	6(6 - 6)	12(6 - 12)	0.760
IVIG alan hastalar	39 (11.44)	38 (12.10)	0(0.00)	1 (16.70)	0.206
IVIG süresi (ay)/ Ortanca(min-max)	12 (2 - 48)	12 (2 - 48)	0(0 - 0)	6 (6 - 6)	0.471

5. TARTIŞMA

SÇGH, ilk kez Gitlin ve Janeway (1956) tarafından tanımlanmış olup, Ig düzeylerindeki fizyolojik düşüşün beklenenden uzun sürmesi ile karakterize bir primer immün yetmezlik tablosu olarak kabul edilmektedir. Patogeneizde maternal antikorların immün sistem maturasyonunu geciktirici etkileri (Fudenberg 1964; Nathenson ve ark. 1971) ve kalıcı immün yetmezliklerin olası öncül tablosu olabileceği görüşü (Soothill 1968) uzun yıllardır tartışılmaktadır.

SÇGH tanımında en çok tartışılan konulardan biri, Ig düzeylerinin normale dönme zamanıdır. Klasik olarak ESID kriterlerinde bu düzelmenin 2–4 yaş arasında gerçekleşmesi beklenmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bu sürecin daha ileri yaşlara kadar uzayabileceğini göstermiştir. İtalyan Primer İmmün Yetmezlik Ağı tarafından yürütülen prospektif çalışmasında olguların %71’inde Ig düzeylerinin ilk 24 ayda, %10’unda 24–36 ay arasında, ancak %19’unda 4 yaş sonrasında normale döndüğü bildirilmiştir (Moschese ve ark. 2008). Benzer şekilde, Ameratunga ve ark. (2019) olguların %63’ünde Ig normalleşmesinin 4 yaş sonrasında gerçekleştiğini, hatta bazı olgularda erişkin yaşlara kadar uzayabildiğini rapor etmiştir.

Ülkemizden bildirilen çalışmalar da bu bulgularla uyumludur. Kütükçüler ve Gülez (2009), Ig düzeyleri 4 yaş sonrasında da normale dönmeyen ancak kalıcı immün yetmezlik kriterlerini karşılamayan olguları sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi (UCH) olarak tanımlamış ve bu grubun uzun dönem takibinde bir kısmının normale döndüğünü, bir kısmının ise tanısız kaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada düzelmenin 5 yaş civarında gerçekleştiği, bazı olgularda ise 7–8 yaşa kadar uzadığı rapor edilmiştir. Eroğlu ve ark. (2018) serisinde ise SÇGH tanılı olguların %35’inde düzelme 4 yaş sonrasında gerçekleşmiştir.

Önceki serimizde (Keleş ve ark. 2010) 374 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş, Ig düzeylerinde normalleşme gözlenen hastaların oranı %22,5 (n=71) olarak rapor edilmiştir. Bu grup SÇGH olarak sınıflandırılmıştır. Buna karşılık, olguların %77,5’inde Ig düzeyleri 4 yaş sonrasında da düşük seyretmiş, ancak kalıcı immün yetmezlik kriterlerini karşılamadıkları için bu çocuklar UCH kategorisine dahil edilmiştir. Ayrıca söz konusu çalışmamızda SÇGH grubundaki olguların yaklaşık %55’inde Ig düzeylerinin 48 aydan sonra normale döndüğü gösterilmiştir.

