

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SELEKTİF İMMÜNGLOBULİN M EKSİKLİĞİ TANISI ALAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

KONYA, 2024

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

**SELEKTİF İMMÜNGLOBULİN M EKSİKLİĞİ TANISI ALAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE ÖZDEMİR

ORCID: 0009-0008-8023-6983

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. İSMAİL REİSLİ

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen tım Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Berber alıőtıđım fedakar mesai arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan değerli aileme teőekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2024

Dr. Emine ÖZDEMİR

ÖZET

SELEKTİF İMMÜNGLOBULİN M EKSİKLİĞİ TANISI ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EMİNE ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2024

Selektif immünglobulin (IgM) eksikliği; serum IgM değerinin 20 mg/dL'nin altında veya iki standart sapmanın altında olması ile beraber serum IgA ve IgG değerlerinin normal olması olarak tanımlanır. Selektif IgM eksikliği olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi tekrarlayan enfeksiyonlar, alerjik ve otoimmün hastalıklar ile de başvurabilirler.

Çalışmamızda selektif IgM eksikliği tanılı çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini retrospektif ve kesitsel olarak değerlendirdik. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine Ekim 2005 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında başvuran ve serum IgM değeri 20 mg/dL'nin altında ölçülen 21 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Hastaların on beşi (%71,4) erkek, altısı (%28,6) kız olup (erkek/kız oranı 2,5), tanı yaşı ortancası 4 yaş 7 ay, izlem süresi ortancası 42 ay, tanıda gecikme süresi ortancası 30 aydı. Hastaların %19'u pnömoni, %14,3'ü bronşit, %14,3'ü kronik öksürük, %9,5'i tonsillofaranjit, %9,5'i ürtiker, %9,5'i tekrarlayan oküler herpes, %4,8'i tekrarlayan herpetik gingivostomatit, %4,8'i atopik dermatit ile başvurmuştu ve %23,8'inin besin ya da inhaler alerjisi olduğu saptandı. Takip sürecinde veya tanı anında hastalarımızın yaklaşık yarısında ikinci bir hastalık (yaygın değişken immün yetmezlik, DOCK8 eksikliği, ITK eksikliği, Widemann-Steiner sendromu, Down sendromu, B hücreli akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloblastik lösemi, DiGeorge sendromu, Evans sendromu) saptandı.

Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle hastaların %47,6'sının antimikrobiyal profilaksi ve %52,4'ünün intravenöz immünglobulin replasman tedavisi (IgRT) aldığı tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğu IgRT'den fayda görmüş olup, sadece %19'unda (n=4) IgRT kesilemedi. Hastaların %71'inin (n=15) takiplerinde IgM düşüklüğü devam etti.

Sadece selektif IgM eksikliği olan hastalar (grup 1) ile eşlik eden ikinci bir hastalığı olan hastalar (grup 2) karşılaştırıldığında grup 2'deki hastaların mutlak lenfosit sayıları ve

izohemaglutinin titreleri düşük ($p<0,05$), IgRT başlanma oranı ve IgRT verilme süreleri yüksek ($p<0,05$) saptandı. Ayrıca grup 1’de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda tonsillofarenjit geçirme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Sonuç olarak literatürde hala bilinmeyen birçok yönü olan selektif IgM eksikliği tanılı hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının farklı olabileceğini, takip sürecinde farklı hastalıkların ortaya çıkabileceğini bu nedenle uzun dönem izlemlerinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Selektif IgM eksikliği, primer immün yetmezlik, antikor eksikliği, alerjik hastalıklar.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SELECTIVE IMMUNOGLOBULIN M DEFICIENCY

DR. EMİNE ÖZDEMİR

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2024

Selective immunoglobulin M (IgM) deficiency; it is defined as serum IgM value being below 20 mg/dL or below two standard deviations and serum IgA and IgG values being normal. Patients with selective IgM deficiency may be asymptomatic or may present with recurrent infections, allergic and autoimmune diseases.

In our study, we evaluated the clinical and laboratory features of children patients diagnosed with selective IgM deficiency, retrospectively and cross-sectionally. Twenty one patients who applied to the Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Health and Diseases between October 2005 and May 2024 and whose serum IgM value was measured below 20 mg/dL were included in our study.

Fifteen (71.4%) of the patients were male and six (28.6%) were female (male/female ratio 2.5), the median age at diagnosis was 4 years and 7 months, the median follow-up period was 42 months, and the median delay in diagnosis was 30 months. Nineteen percent of the patients had pneumonia, 14.3% had bronchitis, 14.3% had chronic cough, 9.5% had tonsillopharyngitis, 9.5% had urticaria, 9.5% had recurrent ocular herpes, 4.8% presented with recurrent herpetic gingivostomatitis and 4.8% presented with atopic dermatitis and 23.8% had food or inhaler allergies. A second disease (common variable immunodeficiency, DOCK8 deficiency, ITK deficiency, Widemann-Steiner syndrome, Down syndrome, B-cell acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, DiGeorge syndrome, Evans syndrome) was detected in approximately half of our patients during the follow-up period or at the time of diagnosis.

It was determined that 47.6% of the patients received antimicrobial prophylaxis and 52.4% received intravenous immunoglobulin replacement therapy (IgRT) due to recurrent infections. The majority of patients benefited from IgRT, but only 19% (n=4) could not discontinue IgRT. Low IgM continued in the follow-up of 71% of the patients (n=15).

When patients with only selective IgM deficiency (group 1) and patients with a second accompanying disease (group 2) were compared, the absolute lymphocyte counts and isohemagglutinin titers of the patients in group 2 were low ($p < 0.05$). IgRT initiation rate and IgRT administration times were found to be high ($p < 0.05$). In addition, the rate of patients in group 1 suffering from tonsillopharyngitis in the last year before diagnosis was statistically significantly higher.

As a result, we think that the clinical and laboratory findings of patients diagnosed with selective IgM deficiency, which still has many unknown aspects in the literature, may be different and different diseases may occur during the follow-up period, therefore long-term follow-up is important.

Key Words: Selective IgM deficiency, primary immunodeficiency, antibody deficiency, allergic diseases.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İmmün Sistem	2
2.1.1. Doğal İmmün Sistem	2
2.1.2. Edinsel İmmün Sistem.....	4
2.2. İmmünglobulinler	7
2.3. İmmün Yetmezlik Hastalıkları.....	10
2.3.1. X'e Bağlı Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı).....	13
2.3.2. Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi	14
2.3.3. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik.....	14
2.3.4. Selektif IgA Eksikliği	16
2.3.5. İmmünglobulin G Alt Grubu Eksiklikleri.....	16
2.3.6. Selektif IgM Eksikliği	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışma Türü ve Evreni	20

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	20
3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları.....	20
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	21
3.5. Çalışmanın Etik Boyutu	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	67

TABLÖLAR

Sayfa no

Tablo 1. Hastaların cinsiyet, doğum, akrabalık, özgeçmiş ve soygeçmişlerine ait özellikler	22
Tablo 2. Tüm hastaların yaş, başvuru, takip, doğum ve vücut ölçüm özellikleri.....	23
Tablo 3. Hastaların takibinde saptanan ek hastalıklar	24
Tablo 4. Hastaların genetik analiz sonuçları	24
Tablo 5. Hastaların başvuru şekilleri ve tanıları.....	25
Tablo 6. Hastaların başvurudan önceki son bir yılda geçirdiği enfeksiyonlar	26
Tablo 7. Hastaların tanı almadan önceki son bir yılda geçirdiği tekrarlayan enfeksiyonlar	27
Tablo 8. Hastaların izohemaglutinin sonucu, aşı cevapları, tüberkülin deri testi sonucu ve timus varlığı.....	28
Tablo 9. Hastaların klinik özellikleri.....	29
Tablo 10. Hastaların alerjik yönden değerlendirilmesi	30
Tablo 11. Hastaların alerji testlerinin ayrıntılı sonuçları.....	31
Tablo 12. Hastaların tam kan sayımı, immünoglobulin ve immünoglobulin G alt grup değerleri.....	32
Tablo 13. Hastalarda lenfopeni, anemi, trombositopeni varlığı	32
Tablo 14. Hastaların periferik lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayıları	33
Tablo 15. Lenfosit alt gruplarının hastalardaki dağılımı	34
Tablo 16. Hastaların tedavi ve hastane yatış durumları.....	35
Tablo 17. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların cinsiyet, doğum, akrabalık, özgeçmiş ve soygeçmişlerine ait özelliklerin karşılaştırması.....	36

Tablo 18. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların yaş, başvuru, takip, doğum ve vücut ölçümlerine ait özelliklerin karşılaştırması.....	37
Tablo 19. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tanı almadan önceki son bir yılda geçirdiği enfeksiyonlara ait özellikler.....	38
Tablo 20. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tanı almadan önceki son bir yılda geçirdiği enfeksiyonların sıklığı	39
Tablo 21. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların izohemaglutinin sonucu, aşı cevapları, tüberkülin deri testi sonucu.....	40
Tablo 22. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların klinik özellikleri	41
Tablo 23. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların alerjik yönden değerlendirilmesi.....	42
Tablo 24. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların alerji testlerinin ayrıntılı sonuçları	43
Tablo 25. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tam kan sayımı, immünoglobulinler ve IgG alt grupları değerlerine ait özellikler	44
Tablo 26. Grup 1 ve grup 2'deki hastalarda lenfopeni, anemi, trombositopeni varlığı.....	45
Tablo 27. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların periferik lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarına ait özellikler.....	46
Tablo 28. Grup 1 ve grup 2'deki lenfosit alt gruplarının hastalardaki dağılımı.....	47
Tablo 29. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tedavi ve hastane yatış durumları.....	48
Tablo 30. Grup 1 ve 2'deki hastaların IgM düzelme süreleri ve IgRT alma sürelerinin karşılaştırılması.....	49

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 1. Doğal ve edinsel immünyetede görev alan hücre ve sitokinleri (Netea ve ark. 2019)	5
Şekil 2. B hücre gelişimi ve olgunlaşması.....	7
Şekil 3. Salgılanan IgG ve membrana bağlı IgM (Abbas ve ark. 2023).....	8
Şekil 4. Antikor izotiplerinin bazı önemli özellikleri (Abbas ve ark. 2023).....	8
Şekil 5. Çalışma şeması.....	21

KISALTMALAR

AML	: Akut miyeloid lösemi
B-ALL	: B hücreli akut lenfoblastik lösemi
C	: Sabit
CH	: Ağır zincir sabit bölgesi
Dc	: Dendritic cell (Dendritik hücre)
Fc	: Kristalize bölge
Fab	: Antijen bağlayan bölge
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
IFN γ	: İnterferon gama
IgA	: İmmünglobulin A
IgD	: İmmünglobulin D
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IgRT	: İmmünglobulin replasman tedavisi
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
IL-2	: İnterlökin 2
IL-12	: İnterlökin 12
IL-17	: İnterlökin 17
IL-18	: İnterlökin 18
IL-22	: İnterlökin 22
ITK	: İnterlökin 2 indüklenebilir T hücresi kinaz
kDa	: Kilodalton
Mf	: Makrofaj
NO	: Nitrik oksit
NK	: Natural killer

PMN	: Polimorfonükleer lökosit
Th0	: T helper 0
Th17	: T helper 17
TNF α	: Tümör nekroz faktörü alfa
YDIY	: Yaygın değişken immün yetmezlik
YDYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün yetmezlik; lenfositler, fagositler ve kompleman sistemi dahil immün sistem elemanlarının fonksiyonel yetersizliği veya yokluğundan kaynaklanır. İmmün sistemin gelişim ve işlevlerinde meydana gelen bozukluklar; enfeksiyonlara yatkınlığa, vücutta latent halde bulunan enfeksiyonların reaktive olmasına ve bazı kanserlerin görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır (Abbas ve ark. 2023).