Güncel serimizde (n=341) benzer olarak, Ig düzeyleri olguların %46,9’unda 48 ay ve öncesinde, %53,1’inde ise 48 aydan sonra normale dönmüştür. ÇÇGH olarak tanımlanan bu grubun ortanca düzelme yaşı 72 ay (49–192 ay) olup, bu sonuç hem Ameratunga ve ark. (2019) hem de Kütükçüler ve Gülez (2009) serileriyle büyük ölçüde uyumludur. Bu sonuçlar, hem önceki serimiz (Keleş ve ark. 2010) hem de Kütükçüler ve Gülez (2009), Sütçü ve ark. (2015) ve Eroğlu ve ark. (2018) çalışmalarının verileriyle büyük ölçüde uyumludur. Özellikle düzelmenin yarıdan fazlasında 4 yaş sonrasında gerçekleşmiş olması, immünolojik düzelmenin klasik tanımlardan daha geç olabileceğini güçlü biçimde desteklemektedir. Dolayısıyla, hem ulusal hem de uluslararası veriler ışığında, SÇGH’nin klinik spektrumunda önemli bir oranda “gecikmiş immünolojik düzelme” olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, “süt çocukluğu” kavramının hastalığın doğal seyrini tanımlamada yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, Ig düzeylerindeki düzelmenin sıklıkla 48 ay sonrasına uzayarak normale döndüğü bu olgular için **“Çocukluk Çağının Geçici Hipogamaglobulinemisi (ÇÇGH)”** tanımının kullanılmasının, hem klinik seyri daha doğru yansıtacağı hem de prognozun ailelere aktarımında daha gerçekçi bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

Ig izotiplerine bakıldığında, önceki çalışmalar ve mevcut verilerimiz paralellik göstermektedir. Önceki serimizde (Keleş ve ark. 2010) SÇGH grubunda izole IgG düşüklüğü %61,8, çoklu düşüklükler ise daha az oranda görülürken; UCH grubunda IgA (%46,9) ve IgM (%41,9) düşüklükleri belirgin olarak öne çıkmıştır. Mevcut serimizde de geç düzelme gösteren grupta IgA (%43,1) ve IgM (%37,6) düşüklükleri daha sık izlenmiştir. Sütçü ve ark. (2015) benzer şekilde IgA ve IgM düşüklüklerinin özellikle geç düzelme grubunda daha sık görüldüğünü ve düşük IgA düzeyinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Kocacık ve ark. (2015) düşük başlangıç IgG düzeylerinin ağır klinik seyir ve IVIG gereksinimiyle ilişkili olduğunu, Kılıç ve ark. (2000) ise çeşitli izotip kombinasyonlarında düşüklükler bulunduğunu rapor etmiştir. Bizim çok değişkenli analizlerimizde de düşük IgG ve IgA düzeyleri geç düzelme için bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır.

SÇGH tanımında temel bulgunun IgG düzeyinde düşüklük olduğu, buna sıklıkla IgA ve/veya IgM düzeylerindeki azalmaların da eşlik edebileceği bildirilmektedir. Sütçü ve ark. (2015) çalışmasında IgA ve IgM düşüklüklerinin özellikle geç düzelme grubunda daha sık görüldüğü, düşük IgA düzeyinin ise geç düzelme için bağımsız bir risk faktörü olduğu

belirtilmiştir. Kocacık ve ark. (2015) düşük başlangıç IgG düzeylerinin daha ağır klinik seyir ve IVIG tedavi gereksinimiyle ilişkili olduğunu, Kılıç ve ark. (2000) ise çeşitli Ig izotiplerinde farklı kombinasyonlarda düşüklükler bildirmiştir; ancak bu son çalışmada klinik düzelme açısından alt grup analizi yapılmamıştır.