Selektif immünglobulin M (IgM) eksikliği; bazı yayınlarda serum IgM değerinin 20 mg/dL'nin altında, bazı yayınlarda ise iki standart deviasyonun altında olması ile beraber serum immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin G (IgG) değerlerinin normal olması olarak tanımlanır. Selektif IgM eksikliği ilk defa Hobbs ve arkadaşları tarafından 1967 yılında fulminan seyreden meningokokal septisemili iki erkek hastada çok düşük düzeyde ölçülen IgM seviyeleri sonrası tanımlanmıştır (Hobbs ve ark. 1967).

Selektif IgM eksikliği olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi tekrarlayan enfeksiyonlar, alerjik ve otoimmün hastalıklar ile de başvurabilirler (Gupta ve Gupta 2017; Ochs 2008). Selektif IgM eksikliği olan hastaların %80'inden fazlası klinikte tekrarlayan enfeksiyonlar ile başvurur. Bu enfeksiyonlar genellikle sinüzit, otit, tonsillofaranjit, tekrarlayan herpetik lezyonlar gibi daha hafif seyirliken, nadiren hayatı tehdit eden ciddi bakteriyel enfeksiyonlar şeklinde de olabilir (Gupta ve Gupta 2017). Nadir görülen bir primer immün yetmezlik olmasından dolayı literatürde bu konuyla alakalı çalışmalar yeni yeni derinleşmeye başlamıştır.

Çalışmamızda selektif IgM eksikliği tanılı çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak değerlendirdik. Böylece literatürde hala bilinmeyen birçok yönü olan selektif IgM eksikliğinin klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını, eşlik eden hastalıklarla ilişkisini ve prognozunu belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

Bağıışıklık sistemi; bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi çeşitli mikroorganizmaların, kanser hücrelerinin ve toksinlerin invazyonunu, kontrolsüz çoğalmasını, doku ve organların fonksiyonlarını bozmasını önlemede büyük önem taşımaktadır. Vücuda yabancı olan bu patojenlere karşı basamaklar halinde birçok koruma mekanizması görev alır. Yabancı antijenler önce deri, mukozalar ve gastrointestinal sistemin asidik ortamı gibi fiziksel bir bariyer ile karşılaşır. Bu ilk bariyeri aşan yabancı antijenler bağıışıklık sisteminin diğer basamaklarında görevli hücreler, bu hücrelerin ürünleri ve kompleman sisteminin elemanlarını da içeren bazı plazma proteinleri ile karşılaşır. Bu immün sistem komponentlerinin yabancı antijenlere karşı verdiği tepkiler birbiriyle ilişkili doğal ve edinsel immün sistem tarafından oluşturulur (Spiering 2015; Grubbs ve Kahwaji 2023).

2.1.1. Doğal İmmün Sistem

Doğal immün sistem organizmada doğuştan beri var olan, mikropları ve ölü hücreleri tanımaya ve uzaklaştırmaya hazır durumdaki sistemdir. Doğal immünite enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasındaki ilk kritik basamağı oluşturur. Edinsel immünitenin antijenle uyarıldıktan sonra gecikmeli devreye girmesine karşın doğal immünite enfeksiyonla karşılaşılması durumunda mikroplarla savaşmaya hazırdır (Abbas ve ark. 2023).

Doğal immünite mikroorganizmaları ve hasarlı hücreleri tanımada bazı reseptörler kullanır. Bu reseptörler fagositler, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler (natural killer), epitel ve endotelyal hücreleri de içeren bir dizi farklı hücre üzerinde yer alır. Bu reseptörler farklı hücre bölümlerinde bulunur. Bazıları hücre yüzeyinde, bazıları sitoplazmik mikroorganizmaları algılamak için sitozolde yer alır. Bazıları ise endoplazmik retikulumda ortaya çıkıp hızla mikrobiyal ürünlerin yer aldığı veziküllere geçer. Bu reseptörlerden bir kısmı ise organizmanın kendi hasar görmüş hücre ürünlerine ya da doku ve hücrelerde biriken yabancı maddelere karşı yanıt oluşturur. Bu reseptörler Toll-like reseptörler, nükleotid oligomerizasyon domain reseptörleri, retinoik asit ile indüklenebilir gen reseptörleri ve diğer doğal immünite hücre reseptörleridir. Doğal immünitede hücre

yüzeyindeki bu reseptörlerin yanında dolaşımda bulunan mannoz bağlayıcı protein, lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve pentraksin gibi reseptörler de vardır (Abbas ve ark. 2023).

Doğal immünite; epitel tabakası, fagositik hücreler, dendritik hücreler, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, bu hücreler arasında iletişimden sorumlu bazı sitokinler, alternatif kompleman yolunda görevli proteinler ve diğer plazma proteinlerinden oluşur (Quintin ve ark. 2011).

Deri, sindirim ve solunum sistemi epitel tabakası ile örtülüdür. Bu epitel hücreleri bakterileri öldürme özelliğine sahip peptid yapıda antibiyotikler üretirler. Buna ek olarak epitel tabakasında intraepitelyal lenfositler olarak isimlendirilen kısıtlı çeşitliliğe sahip antijen reseptörleri taşıyan T hücreleri bulunur (Abbas ve ark. 2023).

Fagositik hücreler; nötrofiller, monositler ve monositlerden farklılaşan makrofajlardır. Nötrofiller bakteri ve mantar enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyona karşı yanıtın ilk basamağında rol oynar. Nötrofiller dolaşımdaki mikroorganizmaları yuttukları gibi enfeksiyonun bulunduğu damar dışı dokulara hızla ulaşarak oradaki mikroorganizmaları da yutar. Nötrofiller erken yanıt verirler, ancak bu erken yanıt kısa sürelidir. Monositler de nötrofiller gibi dolaşımdaki ve dokulardaki mikroorganizmaları yutarlar. Damar dışı dokulara yerleşen monositler ise farklılaşarak makrofaj adını alır. Nötrofillerden farklı olarak bu hücreler damar dışı dokularda daha uzun süre yaşar (Abbas ve ark. 2023).

Mast hücreleri doğal immünitede görevli bir diğer hücre grubudur. Sahip oldukları granüller, kapiller geçirgenliği arttıran ve vazodilatasyona neden olan histamin gibi vazoaktif aminler içerir. Bunun yanında bakterileri öldüren veya mikrobiyal toksinleri etkisiz hale getiren proteolitik enzimleri de içerirler. Mast hücreleri ayrıca lipid mediyatörleri ve bazı sitokinleri üretir ve salgırlar. Bu ürünler helmintlere karşı savunmayı sağlar ve alerjik hastalıklarda semptomların ortaya çıkmasından sorumludur (Cardamone ve ark. 2016; Fong ve Crane 2023).

Dendritik hücreler mikroorganizmalara karşı sitokin üreterek yanıt verir. Bu sitokinler aracılığı ile inflamasyonu başlatmanın yanında doğal ve edinsel immünite arasında önemli bir köprü rolü üstlenerek edinsel immünitenin uyarılmasında görev alırlar (Netea ve ark. 2019).

Doğal öldürücü hücreler (natural killer) enfekte ve kötü huylu hücreleri tanıyarak bunları doğrudan öldürür bunun yanında interferon gama salgılayarak makrofajların da etkin hale gelmesini sağlar. Doğal öldürücü hücreler (natural killer) enfekte hücreleri öldürerek virüsler gibi zorunlu hücre içi mikroorganizmaların tamamen yok edilmesini sağlar. Malign değişime uğrayan ve deoksiribonükleik asit hasarı olan stres altındaki hücreleri tanırlar; onarılmayacak kadar hasar görmüş hücreleri ve tümör hücrelerini direk yok ederler (Vivier ve ark. 2008; Abbas ve ark. 2023).

Kompleman sistemi mikroplara karşı konak savunmasında ve antikor aracılı doku hasarında önemli rol oynar. Bu sistem dolaşımında ve hücre membranında yer alan bazı proteinlerden meydana gelir. Kompleman sisteminin etkinleşmesi başlıca üç yolak ile olur; alternatif ve lektin yolakları antikorların rol almadığı doğrudan mikroplar tarafından başlatılan iki yolak iken, klasik yolak antijenlere bağlanan özgül antikorlar ile başlatılır. Alternatif ve lektin yolakları doğal immünitinin parçası iken özgül antikorların rol aldığı klasik yolak edinsel immünitinin bir parçasıdır (Bardhan ve Kaushik 2024).

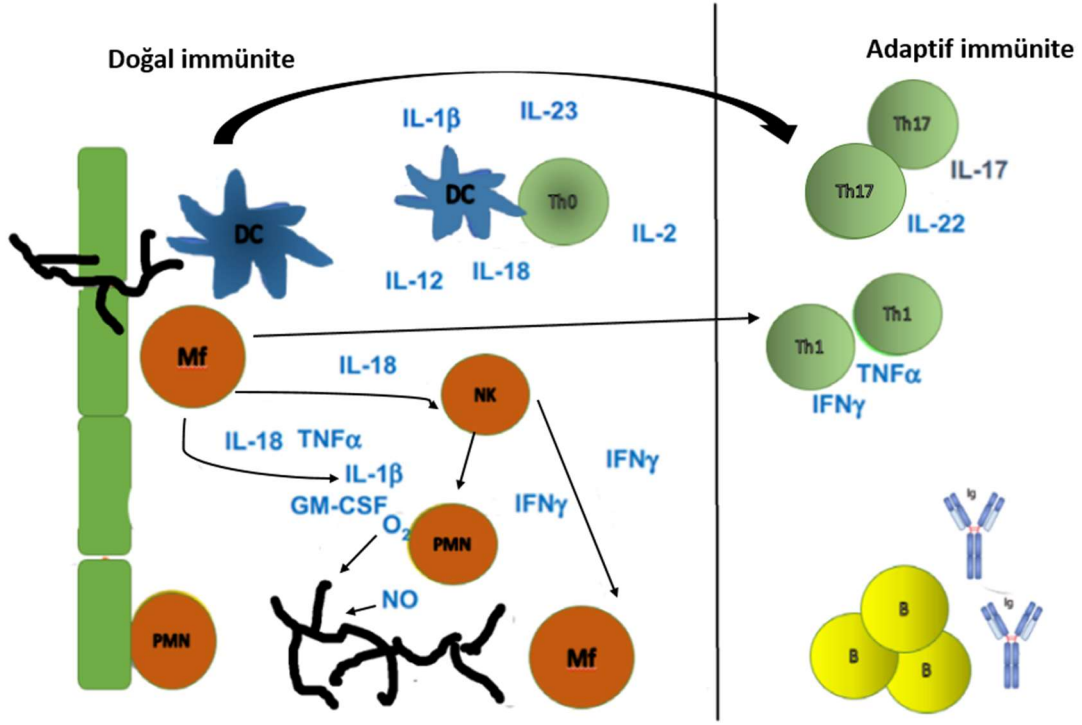
Doğal immünite, tek başına ortadan kaldıramayacağı bir enfeksiyonla karşılaşırca çeşitli sitokinler üretir. Bu sitokinler vasıtasıyla edinsel immünitinin başlamasını sağlar ve karşılaşılan antijenin karakterine göre edinsel immüniteyi yönlendirir (Spiering 2015).