Önceki çalışmamızda (Keleş ve ark. 2010), SÇGH grubundaki olguların %61,8'inde izole IgG, %22,5'inde IgG+IgA, %14,1'inde IgG+IgM ve %2,8'inde IgG+IgA+IgM düşüklüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada, UCH grubunda ise çoklu Ig düşüklüklerinin daha sık olduğu, özellikle IgA (%46,9) ve IgM (%41,9) düşüklüklerinin belirgin olduğu görülmüştür. Güncel serimizde de benzer bir dağılım gözlenmiştir. Geç düzelme gösteren ÇÇGH grubunda (diğer serimizde UCH olarak sınıflandırılan grup) IgA (%43,1) ve IgM (%37,6) düzeylerinin daha düşük bulunması, 2010 yılındaki çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olup, bu izotip düşüklüklerinin geç düzelme ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Güncel çalışmamızda ilave olarak çok değişkenli regresyon analizinde düşük serum IgA düzeyi geç düzelme için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, Ig düzeylerinin yalnızca rakamsal değerlerle değil, yaşa göre belirlenmiş kategorik eşiklerle değerlendirilmesinin klinik izlem açısından daha doğru bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle, çalışmamız literatürdeki önceki bulgularla uyumludur ve geç düzelmenin öngörülmesinde hem IgG hem de IgA düşüklüklerinin klinik olarak anlamlı belirteçler olabileceğini desteklemektedir.

SÇGH tanımında aşı yanıtlarının normal olması beklenmekle birlikte, bu tanı genellikle retrospektif olarak doğrulanabilmektedir. Dorsey ve ark. (2006) ve Moschese ve ark. (2008), başlangıçta düşük olan tetanoz, pnömokok, Hib ve hepatit B antikor yanıtlarının zamanla normale döndüğünü göstermiştir. Benzer şekilde Karaca ve ark. (2010) düşük aşı yanıtı olan hastalarda geç düzelme eğiliminin daha sık olduğunu bildirmiştir. Kütükçüler ve Gülez (2009) da yetersiz antikor yanıtı olan olguların izlemde spontan olarak düzeldiğini rapor etmiştir.

Çalışmamızda tetanoz, pnömokok ve anti-HBs antikor yanıtları incelendiğinde, başlangıçta düşük spesifik antikor yanıtı oranı tüm hastalarda %26,9 olarak saptandı. Bu oran SÇGH grubunda %16,2 iken, ÇÇGH grubunda %36,5 olduğu görüldü. Geç düzelme gösteren hastalarda normal antikor yanıtı oranı anlamlı şekilde daha düşüktü (%63,9'a karşı %83,8). Tanı anında en sık yetersiz antikor yanıtı tetanoz (%42,1), ardından pnömokok (%22) ve anti-HBs (%16,9) için gözlemlendi. Ancak bu yanıtların tamamı takip

sürecinde normale döndü. Hem literatür hem de kendi verilerimiz, SÇGH'de başlangıçta düşük aşı yanıtlarının olabileceğini ve bu durumun geçici olduğunu, immün sistem olgunlaştıkça bu yanıtların normale döndüğünü göstermektedir.

SÇGH tanımında aşı yanıtları gibi lenfosit alt grup analizlerinin normal olması tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Çipe ve ark. (2011) çalışmalarında hastaların %28'inde switched memory B hücrelerinde düşüklük saptanmış ve bunların %75'inde izlemde düzelme bildirmiştir. Eroğlu ve ark. (2018) ise hastaların %30–35'inde hafıza B hücrelerinde düşüklük gözlemlemiştir; bu hastaların %80'inde zamanla normale dönme, %20'sinde ise kalıcılık saptayarak ilerleyen dönemde immün yetmezlik riski oluşturabileceğini vurgulamıştır. Güncel çalışmamızda hastalarımızın %21,4'ünde başlangıçta lenfosit alt grup analizlerinde anormallik saptanmış, ancak izlem sürecinde tümünde bu bulguların normale döndüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak, güncel çalışmamızda hem başlangıçta düşük saptanan aşı yanıtlarının hem de geçici lenfosit alt grup bozukluklarının zamanla normale döndüğü gösterilmiştir. Bu sonuçlar SÇGH için tanı kriterlerinin de güncellenmesi gerektiğini göstermektedir.