2.1.2. Edinsel İmmün Sistem

Vücuda giren patojenler ilk saatler ve günler içinde doğal immünitide görevli hücrelerin ve komplemanların aktivasyonunu tetikler. Doğal immünite güçlü bir inflamatuvar reaksiyonu aktive eder ve patojenleri ortadan kaldırır. Enfeksiyonun ortadan kaldırılamadığı durumlarda patojenler antijen sunucu hücreler tarafından alınır ve işlenir. Bu basamaklardan sonra antijen sunucu hücreler T lenfositlerin ve B lenfositlerin spesifik aktivasyonunu başlatır. Bunun sonucunda sitokinler ve immünglobulinler gibi efektör mekanizmaların klonal genişlemesi ve aktivasyonu sağlanır (Netea ve ark. 2019).

T lenfositler, B lenfositler ve bu hücrelerin ürünleri olan sitokinler ve antikorların yanında kompleman sisteminin klasik yolağı da edinsel immüniteyi oluşturur. Edinsel immünitinin görevi, doğal immünitinin yetersiz olduğu durumlarda devreye girmek,

patojeni spesifik olarak tanımak ve ortadan kaldırmaktır (Kennedy 2010; Neyzi ve ark. 2020).



Şekil 1. Doğal ve edinsel immünyetede görev alan hücre ve sitokinleri (Netea ve ark. 2019)

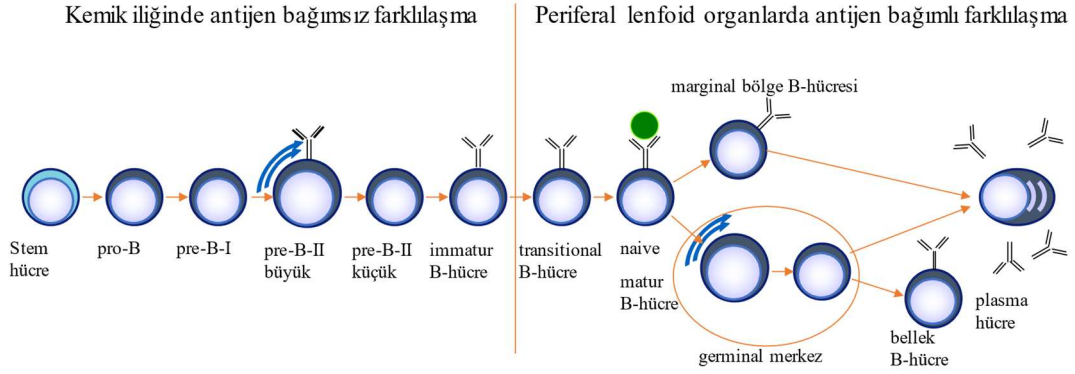
Edinsel immünyete iki farklı mekanizma üzerinden etki gösterir. Bunlar T lenfositlerin görev aldığı hücresel immünyete ve B lenfositlerin görev aldığı humoral immünyetedir. Antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler ve makrofajlar antijeni hücre içine aldıktan sonra çeşitli mekanizmalarla bu antijenleri işaretleyerek immün sistemin hangi yönde ilerleyeceğini belirler (Neyzi ve ark. 2020).

T ve B lenfositleri tanıdıkları antijenler açısından farklılık gösterirler. T lenfositler; hücre içi ve fagosite olmuş mikroorganizmaların, protein yapıdaki antijenlerin peptid parçacıklarını ancak antijen sunucu hücrelerin özel peptid sunma moleküllerince gösterilmesi halinde tanıyabilmektedir. T hücre aracılı immün yanıt bu yüzden sadece protein antijenlerine karşı gelişebilmektedir (Abbas ve ark. 2023).

Humoral immünyetede görevli B lenfositler; reseptörleri ile kanla bulaşan mikroorganizmaların protein, polisakkarit, lipit, nükleik asit gibi birçok makro ve mikro moleküllerini aracı bir hücre olmadan ya da antijen sunucu hücre yardımı ile tanırlar. Sonuç olarak farklı tip mikroorganizmalar farklı tip doğal immünyete mekanizmalarını uyarırken daha sonra bunlar da enfeksiyöz patojenlere karşı en iyi mücadaleyi verecek edinsel immün yanıtı harekete geçirirler (Abbas ve ark. 2023).

Antijen sunucu hücrelerin T lenfositlerine antijen sunmasından sonra birkaç farklı mekanizma harekete geçer. Bunlardan biri sitotoksik T lenfositlerinin enfekte olmuş hücreyi tanması ve doğrudan bu hücreyi yok etmesidir. Diğer mekanizmada ise yardımcı T lenfositleri görev alır. Yardımcı T lenfositleri sunulan antijenleri tanıyarak bu antijenin hangi yolla yok edileceğine karar verir. Sitokinler yardımıyla; inflamasyon sürecini başlatır ve antijenlerin yok edilmesi için B lenfositlerine gerekli sinyalleri gönderir (Neyzi ve ark. 2020).

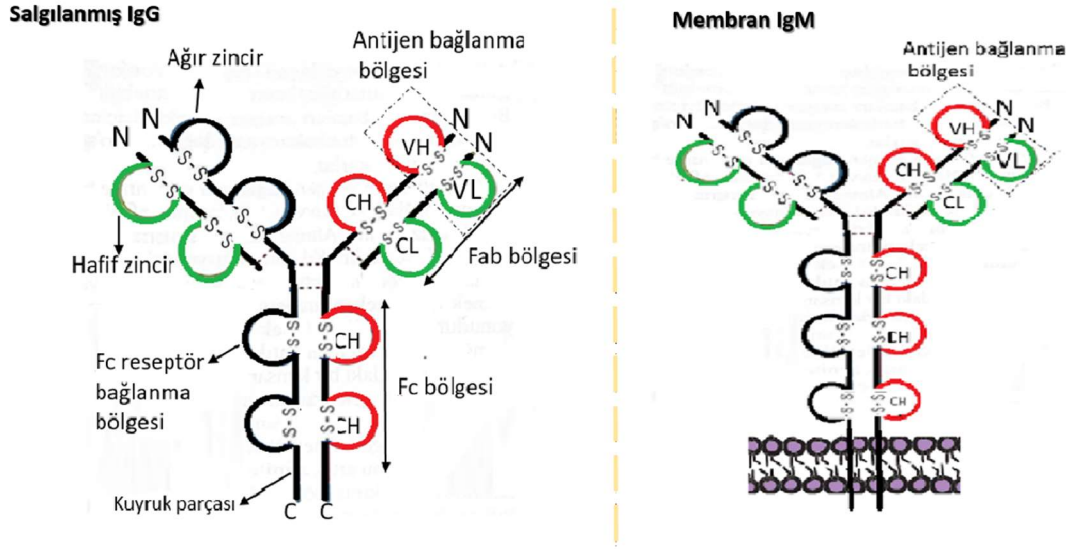
B lenfosit gelişimi antijenden bağımsız ve antijene bağımlı olmak üzere iki mekanizma ile oluşur. B lenfositlerinin gelişimi için kemik iliği, antijenden arınmış bir bölgedir. B lenfositleri kemik iliğinde olgunlaşır ve kusurlu B lenfositleri yok edilir. Olgun B lenfositleri dolaşıma geçer ve sekonder lenfoid organlara yerleşir (Abbas ve ark. 2023). Protein yapıdaki antijenlere B hücre yanıtı için, antijenin önce yardımcı T lenfosit (CD4+) tarafından tanınması ve yardımcı T lenfositin B hücrelerini aktive etmesi gerekir. B lenfosit yüzeyindeki CD80 ve CD86 molekülleri, yardımcı T lenfosit yüzeyindeki CD28 molekülüne bağlanır. B hücresi tarafından uyarılan yardımcı T lenfositlerin yüzeyinde CD40L ekspresyonu artar. Yardımcı T lenfosit yüzeyindeki CD40L molekülü, B hücre yüzeyindeki CD40 molekülüne bağlanır ve B hücrelerinde proliferasyon, diferensiasyon, antikor üretimi, ağır zincir izotip/sınıf değişimi, afinite matürasyonu ve bellek B hücre oluşumu gibi aktivasyon süreçleri başlar. Prolifere olan B lenfositlerinin bir kısmı plazma hücrelerine diferansiye olur ve antijene spesifik antikor yapımını sağlar (Pelande ve ark. 2022). Plazma hücreleri tarafından salgılanan bu antikorlar; kanda, gastrointestinal ve solunum sistemlerinin mukozalarında bulunan antijenler, alerjenler ve toksinlerin nötralizasyonunda, mikroorganizmaların fagositozunda, kompleman sisteminin etkin konuma geçmesinde ve aşırı duyarlılık yanıtlarının gelişmesinde rol oynar. Antijenik uyarı sonlandığında protein tipindeki antijene spesifik bellek hücreleri oluşur. Bellek hücreleri sekonder lenfoid organlarda aynı antijen ile tekrar karşılaştığında hızla cevap vermek için muhafaza edilir (Neyzi ve ark. 2020).



Şekil 2. B hücre gelişimi ve olgunlaşması

2.2. İmmünglobulinler

Antikorlar belirli bir antijene yanıt olarak plazma hücreleri tarafından üretilen aynı zamanda immünglobulin olarak da adlandırılan bir tip glukoprotein molekülüdür. Antikorum en karakteristik özelliği belirli bir antijene spesifik olarak üretilmiş olmasıdır. İmmünglobulinler iki hafif zincir ve iki ağır zincir içeren Y şeklinde moleküllerdir. Dört zincirli bu yapı ağır zincirler üzerinden disülfid bağları ile birbirlerine tutunur. Bu hafif ve ağır zincirler değişken ve sabit olmak üzere iki farklı bölgeye sahiptir. Antikor izotipleri ağır zincir sabit bölgelerindeki yapısal farklılıklarına göre ayırt edilmektedir (Schroeder ve Cavacini 2010).



Şekil 3. Salgılanan IgG ve membrana bağlı IgM (Abbas ve ark. 2023)

Her bir immünglobulinde; antijen bağlayan birbirine eş iki Fab bölgesinin yanında antikorların biyolojik aktivitesi ve işlevlerinden sorumlu bir Fc bölgesi vardır. Fc bölgesi immünglobulinin hücre yüzey reseptörlerine veya C1q kompleman proteinine bağlanmasında görev alır. İmmünglobulinler IgG, IgA, IgM, immünglobulin D (IgD) ve immünglobulin E (IgE) olmak üzere 5 farklı izotiptedir (Abbas ve ark. 2023).