Literatürde SÇGH olgularında en sık başvuru nedeninin tekrarlayan enfeksiyonlar olduğu ve bu oranın %50–81 arasında değiştiği bildirilmiştir (Kılıç ve ark. 2000; Whelan ve ark. 2006; Kütükçüler ve Gülez 2009; Karaca ve ark. 2010; Keleş ve ark. 2010; Kocacık 2015; Sütçü ve ark. 2015; Eroğlu ve ark. 2018; Ameratunga ve ark. 2019). Enfeksiyonlar çoğunlukla ÜSYE ve ASYE şeklindedir; ağır invaziv enfeksiyonlar nadirdir ve genellikle hafif–orta şiddette seyreder.

Ameratunga ve ark. (2019), SÇGH olgularında tekrarlayan enfeksiyonların en belirgin başvuru nedeni olduğunu bildirmiştir. Kocacık ve ark. (2015) serilerinde ASYE'lerin baskın olduğunu belirtirken, Whelan ve ark. (2006) ise otitis medianın en sık görülen klinik tablo olduğunu rapor etmiştir. Önceki serimizde (Keleş ve ark. 2010), SÇGH ve güncel sınıflamaya göre ÇÇGH olarak tanımlanan UCH grupları arasında enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamış; ÜSYE sırasıyla %39,7 ve %42,3, ASYE ise %53,2 ve %50,2 oranlarında bildirilmiştir.

Güncel çalışmamızda ise olguların %81,2'sinde tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunmuştur. Bu oran ÇÇGH grubunda %84,5, SÇGH grubunda ise %77,5 olarak saptanmıştır. Enfeksiyon tipi dağılımı literatürle büyük ölçüde uyumlu olup, ÇÇGH

grubunda ÜSYE %58,2, ASYE %33,3 oranında; SÇGH grubunda ise sırasıyla %47,8 ve %35,8 oranında izlenmiştir. Çalışmamızda enfeksiyon oranlarının literatürde bildirilen oranlardan yüksek bulunması, daha geniş hasta popülasyonunun incelenmesi ve takip süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir.

Literatürde, SÇGH olgularında enfeksiyonların yanı sıra alerjik hastalıkların da önemli bir başvuru nedeni olduğu ve oranların farklı serilerde değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Kılıç ve ark. 2000; Whelan ve ark. 2006; Karaca ve ark. 2010; Keleş ve ark. 2010; Kocacık 2015; Ameratunga ve ark. 2019). Kılıç ve ark. (2000) olguların %27,5'inde astım veya alerjik bronşit, %5'inde atopik dermatit; Karaca ve ark. (2010) %16,8 oranında alerjik hastalık; Kocacık ve ark. (2015) ise %8 oranında atopik dermatit bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda alerjik hastalık sıklığı %47,8 olup, ÇÇGH grubunda %60,8, SÇGH grubunda %33,1 oranında saptanmıştır. Özellikle ÇÇGH grubunda alerjik astım (%24,3) ve alerjik rinit (%22,1) daha sık görülmüştür. Bu durum, alerjik fenotipin geç düzelme eğilimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Önceki serimizde (Keleş ve ark. 2010), SÇGH grubunda astım %55, rinit %7,1 ve atopik dermatit %10,2 oranında görülmüş; ayrıca 44 aydan sonra düzelme gösteren olgularda astım sıklığının belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir. Mevcut serimizde alerji birlikteliğinin %60,8 oranıyla ulusal literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek bulunması, çalışmamızdaki hasta sayısının genişliği ve uzun takip süresiyle ilişkili olabilir.

Uluslararası verilerle karşılaştırıldığında, Ameratunga ve ark. (2019) besin alerjisi fenotipine sahip hastaların daha erken düzelme eğiliminde olduğunu bildirirken, Whelan ve ark. (2006) alerjik astım ve rinit bulgularının geç düzelme grubunda daha sık görüldüğünü belirtmiştir. Bizim çalışmamızda alerjik hastalıkların özellikle ÇÇGH grubunda yoğunlaşması, Ameratunga'nın erken düzelme ile ilişkili bulgusundan farklılık göstermektedir. Bu durum, alerjik fenotipin prognoz üzerindeki etkisinin popülasyona, çevresel koşullara ve genetik faktörlere göre değişebileceğini göstermektedir.