Antikor izotipi	Alt tip	Ağır zincir	Plazma Kons. (mg/mL)	Plazma yarı ömrü (gün)	Salgılanan şekil	İşlevleri
IgA	IgA1,2	α (1 veya 2)	3,5	6		Mukozaal immünite
IgD	Yok	δ	Nadir		Yok	Naif B hücre antijen reseptörü
IgE	Yok	ϵ	0,05	2		Mast hücre aktivasyonu Helmintik parazitlere karşı savunma
IgG	IgG1-4	γ (1,2,3 veya 4)	13,5	23		Opsionizasyon, kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hc aracılı sitotoksite, yenidoğan bağışıklığı, B hücrelerin geridönüşümlü baskılanması
IgM	None	μ	1,5	5		Naif B hücre antijen reseptörü, kompleman aktivasyonu

Şekil 4. Antikor izotiplerinin bazı önemli özellikleri (Abbas ve ark. 2023)

Olgunlaşan ancak antijenle henüz karşılaşmamış naif B lenfositlerinin antijen reseptörleri membrana bağlı IgM ve IgD'dir. Antijenin kendisi ile doğrudan veya yardımcı T lenfositleri ile gelen uyarının ardından naif B lenfositleri hızla çoğalmaya ve farklılaşmaya başlar. Bu farklılaşma sonucunda IgM salınımı yapan kısa ömürlü plazma hücreleri, izotip dönüşümü sonrası IgG, IgA, IgE üretecek olan uzun ömürlü plazma hücreleri ve bellek hücreleri oluşur. Farklılaşmaları sırasında bazı B hücreleri farklı mikroorganizmalar ile mücadele etmek için özelleşmiş ve değişik görevleri olan farklı ağır zincir izotipinde antikor üretmeye başlar. Bu işlem ağır zincir izotip dönüşümü olarak adlandırılır (Oettgen ve Bonilla 2010).

Bir antijenle ilk karşılaşmada oluşan antikor cevabına primer yanıt, daha sonraki tekrarlayan karşılaşmalarda oluşan antikor cevabına sekonder yanıt denir. Bu antikor yanıtlarının özellikleri birbirinden farklıdır. Sekonder antikor yanıtı; primer antikor yanıtına göre daha hızlı ve güçlüdür. Primer yanıtta önce IgM sonra IgG olmak üzere birlikte görev alırlar. Bu yanıtta IgM ön plandadır ve antijen afinitesi düşüktür. Sekonder yanıtta ise IgG'de kısmi artış varken antijene göre IgA ve IgE dönüşümü olur. Bu şekilde oluşan cevap antijene çok daha yüksek afiniteye sahiptir (Abbas ve ark. 2023).

IgG 146 kilodalton (kDa) moleküler ağırlığa sahip monomerik yapıda bir antikordur. IgG, primer antikor yanıtında geç dönemde ortaya çıkarken sekonder antikor yanıtında ise en fazla oluşan antikordur. Bunun yanında IgG, kompleman sisteminin klasik yolağının aktive edilmesinde, makrofaj ve nötrofillerin fagositozu için antijenlerin opsonizasyonunda, doğal öldürücü hücrelerin aracılık ettiği antikor bağımlı hücrel sitotoksistide ve B lenfosit etkinleşmesinin geri bildirim ile inhibe edilmesinde görev alır. Ayrıca IgG plasenta yolu ile anneden bebeğe geçebilen tek antikor izotipi olması sebebiyle yenidoğanın bulaşıcı hastalıklardan korunmasında görevlidir. IgG; IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 alt gruptan oluşur. Bütün antikorların %70-75'ini IgG oluştururken, IgG'nin %60-70 kadarını alt gruplarından IgG1 oluşturur. IgG'nin en yaygın alt grubu olan IgG1'i, IgG2 %20-30, IgG3 %5-8 ve en az sıklıkla %5 ile IgG4 takip eder. IgG'nin ortalama plazma yarı ömrü 23 gündür (Napodano ve ark. 2021; Justiz Vaillant ve ark 2023).

IgA vücutta monomerik ve dimerik olmak üzere iki farklı moleküler yapıda bulunur. Serumda bulunan IgA monomerik yapıda ve moleküler ağırlığı 160 kDa, salgılarda bulunan IgA ise dimerik yapıda ve molekül ağırlığı 385 kDa'dır. Serumda bulunan tüm antikorların %10-15'i IgA yapısındadır. Dimerik yapıdaki IgA tükürük ve gözyaşı bezleri, kolostrum,

bağırsak lümeni, genital ve solunum sistemi salgılarında bulunur. IgA'nın buradaki görevi mikroorganizmaların epitele bağlanarak invaze olmasını engellemektir. Böylece lokal enfeksiyonlara karşı koruma sağlanmış olur. IgA'nın diğer bir görevi kompleman sistemini alternatif yoldan üzerinden zayıf da olsa aktive etmektir. IgA'nın ortalama plazma yarı ömrü altı gündür (Koenen ve ark. 2019).

IgD olgunlaşmış naif B lenfositlerinin yüzeylerinde bulunan, antijen tanıma reseptörü olarak görev yapan, 184 kDa moleküler ağırlığı olan, monomerik yapıya sahip antikor izotipidir. Serumda bulunan antikorların %1'den azı IgD yapısındadır. Ortalama plazma yarı ömrü yaklaşık üç gündür (Gutzeit ve ark. 2018).

IgE monomerik yapıda, 188 kDa moleküler ağırlığa sahip, normal şartlarda serumda çok az miktarda bulunan antikor izotipidir. IgE'nin en önemli görevi konağı paraziter enfeksiyonlara karşı korumaktır. Ayrıca mast hücreleri ve bazofillerdeki reseptörlere bağlanan IgE alerjik reaksiyonlardan sorumludur. Ortalama plazma yarı ömrü iki gündür (Justiz Vaillant ve ark. 2023).

IgM serumda pentamer yapıda bulunur ve 970 kDa ağırlığındadır. Aynı zamanda IgD gibi olgunlaşmış ancak antijenle henüz karşılaşmamış naif B lenfositlerinin hücre yüzeyinde monomer yapıda bulunur. Burada antijenler için reseptör işlevi görür. Serumda pentamer yapıda olan IgM, karşılaşılan antijene göre kompleman sistemini klasik yoldan üzerinden aktive edebilir. Antijen ile temas sonrası ortaya çıkan ilk antikor izotipi IgM'dir. Fetüs gebeliğin 21. haftasından sonra IgM sentezleyebilir. IgG dışındaki antikorlar plasentayı geçemez. Bu yüzden yenidoğan bir bebeğin kanında IgM saptanmış olması intrauterin yaşamda enfeksiyonla karşılaştığı anlamına gelir. IgM büyük molekül ağırlığı nedeniyle normal koşullarda damar dışına çıkamaz. İnflamasyon durumunda kapiller permeabilite arttığından diğer plazma proteinleri gibi damar dışına çıkması kolaylaşır. Vücuttaki antikorların %7-10 kadarı IgM yapısında olup, bu antikorların plazma yarı ömrü on gündür (Neyzi ve ark. 2020; Abbas ve ark. 2023).

2.3. İmmün Yetmezlik Hastalıkları

İmmün yetmezlik; lenfositler, fagositler ve kompleman sistemi dahil immün sistem elemanlarının fonksiyonel yetersizliği veya yokluğundan kaynaklanır. İmmün sistemin

gelişim ve işlevlerinde meydana gelen bozukluklar; enfeksiyonlara yatkınlığa, vücutta latent halde bulunan enfeksiyonların reaktive olmasına ve bazı kanserlerin görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır (Abbas ve ark. 2023).

Sık enfeksiyon geçiren ve primer immün yetmezlik şüphesi duyulan hastalarda Jeffrey Model Vakfı Tıbbi Danışma Kurulu tarafından belirlenen 10 uyarıcı işaret sorgulanmalıdır. Primer immün yetmezlikte sorgulanması gereken bu 10 uyarıcı işaret şunlardır (<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>):

1. Bir yılda dört veya daha fazla yeni kulak enfeksiyonu
2. Bir yılda iki veya daha fazla yeni sinüs enfeksiyonu
3. İki ay veya daha uzun süreli antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda iki veya daha fazla pnömoni
5. Büyüme ve gelişme geriliği
6. Tekrarlayan cilt, derin doku veya organ abseleri
7. Ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu
8. Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanım gereksinimi
9. İki veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, fırsatçı mikroorganizmlarla enfeksiyon
10. Ailede immün yetmezlik öyküsü

İmmün sistemin değerlendirmesi sepsis, osteomyelit ve menenjit gibi bir veya daha fazla sayıda ciddi bakteriyel enfeksiyon görülmesi durumunda, bir yıl içinde iki veya daha fazla pnömoni, otit, sinüzit gibi solunum yolu enfeksiyonu veya bakteriyel yumuşak doku enfeksiyonu görülmesi durumunda, beyin ve karaciğer apsesi gibi olağan dışı bölgelerde enfeksiyonlar görülmesi durumunda, aspergillus gibi yaygın etken olarak görülmeyen patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonlarda, sık olarak karşılaşılan etkenlerle beklenenden çok ağır bir klinik tablo oluşması durumunda, sebebi açıklanamayan büyüme gelişme geriliği ve kronik ishal varlığında, canlı aşı sonrası persistan enfeksiyonların gelişmesi durumunda, kronik oral veya kutanöz moniliyazis varlığında, anne baba akrabalığı veya kardeş ölüm

öyküsü olanlar hastalarda mutlaka yapılmalıdır (Kliegman ve ark 2016). Bununla beraber bu bulgular ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Primer immün yetmezlik tanısında kullanılan on uyarıcı işarete ek olası uyarıcı işaretlerin araştırıldığı ve kliniğimizde yapılan bir çalışmada; akraba evliliği varlığı, verem aşısı sonrası lenfadenopati ve ailede tüberküloz öyküsünün primer immün yetmezlik yönünden uyarıcı işaret olabileceği, ayrıca bu on uyarıcı işareti olmayan primer immün yetmezlikli iki hastada immünolojik değerlendirme için kronik ishal bir uyarıcı işaret olarak saptanmıştır (Eldeniz ve ark 2022).

Primer immün yetmezlik hastalıkları, immün sistemi oluşturan doğal immün sistem veya edinsel immün sistem kollarındaki kalıtsal kusurlardır. Bu kusurlar sık enfeksiyonlara veya immün disregülasyona yol açabilir. Primer immün yetmezliklerin 2000 canlı doğumda bir meydana geldiği tahmin edilmektedir. Sekonder immün yetmezlik hastalıkları ise kalıtsal olmayan, yaşam sırasında kazanılmış bazı bozukluklar sonucunda gelişir. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, *Ebstein Barr virüs*, *Cytomegalovirüs*, kızamık gibi enfeksiyonlar, bazı hastalıkların tedavisi için uzun süre kullanılan kortikosteroidler ve diğer immünsupresif ilaçlar, çinko ve demir gibi bazı besinsel eksiklikleri, malnütrisyon, üremi ve diyabet gibi bazı metabolik hastalıklar, antikor veya lenfosit kaybına yol açan başka hastalıkların oluşması ile sekonder immün yetmezlik hastalıkları ortaya çıkabilir (Devonshire ve Makhija 2019; Abbas ve ark. 2023).

Primer immün yetmezlik hastalıkları sınıflandırması birkaç farklı şekilde yapılmıştır. Primer immün yetmezlikler 2022 yılında şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Hücresel ve Hümorale Bağışıklığı Etkileyen İmmün Yetmezlikler
2. Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikler
3. Ağırlıklı Olarak Antikor Eksiklikleri
4. İmmün Disregülasyon Hastalıkları
5. Fagosit Sayıları ve İşlevlerindeki Defektler
6. İntrinsik ve Doğal İmmün Sistem Defektleri
7. Otoinflamatuar Hastalıklar
8. Kompleman Eksiklikleri

9. Kemik İliği Yetmezlikleri

10. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopyaları (Bousfiha ve ark. 2022)

2.3.1. X'e Bağlı Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)

X'e bağlı agammaglobulinemi diğer adıyla Bruton hastalığı, X kromozomunun uzun kolunda bulunan Bruton tirozin kinaz genindeki mutasyonlar nedeniyle B lenfosit farklılaşmasının bir evrede durması sonucu meydana gelir. Bruton tirozin kinaz, pre-B hücrelerinin olgun B lenfositlerine dönüşümünde büyük bir öneme sahiptir. Bu gendeki mutasyon sonucu B lenfosit gelişimi durur ve hastaların periferik kanda olgun B lenfosit seviyeleri önemli derecede (<%1) azalmıştır. Bu sebeple plazma hücreleri de oluşamaz ve sonuç olarak neredeyse hiç humoral yanıt yoktur. Bu hastalarda tüm immünglobulin sınıfları belirgin derecede düşük saptanır. Bruton hastalığı erkeklerde görülmekte olup sıklığı tüm ırk ve etnik gruplarda yaklaşık olarak milyonda üç-altıdır (Hernandez-Trujillo ve ark. 2014; Suri ve ark. 2016; Smith ve Berglöf 2016).

X'e bağlı agammaglobulinemi hastaları anneden transplasental geçen koruyucu IgG'ler azaldığında, yaklaşık altı-on iki aylıkken semptomatik hale gelir. Hastaların çoğunda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülür ve %50'sinden fazlasında yaşamlarının iki yılı boyunca ağır enfeksiyonlar görülür. Tipik olarak bu hastalarda otit, sinüzit, bronşit, pnömoni gibi tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve gastrointestinal enfeksiyonlar görülürken bu enfeksiyonlar genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae tip B*, *Streptococcus pyogenes* ve *Pseudomonas* türleri gibi kapsüllü piyojenik bakteriler nedeniyle oluşur. Yapılan fizik muayenede tonsiller, adenoidler ve lenf bezleri hipoplazik saptanır. En sık görülen komplikasyonlar kronik otit, kronik sinüzit, mastoidit ve bronşektazidir. Erkek bir hastada CD19⁺ B lenfositlerinin sayısının %2'nin altında olması, Bruton tirozin kinaz geninde mutasyon saptanması, nötrofil veya monositlerde Bruton tirozin kinaz mRNA yokluğu, monosit veya trombositlerde Bruton tirozin kinaz protein yokluğu, anne tarafından kuzenlerin CD19⁺ B lenfositlerinin %2'den az olması, ilk beş yaşta tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, serum IgG, IgM, IgA düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük seviyede olması, izohemaglutininlerin yokluğu, aşı cevabının olmaması ve diğer hipogammaglobulinemi yapan nedenlerin dışlanması ile tanıya gidilir (Suri ve ark. 2016; Neyzi ve ark. 2020).

Bruton hastalığının küratif tedavisi henüz bulunamamıştır. Hastalığın yönetimi enfeksiyonları önlemek ve uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavi etmektir. Düzenli immünglobulin replasman tedavisinden (IgRT)  nce bu hastaların çoğu, akciğer hastalığı, sepsis veya menenjit komplikasyonları nedeniyle on yaşından önce  liyordu. Erken tanı alan hastaların düzenli IgRT alması ve enfeksiyonları tedavi eden veya önleyen antibiyotiklerin kullanımı ile normal bir yaşam kalitesine sahip olmaları ve 40 yaşın üzerinde yaşamaları beklenir (Lackey ve Ahmad 2023).

2.3.2. Süt  ocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi 5 ile 24 ay arasındaki çocuklarda serum IgG düzeylerinde yaşa göre normal değerlerin iki standart deviasyonun altında olması ve iki ila altı yaş arasında normal değgerlere dönmesiyle karakterize bir primer immün yetmezliktir (Justiz Vaillant ve ark 2023).

Hastalarda hastane yatışı ya da parantral tedavi gerektiren enfeksiyonlardan ziyade hafif seyirli tablolar sık görülür. Fizik muayenede tonsiller ve lenf bezlerinde hipoplazi yoktur. Bu hastalarda bir veya daha fazla immünglobulin serisinde düşüş görülebilir. B lenfositlerin sayıları, antikor yapım süreci ve hüresel immünite normaldir (Justiz Vaillant ve ark 2023).

Tedavide hastaların sayıca az olan immünglobülin değerleri normale ulaşana kadar, sağlıklı çocuklardaki gibi enfeksiyon tablolarında uygun antimikrobiyaller kullanılır (Justiz Vaillant ve ark 2023).

2.3.3. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) semptomatik olan en sık primer immün yetmezliktir. Bu hastalık hipogammaglobulinemi ve spesifik immünglobulinlerin üretiminin bozulması ile karakterizedir. Hastalığın etyolojisinin %75-80'i tanımlanamamıştır. YDİY ile ilişkili gen mutasyonları hastaların yalnızca %20-25'inden sorumludur. Otozomal resesif, otozomal dominant ve çoğunlukla da sporadik olarak kalıtılır. YDİY'de altta yatan nedenler arasında B lenfosit olgunlaşmasında görevli çeşitli genlerde bozukluk yer almaktadır. Bazı hastalarda T ve B lenfosit etkileşiminde rol alan B lenfosit büyüme faktörü ve eş uyarımlar

için reseptörleri haritalayan genlerde mutasyon vardır. YDİY 25.000’de bir görülmektedir. YDİY tanısı çocuklarda 6-10 yaş arasında ve yetişkinlerde 26-40 yaş arasında daha fazla konulurken genellikle ergenlikten sonra olmak üzere genelde hastalar 20 ile 45 yaş arasında tanı alırlar (Oksenhendler ve ark. 2008; Pandit ve ark 2016; Yazdani ve ark. 2020). Ancak semptomlar çocukluk döneminde başlar. Dört yaşın altındaki çocuklarda hipogamaglobulinemi yaşla birlikte düzelebileceğinden dolayı YDİY tanısı düşünülmemelidir. Dört yaşından büyük, IgG ve IgA düzeyleri düşük, antikor yanıtları bozuk, tekrarlayan enfeksiyonları açıklayacak herhangi bir genetik bozukluk, primer veya sekonder antikor eksikliğine sebep olacak bir durum bulunmayan hastalarda YDİY düşünülmemelidir (Bonilla ve ark. 2016).

YDİY hastaları çok çeşitli şikayetlerle başvurabilir. Hastaların çok büyük kısmında tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları gözlenir. Otoimmün hastalıklar ve sitopeniler görülür. Bunların yanında akciğer ve gastrointestinal sistemde granümatöz enflamasyon, enteropatiye bağlı kronik ishal ve hematolojik maligniteler gibi ölümle sonuçlanabilen tablolar da görülebilir. Bu hastalarda *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus*, *Mikoplazma*, *Üreaplazma* türleri ve *Rhinovirüslerle* tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, bronşektaziler ve otitler sıktır (Gathmann ve ark. 2014; Yazdani ve ark. 2020).

YDİY düşünülen hastaların tanısı için şu kriterlerin karşılanması gerekmektedir;

1. Hastaların dört yaşından büyük olması,
2. Yaşa göre IgG ve IgA düzeylerinin düşük olması,
3. İzohemaglutinin titreesi ve özgül aşı cevabının düşük olduğunun gösterilmesi,
4. Diğer primer veya sekonder antikor eksiklerinin dışlanması (Gathmann ve ark. 2014; Yazdani ve ark. 2020).

Tanı alan hastalarda uygulanan düzenli IgRT enfeksiyonların sıklığını, şiddetini ve hastane yatışlarını azaltmaktadır. Bu hastalarda profilaktik antibiyotik ve canlı olmayan aşılarla bağışıklama önerilmektedir. Hastaların prognozunda pulmoner komplikasyonlar ve malignitelerin varlığı ağır seyredeceğine işaret ederken uygun ve erken tedavi ile bu komplikasyonların gelişimi önlenabilir veya yavaşlatılabilir (Gathmann ve ark. 2014; Yazdani ve ark. 2020).

2.3.4. Selektif IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği, IgG ve IgM düzeylerinin normal olduğu, dört yaşın üzerindeki bireylerde serum IgA düzeyinin 7 mg/dL'nin altında olması ve diğer hipogamaglobulinemi ve immün yetmezlik sebeplerinin olmaması ile karakterizedir. Etiyolojinin aydınlanması için çok sayıda farklı araştırma yapılmasına rağmen kesin patogenezi henüz bilinmemektedir. Ailesel geçişin %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Selektif IgA eksikliği otozomal resesif ve otozomal dominant geçişin yanında genel olarak sporadik ortaya çıkmaktadır. Selektif IgA eksikliği heterojen bir yapıya sahiptir, bu nedenle farklı mekanizmaların etiyojide rol oynayabileceği düşünülmektedir. B lenfosit kusuru, T lenfosit anormallikleri ve son zamanlarda sitokin ağlarında bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Prevalansı dünya çapında yaklaşık yedi yüz kişide birdir (Yazdani ve ark. 2017; Cincicola ve ark. 2022).

Klinikte tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, gastrointestinal enfeksiyonlar, alerjik hastalıkların yanında sistemik lupus eritematozus, tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı gibi çok sayıda otoimmün hastalık, hiper ve hipotiroidizm ve nadiren maligniteler görülebilir. Bazı vakalar YDİY'ye ilerleyebilir (Swain ve ark. 2019).

Selektif IgA eksikliğinde tedavi profilaktik ya da terapötik antimikrobiyalardan oluşur. Selektif IgA eksikliğine IgG alt grup eksikliği eşlik ediyorsa ve antimikrobiyal profilaksi ile enfeksiyonlar kontrol altına alınamıyorsa IgRT verilebilir. Genel olarak prognoz iyidir ve hastalarda spontan düzelme görülebilir (Neyzi ve ark. 2020; Rawla ve ark. 2023).

2.3.5. İmmünglobulin G Alt Grubu Eksiklikleri

IgG alt grup eksikliği, toplam IgG miktarının normal olduğu hastada en az bir IgG alt grubunun yaşa göre normalinden 2 standart deviasyon altında olması durumudur. IgG alt grup eksikliği her on bin insandan birinde görülür (Barton ve ark. 2021; Kocaoğlu ve ark. 2022).