Birçok çalışmada düşük IgG düzeyleri ve ağır enfeksiyon öyküsü, SÇGH'de geç düzelmeyi öngören başlıca faktörler olarak bildirilmiştir. Whelan ve ark. (2006), çoklu Ig düşüklüğü ve alerji birlikteliğinin düzelme yaşıyla ilişkili olmadığını, ancak düşük IgG

düzeyleri ve kız cinsiyetin geç düzelmeye ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, bizim çalışmamızda düşük Ig düzeyleri, yetersiz aşı yanıtı, sık enfeksiyon öyküsü ve alerji birlikteliği geç düzelmeyi öngören temel parametreler olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, Sütçü ve ark. (2015) ve Özen ve ark. (2010) çalışmalarındaki sonuçlarla uyumlu olup, düşük IgA düzeyi, sık enfeksiyon ve bozulmuş antikor yanıtının geç düzelmeye için bağımsız risk faktörleri olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma geniş bir seride SÇGH sanılandan daha geniş bir klinik spektruma sahip olduğunu ve olguların önemli bir kısmında Ig düzeylerindeki düzelmeye klasik olarak kabul edilen 4 yaş sınırını aşarak çocukluk dönemine kadar uzayabildiğini göstermektedir. Bu nedenle, ilk 4 yaşta saptanan hipogamaglobulinemi olgularında, aşı yanıtında bozukluk veya lenfosit alt grup analizlerinde minimal B hücre anormallikleri bulunsa dahi, bu hastaların öncelikli olarak “geçici hipogamaglobulinemi” olasılığıyla izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca 4 yaş sonrasında düzelmeye gösteren bu hastalar için “ÇÇGH” tanımlamasının kullanılması hem terminolojik hem de klinik açıdan daha uygun bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 341 olgunun %63,6'sı erkek (n=217) ve %36,4'ü kız (n=124) olup, erkek cinsiyetin daha baskın olduğu gözlemlendi.
2. Tanı yaşı ortanca değer 18 ay (min:9, max:180) olarak belirlendi. Bu bulgu, hastaların çoğunlukla iki yaş civarında tanı aldığını göstermektedir.
3. Enfeksiyonların başlangıç yaşı ortanca 12 ay (min:2, max:160) olarak saptandı; bu da çoğu hastada yaşamın ilk iki yılında enfeksiyon bulgularının başladığını ve çok geniş bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.
4. Düzeltme yaşı ortanca değer 49 ay (12–192 ay) olarak hesaplandı. Düzeltme yaşına göre olguların %46,9'u (n=160) 48 ay öncesinde (SÇGH), %53,1'i (n=181) 48 ay sonrasında (ÇÇGH) düzeltme göstermiştir.
5. Başvuru şikayetleri arasında en sık neden sık hastalanma %81,23 ile (n=277) olurken, hırıltı/öksürük %8,8 (n=30), alerjik yakınmalar %6,5 (n=22) oranında izlendi.
6. Tanıda aşı yanıtı %73,0 (n=249) oranında normal, %27,0'sinde (n=92) düşük olarak bulundu. Tüm hastalarda takipte aşı yanıtları normale geldiği gözlemlenmiştir.
7. Akım sitometri değerlendirmelerinde olguların %78,6'sı (n=268) normal, %21,4'ünde (n=73) düşük bulundu. Tüm hastalarda takipte akım sitometrik değerlerin normale geldiği gözlemlenmiştir.
8. ÇÇGH grubunda alerjik hastalık oranı %60,7 (n=110), alerjik astım oranı %24,3 (n=44) ve alerjik rinit oranı %22,1 (n=40) olup, bu değerler SÇGH grubuna göre daha yüksek oranda gözlemlendi.
9. Sık enfeksiyon öyküsü bulunan olgularda geç düzeltme oranı, enfeksiyon öyküsü olmayanlara göre anlamlı derecede fazlaydı.
10. Lojistik regresyon analizinde, geç düzeltme için bağımsız faktörler düşük tanı IgG düzeyi, düşük IgA düzeyi, sık enfeksiyon öyküsü, yetersiz aşı yanıtı, alerjik hastalık varlığı ve ileri tanı yaşı olarak belirlendi.