IgG alt grup eksikliği olan hastalarda klinik çoğunlukla asemptomatik olur. Çok az bir kısmında tekrarlayan enfeksiyonlar ve spesifik antijenlere karşı yetersiz antikor yanıtı görülür. Tedavide gerekli olduğunda antimikrobiyal verilir. Bunun yanında kliniğin şiddetine göre IgRT verilebilir (Neyzi ve ark. 2020).

2.3.6. Selektif IgM Eksikliği

Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (European Society for Immunodeficiencies - ESID) tanı kriterlerine göre selektif IgM eksikliği, IgM düzeylerinin sürekli olarak yokluğu ya da hastanın yaşına göre normal IgM değerinin iki standart deviasyonun altında olması veya o yaşın normal IgM değerinin %10'unun altında olması olarak tanımlanır. Bununla beraber tanı için IgA, IgG ve IgG alt gruplarının normal seviyelerde olması, normal aşı cevapları, T lenfosit sayı ve işlev kusurlarının dışlanması ve enfeksiyonlar, genetik sendromlar, kromozomal anomaliler, ilaçlar, lenfomalar, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom ve timoma gibi sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması gerekmektedir. Bu tanıma rağmen bazı otörler selektif IgM eksikliğini; IgG alt grup eksikliği, T lenfosit alt grup sayı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler ve aşılarla verilen bozulmuş cevaplar hariç tutulmadan tanımlanması gerektiğini öne sürmektedir (Taietti ve ark. 2023).

Selektif IgM eksikliği ilk defa Hobbs ve arkadaşları tarafından 1967 yılında fulminan seyreden meningokokal septisemili iki erkek hastada çok düşük düzeyde ölçülen IgM seviyeleri sonrası tanımlanmıştır (Hobbs ve ark. 1967).

Toplum temelli bir çalışmada IgM'i ölçülemeyecek kadar düşük olan hastaların prevalansı yaklaşık %0,03 olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, eksik ancak tespit edilebilir IgM düzeylerine sahip olanların prevalansı; hastanede yatan hastalarda %0,1-3'e, seçilmemiş toplum sağlığı taramasında %1,6'ya, bir alerji ve immünoloji kliniğinde %0,07'ye ve başka bir yetişkin alerji ve immünoloji kliniğinde %0,26'ya yakındır. Erkeklerde (%1,97) kadınlara (%1,42) kıyasla biraz daha yüksek bir oranda görülür (Goldstein ve ark. 2008).

Günümüzde selektif IgM eksikliğini patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Son yirmi yılda yürütülen çeşitli in vivo ve in vitro immünolojik, fenotipik ve fonksiyonel çalışmalarda sıklıkla çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Hastalığın patogenezi yardımcı T hücre defektinin neden olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi, IgM'e bağlı B hücre farklılaşmasındaki bozukluğun neden olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır. Ancak selektif IgM eksikliğini etyolojisinde sorumlu kesin bir genetik veya moleküler bozukluk henüz gösterilememiştir (Goldstein ve ark. 2006; Taietti ve ark. 2023). Bununla birlikte literatürde selektif IgM eksikliği olan hastalarda 1, 18 ve 22. kromozomlarda bazı

anormallikler tespit edilmiştir. Kromozomlarda tespit edilen anormallikler, 1. kromozomda daralma, 18. kromozomda parsiyel delesyon ya da ring, 22. kromozomda delesyondur. İmmünglobulin hafif zinciri, 22q11.2 bölgesinde kodlanmış olup bu bölgedeki anormalliklerde immünglobulin sentezininin azaldığı gösterilmiştir (Gupta ve Gupta 2017).

Selektif IgM eksikliği olan hastaların %80'den fazlasında tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Rinit, otitis media ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla beraber bronşektazi gelişme olasılığını arttıran tekrarlayan pnömoniler; selektif IgM eksikliği olan hastalarda en sık görülen klinik tablolardır. Ancak oküler herpes ve herpes labialis gibi viral enfeksiyonlar, septik artrit gibi invaziv enfeksiyonlar, bakteriyel menenjit, sepsis ve miliyer tüberküloz gibi hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar da bildirilmiştir. En yaygın mikrobiyal organizmalardan bazıları *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus* ve *Giardia lamblia*dır (Louis ve Gupta 2014; Taietti ve ark. 2023).

Selektif IgM eksikliği olan hastalarda enfeksiyon kliniği dışında çok sık olarak alerjik hastalıklar da eşlik etmektedir. Hastaların %40'a yakınında alerjik belirtiler görülmektedir. Yapılan bir çalışmada astım ve alerjik rinit sıklığı %30 ila 45 arasında olduğu tespit edilmiştir. Sık olarak görülen astım ve alerjik rinitin yanında birliktelik gösteren diğer alerjik hastalıklar şunlardır; atopik dermatit, ürtiker, idiyopatik anjiödem ve anaflaksi (Taietti ve ark. 2023).

Çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, myastenia gravis, hashimoto tiroiditi, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura, psöriyazis, gibi otoimmün hastalıklar ve selektif IgM eksikliğinin birlikte görüldüğü vakalar bildirilmiştir (Ni ve ark. 2020; Taietti ve ark. 2023; Farinha ve ark. 2024).

Primer immün yetmezliklerde sebebi anlaşılamamış olsa da malignensi riskinin artmış olduğu birçok çalışmada ortaya koyulmuştur. Akut miyeloid lösemi (AML), non-Hodgkin lenfoma, hepatoselüler karsinom, tiroid kanseri, gastrointestinal sistemde adenom, meme kanseri, squamöz hücreli karsinom gibi maligniteler ile selektif IgM eksikliği birlikteliği bildirilmiştir. Bu maligniteler B hücre defektlerine sekonder olabileceği gibi insidental olarak da selektif IgM eksikliğine eşlik etmiş olabilir (Louis ve Gupta 2014; Ni ve ark. 2020; Taietti ve ark. 2023; Farinha ve ark. 2024).

Selektif IgM eksikliğinin tedavi yönetimine ilişkin henüz kesinleşmiş bir veri mevcut değildir. Çoğu hasta için IgRT gerekli değildir. Ancak ciddi antikor eksikliği ve tekrarlayan veya ağır enfeksiyon tablosu gelişen hastalara önerilebilir. Ayrıca biyolojik olarak aktif IgM ile zenginleştirilmiş IgRT'nin bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarını önleyebileceği düşünülebilir. Profilaktik olarak antibiyotik kullanımı ve ortaya çıkabilecek enfeksiyonların hızlı tedavi edilmesi önemlidir. Yetişkin hastalar, pediatrik hastalara göre IgRT ve/veya antibiyotik tedavisine daha sık gereksinim duymaktadır. Kapsüllü bakterilerden pnömokok ve meningokok da dahil olmak üzere sağlıklı popülasyona uygulanan aşılar selektif IgM eksikliği olan hastalara aynı şekilde uygulanmalıdır. Ancak bu hastalarda antikor yanıtı azalabilir. Bazı hastalıklara karşı koruyuculuk oluşması için konjuge aşılarla tekrarlanan dozlara ihtiyaç duyulabilir (Taietti ve ark. 2023).

Bazı bebeklerde selektif IgM eksikliği geçici olabilmektedir. Ancak bu durumun prognozu hakkında henüz yeterli kanıt toplanamamıştır. Bunun yanında hastalığın seyri ve YDİY'ye ilerlemesi hakkında da kesin bir veri yoktur (Taietti ve ark. 2023).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Türü ve Evreni

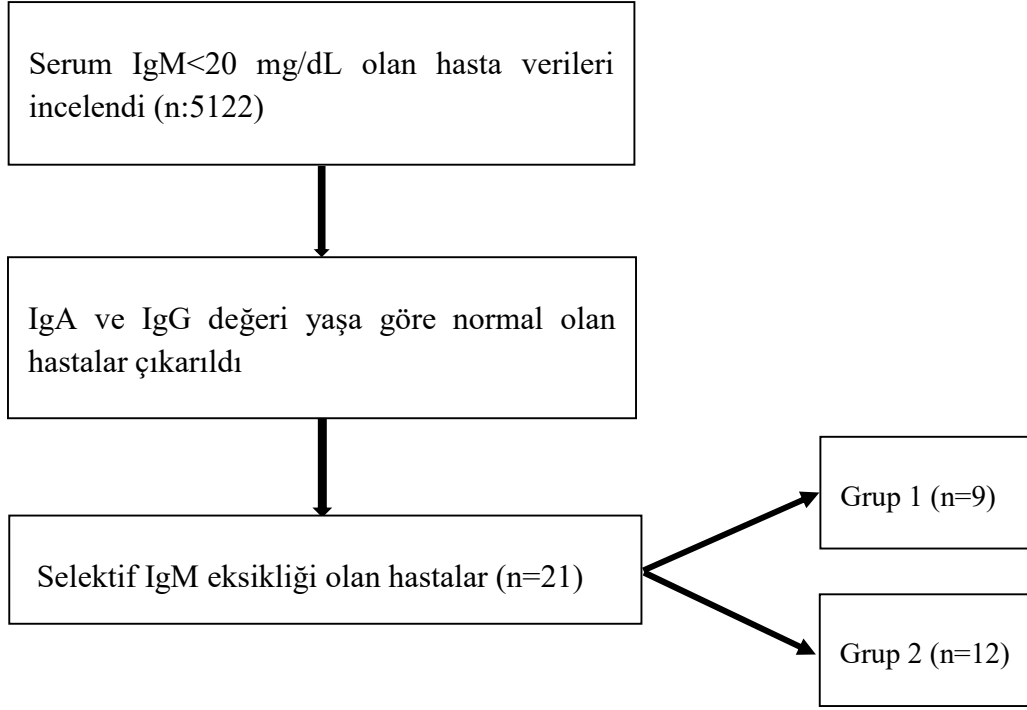
Çalışmamız retrospektif ve kesitsel olarak tasarlanmış olup, Ekim 2005 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi polikliniğine başvuran selektif IgM eksikliği tanısı koyulan 21 hasta değerlendirildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya serum IgM değeri 20 mg/dL'nin altında olması ile beraber serum IgA ve IgG değerlerinin normal olan hastalar dahil edildi.

3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Çalışma grubunun tespiti için hastanemizin bilgi sistemi kullanılmış olup IgM düzeyi <20 mg/dL olan toplam 5122 hasta kaydına ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen vakalar Şekil 5'de gösterilmiştir. Hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından edinilen bilgiler ile bir veri formu oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yaşı, aile öyküsü, anne baba akrabalığı gibi demografik verileri, fizik muayene bulguları, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, genetik tahlil sonuçları ve aldıkları tedaviler bu veri formuna kaydedildi. Çalışmamızda hasta verilerini iki basamaklı bir şekilde değerlendirdik. Birinci basamakta selektif IgM eksikliği olan hastaların hepsini tek bir grup olarak inceledik. İkinci basamakta ise çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları; sadece selektif IgM eksikliği olanlar (grup 1) ve selektif IgM eksikliğine eşlik eden hastalığı olanlar (grup 2) şeklinde iki gruba ayırdık. Bunu yapma amacımız bu iki grup arasında demografik bulgular, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, tedavi yaklaşımları ve yanıtları, prognozları ve klinik seyirlerini kıyaslayarak, hastaların takiplerinde farklı bir yaklaşımın gerekliliğini araştırmaktı.