11. Çalışmamızda olguların %53,1'inde (n=181) Ig düzeylerinde düzelmenin 48 aydan sonra gerçekleştiği gösterilmiş olup, bu durum klasik "SÇGH" tanımının güncellenmesi gerekliliğini göstermektedir. Bu nedenle, bu hasta grubunun "ÇÇGH" olarak tanımlanmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.
12. Olguların ortanca izlem süresi 36 ay (12–216 ay) olup, ÇÇGH grubunda takip süresinin SÇGH grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğu belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2022.
- Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009;29(1):130-6.
- Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(7):825-32.
- Al-Herz W, Aldhekri H, Barbouche MR, Rezaei N. Consanguinity and primary immunodeficiencies. *Hum Hered*. 2014;77(1-4):138-43.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162.
- Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol*. 2019;198(2):224-32.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20.
- Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonetti M, Brindisi G, Gori A, et al. Selective IgA deficiency and allergy: a fresh look to an old story. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1):129.
- Çipe F. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, parsiyel IgA eksikliği ve selektif IgM eksikliği tanısı alan hastalarda B hücre alt grupları [specialization thesis]. Ankara (Türkiye): Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.

- Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):590-5.
- Driessen GJ, van Zelm MC, van Hagen PM, Hartwig NG, Trip M, Warris A, et al. B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2011;118(26):6814-23.
- Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(7):519-33.
- Eldeniz FC, Keles S, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Reisli I. Evaluation of the 10 warning signs in primary and secondary immunodeficient patients. *Front Immunol.* 2022;13:900055.
- Eroglu FK, Aerts Kaya F, Cagdas D, Özgür TT, Yılmaz T, Tezcan İ, et al. B lymphocyte subsets and outcomes in patients with an initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Scand J Immunol.* 2018;88(4):e12709.
- European Society for Immunodeficiencies. (2022 Feb 02). Clinical working party 10 warning signs of PID – general. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/10-Warning-Signs-of-PID-General>
- Fudenberg HH, Fudenberg BR. Antibody to hereditary human gamma-globulin (Gm) factor resulting from maternal-fetal incompatibility. *Science.* 1964;145(3628):170-1.
- Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol.* 1956;1:318-29.
- Hardy RR, Hayakawa K. B cell development pathways. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:595-621.
- Justiz-Vaillant AA, Hoyte T, Davis N, Deonarinesingh C, De Silva A, Dhanpaul D, et al. A systematic review of the clinical diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Children (Basel).* 2023;10(8):1358.
- Justiz-Vaillant AA, Wilson AM. (2025 Jan). Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *StatPearls.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544356/>
- Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukculer N. New laboratory findings in Turkish patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010;9(4):237-43.

- Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: similarities and differences. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(5):843-51.
- Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood: clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract.* 2004;5:23.
- Kılıç SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int.* 2000;42(6):647-50.
- Kim VHD, Upton JEM, Derfalvi B, Hildebrand KJ, McCusker C. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2025;20(Suppl 3):76.
- Kocacık Uygun DF, Filiz S, Yeğin O. Evaluation of patients prediagnosed with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Pediatr Res.* 2015;2(3):128-33.
- Kowalczyk D, Baran J, Webster AD, Zembala M. Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) and selective IgA deficiency (SIgAD). *Clin Exp Immunol.* 2002;127(3):507-12.
- Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):693-8.
- Luca L, Beuvon C, Puyade M, Roblot P, Martin M. Selective IgA deficiency. *Rev Med Interne.* 2021;42(11):764-71.
- Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep.* 2013;5(3):e14.
- Mormile I, Punziano A, Riolo CA, Granata F, Williams M, de Paulis A, et al. Common variable immunodeficiency and autoimmune diseases: a retrospective study of 95 adult patients in a single tertiary care center. *Front Immunol.* 2021;12:652487.
- Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carsetti R, Marconi M, La Rocca M, 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.