Şekil 5. Çalışma şeması

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

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

3.5. Çalışmanın Etik Boyutu

Etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 2023/4120 numaralı, 06.01.2023 tarihli etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur.

4. BULGULAR

Tablo 1. Hastaların cinsiyet, doğum, akrabalık, özgeçmiş ve soygeçmişlerine ait özellikler

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Kız	6 (28,6)
Erkek	15 (71,4)
Doğum şekli	
Normal doğum	12 (57,1)
Sezeryan	9 (42,9)
Yenidoğan dönemi yatış öyküsü	
Yok	17 (81,0)
Var	4 (19,0)
Akrabalık	
Yok	9 (42,9)
Var	12 (57,1)
Kardeş ölümü	
Yok	19 (90,5)
Var	2 (9,5)
Akrabada bebek ölümü (0-2 yaş)	
Yok	13 (61,9)
Var	8 (38,1)
Ailede immün yetmezlik varlığı	
Yok	20 (95,2)
Var	1 (4,8)
Aşılama	
Yok	1 (4,8)
Tam	20 (95,2)

Çalışmaya 21 hasta dahil edildi. Hastaların %71,4'ü erkek, %28,6'sı kız idi. Erkek/kız oranı 2,5 idi. Hastaların %57,1'inin normal spontan vajinal yol (NSVY) ile

doğduğu saptandı. Hastaların %19'unun yenidoğan dönemi yatış öyküsü olduğu, %57,1'sinin anne ve babasının akraba olduğu belirlendi. Hastaların %9,5'inde kardeş ölümü, %38,1'inde akrabada bebek ölümü ve %4,8'inde (n=1) ailede immün yetmezlik öyküsü vardı. Son hastanın dayısının saf eritroid dizi aplazisi ile birlikte spesifik antikor eksikliği tanısı almış, ancak primer immün yetmezlik panelinde bir mutasyon saptanmamıştı. Bu olgumuz son 2 yıldır takibimizden çıktığı için kesin tanısını saptayamadık. Hastaların %4,8'inin aşıları yoktu (Tablo 1).

Hastaların yaş ortancası 15 yaş 9 ay, başvuru yaşı ortancası 4 yaş, tanı yaşı ortancası 4 yaş 7 ay, izlem süresi ortancası 42 ay, tanıda gecikme süresi ortancası 30 aydı. Hastaların ortalama şikayetlerinin başlama yaşı 42 ay idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum haftası ortancası 38 hafta, doğum ağırlığı 3200 gramdı. Hastaların göbeğinin ortanca 7 günde düştüğü, yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatan hastaların ortanca 11 gün yoğun bakımda kaldığı saptandı. Hastaların boy ortancası 136 cm, kilo ortancası 33 kg idi (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm hastaların yaş, başvuru, takip, doğum ve vücut ölçüm özellikleri

Özellik (n=21)	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Yaş (ay)	170,48±63,98	189,10 (110,40-215,86)
Başvuru yaşı (ay)	73,43±60,26	48,00 (20,0-129,0)
Tanı yaşı (ay)	80,10±59,38	55,00 (31,0-129,0)
İzlem süresi (ay)	57,04±49,00	42,00 (13,00-90,50)
Tanıda gecikme süresi (ay)	45,14±49,13	30,00 (5,50-96,00)
Doğum haftası (hafta)	37,76±2,07	38,00 (36,50-39,00)
Doğum ağırlığı (g)	3185,00±628,78	3200,00 (2750,00-3550,00)
Göbek düşmesi (gün)	8,04±2,45	7,00 (7,00-10,00)
YDYBÜ yatış süresi (n=4)	13,50±12,04	11,00 (3,50-26,00)
Boy (cm)	126,57±36,80	136,00 (89,00-155,00)
Kilo (kg)	32,89±22,12	33,00 (12,50-47,50)

Selektif IgM eksikliği tanısı olan ve takiplerinde ikinci bir hastalık tanısı alan vakaların iki tanı arasındaki süre ortancası 24 (1-3. Çeyreklik: 11,5-72,0) (min:7,0-max:108,0) aydı. Öncesinde bir hastalığı olan takiplerinde selektif IgM eksikliği tanısı alan

vakaların iki tanı arasındaki süre ortancası 8 (1-3. Çeyreklik: 8,0-21,0) (min:7,0-Max:60,0) aydı.

Hastaların %42,9'unda sadece selektif IgM eksikliği vardı, %9,5'inde selektif Ig M eksikliğinin yanında B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL), %9,5'inde YDİY, %9,5'inde Down sendromu vardı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların takibinde saptanan ek hastalıklar

Tanımlar	n (%)
Selektif IgM eksikliği	9 (42,9)
Selektif IgM eksikliği + B hücreli akut lenfoblastik lösemi	2 (9,5)
Selektif IgM eksikliği + Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	2 (9,5)
Selektif IgM eksikliği + Down sendromu	2 (9,5)
Selektif IgM eksikliği + Akut miyeloid lösemi	1 (4,8)
Selektif IgM eksikliği + DiGeorge sendromu	1 (4,8)
Selektif IgM eksikliği + DOCK8 eksikliği	1 (4,8)
Selektif IgM eksikliği + Evans sendromu	1 (4,8)
Selektif IgM eksikliği + ITK eksikliği + Hodgkin lenfoma	1 (4,8)
Selektif IgM eksikliği + Widemann-Steiner sendromu	1 (4,8)

Tüm hastaların %61,9'unda yapılan 48 genlik primer immün yetmezlik paneli sonucunun normal geldiği, %9,5'inde trizomi 21 olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların genetik analiz sonuçları

Genetik Analiz Sonucu	n (%)
Normal	13 (61,9)
Trizomi 21	2 (9,5)
22q11 delesyonu, 22q13 delesyonu	1 (4,8)
DOCK8 otozomal resesif homozigot mutasyonu	1 (4,8)
ITK homozigot mutasyonu	1 (4,8)
Kmt 2a (MLL geni) heterozigot mutasyon	1 (4,8)
Kmt 2d otozomal dominant heterozigot mutasyonu	1 (4,8)
STAT-1 otozomal dominant heterozigot mutasyonu	1 (4,8)

Hastaların %19'u pnömoni, %14,3'si bronşit, %14,3'si kronik öksürük, %14,3'si halsizlik ve eklem ağrısı, %9,5'i tonsillofarenjit, %9,5'i ürtiker, %9,5'i tekrarlayan oküler herpes, %4,8'si tekrarlayan herpetik gingivostomatit, %4,8'si atopik dermatit tabloları ile prezente oldu (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların başvuru şekilleri ve tanıları

Bulgu	n (%)
Pnömoni	4 (19)
Bronşit	3 (14,3)
Kronik öksürük	3 (14,3)
Halsizlik ve eklem ağrısı	3 (14,3)
Tonsillofarenjit	2 (9,5)
Ürtiker	2 (9,5)
Tekrarlayan oküler herpes	2 (9,5)
Tekrarlayan herpetik gingivostomatit	1 (4,8)
Atopik dermatit	1 (4,8)

Hastaların başvurudan önceki son bir yılda %19'unun 6 kez, %19'unun 12 kez tonsillofarenjit geçirdiği, %4,8'inin 1 kez, %9,5'inin 2 kez otitis media geçirdiği belirlendi. Hastaların başvurudan önceki son bir yılda %19'unun 12 kez bronşit, %9,5'inin 12 kez pnömoni, %9,5'inin 1 kez akut gastroenterit geçirdiği saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların başvurudan önceki son bir yılda geçirdiği enfeksiyonlar

Enfeksiyon türü	n (%)
Tonsillofarenjit sıklığı	
Yok	13 (61,9)
6 kez	4 (19,0)
12 kez	4 (19,0)
Otitis media sıklığı	
Yok	18 (85,7)
1 kez	1 (4,8)
2 kez	2 (9,5)
Bronşit sıklığı	
Yok	10 (47,6)
1 kez	1 (4,8)
2 kez	1 (4,8)
3 kez	1 (4,8)
4 kez	2 (9,5)
6 kez	2 (9,5)
12 kez	4 (19,0)
Pnömoni sıklığı	
Yok	16 (76,2)
6 kez	2 (9,5)
8 kez	1 (4,8)
12 kez	2 (9,5)
Akut gastroenterit sıklığı	
Yok	19 (90,5)
1 kez	2 (9,5)

*Bazı hastalarda son bir yılda birden fazla farklı tekrarlayan enfeksiyon görülmüştür.

Hastaların tanı almadan önceki son bir yılda %38,1'inin tekrarlayan tonsillofarenjit, %9,5'inin tekrarlayan otitis media, %47,6'sının tekrarlayan bronşit, %23,8'inin tekrarlayan pnömoni geçirdiği saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların tanı almadan önceki son bir yılda geçirdiği tekrarlayan enfeksiyonlar

Enfeksiyon türü	n (%)
Tekrarlayan tonsillofarenjit	
Yok	13 (61,9)
Var	8 (38,1)
Tekrarlayan otitis media	
Yok	19 (90,5)
Var	2 (9,5)
Tekrarlayan bronşit	
Yok	11 (52,4)
Var	10 (47,6)
Tekrarlayan pnömoni	
Yok	16 (76,2)
Var	5 (23,8)
Tekrarlayan akut gastroenterit	
Yok	21 (100)
Var	-

Hastaların %65'inin izohemaglutinin titresi düşüktü. %33,3'ünün hepatit B, %71,4'ünün pnömokok, %58,3'ünün tetanoz aşısı cevabı yoktu. %75'inin tüberkülin deri testi anerjikti (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların izohemaglutinin sonucu, aşı cevapları, tüberkülin deri testi sonucu ve timus varlığı

Özellikler	n (%)
İzohemalutinin titresi (n=17)	
Normal	6 (35)
Düşük	11 (65)
Hepatit B aşı cevabı (n=18)	
Yok	6 (33,3)
Var	12 (66,7)
Pnömonokok aşı cevabı (n=7)	
Yok	5 (71,4)
Var	2 (28,6)
Tetanoz aşı cevabı (n=12)	
Yok	7 (58,3)
Var	5 (41,7)
Tüberkülin deri testi sonucu (n=4)	
Anerjik	3 (75,0)
18 mm	1 (25,0)
Akciğer grafisinde timus varlığı (n=13)	
Var	13 (100,0)

Hastaların %23,8'inin tonsillektomi/adenoidektomi ameliyatı olduğu, %23,8'inin alerji öyküsü olduğu, %47,6'sının astım için inhaler tedavi aldığı belirlendi. Hastaların %23,8'inde pamukçuk, %19'unda döküntülü hastalık olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %14,3'ünde lenfadenit, %14,3'ünde hepatosplenomegali, %28,6'sında büyüme gelişme geriliği vardı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların klinik özellikleri

Özellikler (n=21)	n (%)
Tonsillektomi/Adenoidektomi ameliyatı	
Yok	16 (76,2)
Var	5 (23,8)
Alerji öyküsü	
Yok	16 (76,2)
Var	5 (23,8)
Astım inhaler tedavi	
Yok	11 (52,4)
Var	10 (47,6)
Pamukçuk	
Yok	16 (76,2)
Var	5 (23,8)
Döküntülü hastalık	
Yok	17 (81,0)
Var	4 (19,0)
Lenfadenit	
Yok	18 (85,7)
Var	3 (14,3)
Hepatosplenomegali	
Yok	18 (85,7)
Var	3 (14,3)
Büyüme gelişme geriliği	
Yok	15 (71,4)
Var	6 (28,6)
Epilepsi	
Yok	18 (85,7)
Var	3 (14,3)
Tiroid hastalığı	
Yok	19 (90,5)
Var	2 (9,5)
Ek hastalık	
Yok	8 (38,1)
Var	13 (61,9)

Alerjik testi yapılan 16 hastanın %25'inde alerji tespit edildi. Bu 16 hastanın %18,8'inde besin alerjisi, %18,8'inde inhaler alerjisi vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların alerjik yönden değerlendirilmesi

Özellikler	n (%)
Alerji (n=16)	
Yok	12 (75,0)
Var	4 (25,0)
Besin alerjisi (n=16)	
Yok	13 (81,3)
Var	3 (18,8)
İnhaler alerjisi (n=16)	
Yok	13 (81,3)
Var	3 (18,8)

Hastaların %20'sinde yumurta, %6,7'sinde süt alerjisi vardı. Hastaların %20'sinde inhaler spesifik IgE pozitif idi. Hastaların %76,9'unun inhaler deri prick testi negatif, %92,8'inin besin deri prick testi negatifti (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların alerji testlerinin ayrıntılı sonuçları

Özellikler	n (%)
Besin spesifik IgE (n=15)	
Negatif	12 (80,0)
Yumurta	3 (20,0)
Süt	1 (6,7)
İnhaler spesifik IgE (n=15)	
Negatif	12 (80,0)
Pozitif	3 (20,0)
Deri prick inhaler (n=13)	
Negatif	10 (76,9)
Ev tozu	2 (15,4)
Kedi	1 (7,7)
Çimen	1 (7,7)
Ağaç	1 (7,7)
Kazayağı	1 (7,7)
Deri prick besin (n=14)	
Negatif	13 (92,8)
Süt	1 (7,2)
Yumurta	1 (7,2)

Hastaların tam kan sayımı, immünoglobulin ve IgG alt grup değerleri Tablo 12’de sunuldu.

Tablo 12. Hastaların tam kan sayımı, immünoglobulin ve immünoglobulin G alt grup değerleri

Parametreler	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Lökosit (/mm ³)	7900,95±3894,98	6800,0 (4780,0-11610,0)
Nötrofil (/mm ³)	4162,90±2666,65	3500,0 (2030,0-6120,0)
Lenfosit (/mm ³)	2688,76±1754,48	2100,0 (1585,0-3635,0)
Eozinofil (/mm ³)	29,38±39,30	10,0 (2,0-45,0)
Hemoglobin (g/dL)	11,46±2,35	12,30 (9,3-13,0)
Trombosit (/mm ³)	244,23±119,64	243,0 (178,0-305,5)
İmmünglobulin G (mg/dL)	961,47±217,20	891,00 (808,50-1105,00)
İmmünglobulin A (mg/dL)	112,80±88,29	92,00 (48,50-149,00)
İmmünglobulin M (mg/dL)	15,80±3,48	17,00 (14,00-18,00)
İmmünglobulin E (mg/dL)	52,49±83,72	18,00 (17,00-45,50)
İmmünglobulin G1 (mg/dL)	800,33±217,06	755,06 (595,50-986,75)
İmmünglobulin G2 (mg/dL)	154,58±88,81	151,50 (91,25-190,25)
İmmünglobulin G3 (mg/dL)	65,58±36,87	59,00 (34,00-105,00)
İmmünglobulin G4 (mg/dL)	24,08±31,87	9,50 (6,25-33,00)

Hastaların tam kan sayım sonuçlarına göre %33,3'ünde lenfopeni, %28,6'sında anemi, %9,5'inde trombositopeni vardı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalarda lenfopeni, anemi, trombositopeni varlığı

Özellikler (n=21)	n (%)
Lenfopeni	
Yok	14 (66,7)
Var	7 (33,3)
Anemi	
Yok	15 (71,4)
Var	6 (28,6)
Trombositopeni	
Yok	19 (90,5)
Var	2 (9,5)

Hastaların periferik lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarına ait değerler Tablo 14'te gösterildi. Hastaların CD3 yüzdesi ortancası 65, mutlak CD3 ortancası 1853 idi.

Tablo 14. Hastaların periferik lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayıları

Parametreler	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Min-Max
CD3 (yüzde) (n=19)	62,52±17,42	65,00 (54,00-74,00)	21,00-89,00
Mutlak CD3 (n=19)	1976,89±1240,89	1853,00 (1067,0-2814,0)	240,00-4891,00
CD4 (yüzde) (n=19)	32,15±12,41	29,00 (22,00-45,00)	13,00-54,00
Mutlak CD4 (n=19)	1032,63±730,33	758,00 (462,00-1691,00)	145,00-2847,00
CD8 (yüzde) (n=19)	28,57±11,93	28,00 (24,00-34,00)	5,00-53,00
Mutlak CD8 (n=19)	912,57±653,27	775,00 (408,00-1148,00)	91,00-2510,00
CD16-56 (yüzde) (n=19)	13,82±11,44	7,10 (5,00-23,00)	2,48-39,00
Mutlak CD16-56 (n=19)	493,63±589,80	231,00 (111,00-720,00)	7,00-2537,00
CD19 (yüzde) (n=19)	18,70±13,52	18,00 (10,00-24,00)	2,82-65,00
Mutlak CD19 (n=19)	736,92±695,44	504,00 (208,1140,00)	7,50-2762,00
CD20 (yüzde) (n=5)	21,62±23,11	14,00 (5,55-41,50)	3,10-61,00
CD27 (yüzde) (n=13)	4,06±4,91	2,20 (0,70-4,90)	0-15,00
CD31 yüzde (n=15)	26,40±14,42	31,00 (18,00-34,00)	1,20-52,50
DR (yüzde) (n=18)	23,16±14,73	21,50 (11,75-28,25)	4,00-69,00
Class (yüzde) (n=17)	98,47±1,32	99,00 (97,00-100,00)	96,00-100,00
CD45 RA (n=17)	50,52±30,96	42,00 (29,00-75,50)	1,00-99,00
CD45 RO (n=17)	32,00±22,98	28,00 (13,00-62,00)	8,00-64,00
TCR A-B (n=5)	52,00±19,92	63,00 (32,50-66,00)	20,00-67,00
TCR G-D (n=4)	4,25±2,87	4,00 (1,75-7,00)	1,00-8,00

Hastaların %26,3'ünde CD3, %36,3'ünde CD4, %21,1'inde CD8, %36,8'inde CD16-56, %26,3'ünde CD19, %40'ında CD20 düşüktü (Tablo 15).

Tablo 15. Lenfosit alt gruplarının hastalardaki dağılımı

Özellikler	n (%)
CD3 (n=19)	
Normal	14 (73,7)
Düşük	5 (26,3)
CD4 (n=18)	
Normal	12 (63,2)
Düşük	7 (36,8)
CD8 (n=19)	
Normal	15 (78,9)
Düşük	4 (21,1)
CD16-56 (n=19)	
Normal	12 (63,2)
Düşük	7 (36,8)
CD19 (n=19)	
Normal	14 (73,7)
Düşük	5 (26,3)
CD20 (n=5)	
Normal	3 (60,0)
Düşük	2 (40,0)

Hastaların %47,6'sının profilaktik tedavi aldığı, %52,4'ünün IgRT aldığı, %76,2'sinin servis yatışı, %23,8'inin yoğun bakım yatışı olduğu ve %47,6'sının intravenöz antibiyotik gereksinimi olduğu belirlendi (Tablo 16). Profilaktik tedavi alan hastaların %70'inin sadece trimetoprim/sulfametoksazol kullandığı, %20'sinin trimetoprim/sulfametoksazol ile beraber asiklovir/valasiklovir kullandığı ve %10'unun sadece asiklovir kullandığı tespit edildi.

Tablo 16. Hastaların tedavi ve hastane yatış durumları

Özellikler (n=21)	n (%)
Profilaktik tedavi	
Yok	11 (52,4)
Var	10 (47,6)
IgRT	
Yok	10 (47,6)
Var	11 (52,4)
Servis yatışı	
Yok	5 (23,8)
Var	16 (76,2)
Yoğun bakım yatışı	
Yok	16 (76,2)
Var	5 (23,8)
İV antibiyotik gereksinimi	
Yok	11 (52,4)
Var	10 (47,6)

Hastalar sadece selektif IgM eksikliği olanlar (grup 1) ve selektif IgM eksikliğinin yanında eşlik eden bir hastalığı olanlar (grup 2) olarak 2 gruba ayrılarak tekrar değerlendirildi. Çalışmaya %42,9'u (n=9) grup 1, %57,1'i (n=12) grup 2 olan 21 hasta dahil edildi. Grup 1'deki hastaların %66,7'si, Grup 2'deki hastaların %75'i erkekti. Grup 1 ve 2'nin cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,523). Grup 1'dekilerin %22,2'si, grup 2'dekilerin %58,3'ünün sezeryan ile doğduğu saptandı. Grupların doğum şekilleri arasında fark yoktu (p=0,113). Grup 1 ve 2'nin yenidoğan dönemi yatış öyküsü varlığı, akrabada bebek ölümü ve ailede immün yetmezlik varlığı benzerdi (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların cinsiyet, doğum, akrabalık, özgeçmiş ve soygeçmişlerine ait özelliklerin karşılaştırması

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kız	3 (33,3)	3 (25,0)	0,523
Erkek	6 (66,7)	9 (75,0)	
Doğum şekli			
Normal doğum	7 (77,8)	5 (41,7)	0,113
Sezeryan	2 (22,2)	7 (58,3)	
Yenidoğan dönemi yatış öyküsü			
Yok	8 (88,9)	9 (75,0)	0,414
Var	1 (11,1)	3 (25,0)	
Akrabalık			
Yok	4 (44,4)	5 (41,7)	1,0
Var	5 (55,6)	7 (53,8)	
Kardeş ölümü			
Yok	9 (100,0)	10 (83,3)	-
Var	-	2 (16,7)	
Akrabada bebek ölümü (0-2 yaş)			
Yok	6 (66,7)	7 (58,3)	0,528
Var	3 (33,3)	5 (41,7)	
Ailede immün yetmezlik varlığı			
Yok	8 (88,9)	12 (100,0)	-
Var	1 (11,1)	-	

*Fisher Exact test

Grup 1'de yer alan hastaların ortanca yaşı 17 yaş, grup 2'deki hastaların ortanca yaşı 12 yaş 11 ay idi. Grup 1 ve 2'nin güncel yaşları arasında fark yoktu ($p=0,193$). Her iki grupta yer alan hastaların başvuru yaşı, takip süresi, tanıda gecikme süresi, doğum haftası, doğum ağırlığı, göbek düşme günü, YDYBÜ yatış süreleri ve boy, kiloları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların yaş, başvuru, takip, doğum ve vücut ölçümlerine ait özelliklerin karşılaştırması

Özellik (n=