- Nandiwada SL. Overview of human B-cell development and antibody deficiencies. *J Immunol Methods*. 2023;519:113485.
- Nathenson G, Schorr J, Litwin S. Gm factor fetomaternal gamma globulin incompatibility. *Pediatr Res*. 1971;5:2-9.
- Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S297-305.
- Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3 Suppl):S1-24.
- Ovadia A, Dalal I. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *LymphoSign J*. 2014;1(1):1-9.
- Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol*. 2010;137(3):374-83.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:985646.
- Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Ocejó-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. *Lab Med*. 2017;48(4):314-25.
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357(9270):1777-89.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies expert committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696-726.
- Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun*. 2025;1(1):e20250003.
- Rey-Jurado E, Poli MC. Functional genetics in inborn errors of immunity. *Future Rare Dis*. 2021;1(2):e0003.

- Rutkowska M, Lenart M, Bukowska-Strakovà K, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A, Kobylarz K, et al. The number of circulating CD4+ CD25high Foxp3+ T lymphocytes is transiently elevated in the early childhood of transient hypogammaglobulinemia of infancy patients. *Clin Immunol.* 2011;140(3):307-10.
- Sebina I, Pepper M. Humoral immune responses to infection: common mechanisms and unique strategies to combat pathogen immune evasion tactics. *Curr Opin Immunol.* 2018;51:46-54.
- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763-70.
- Semmes EC, Chen JL, Goswami R, Burt TD, Permar SR, Fouda GG. Understanding early-life adaptive immunity to guide interventions for pediatric health. *Front Immunol.* 2021;11:595297.
- Siegel RL, Issekutz T, Schwaber J, Rosen FS, Geha RS. Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *N Engl J Med.* 1981;305(22):1307-13.
- Soothill JF. Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypogammaglobulinemia: transient hypogammaglobulinemia, a possible manifestation of heterozygosity. *Lancet.* 1968;1(7550):1001-3.
- Sütçü M, Aktürk H, Salman N, Özçeker D, Gülümser-Şişko S, Acar M, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: predictive factors for late recovery. *Turk J Pediatr.* 2015;57(6):592-8.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507.
- Tavakol M, Jamee M, Azizi G, Sadri H, Bagheri Y, Zaki-Dizaji M, et al. Diagnostic approach to the patients with suspected primary immunodeficiency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(2):157-71.
- Tezcan I, Berkel A, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immünoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1996;39:649-56.

- Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for new therapeutic targets. *Front Immunol.* 2018;9:1873.
- Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods Mol Biol.* 2014;1184:3-12.
- Tüzüner N. (2015). T ve B hücre ontogenisi ve sınıflamaya adaptasyonu. *Türk Hematoloji Derneği Eğitim Notları.*
<https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/tvebhucres.pdf>
- Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol.* 2006;26(1):7-11.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
- Yorulmaz A, Artaç H, Reisli İ. Evaluation of patient follow-up with transient hypogammaglobulinemia in infancy diagnosis. *Çağdaş Tıp Dergisi.* 2019;9(1):15-20.

8. EKLER

Ek-1

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 214

Toplantı Tarihi: 21 Şubat 2025

Karar Sayısı:2025/5570;(Başvuru ID: 23382) N.E.Ü. Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sevgi KELEŞ'in "Süt Çocukluğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Tanılamada Güncellemeye Gidilmeli mi?" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Arş. Gör. Dr. Enes Furkan DEDE'nin uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sevgi KELEŞ'in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Sevgi KELEŞ

Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Enes Furkan DEDE



Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı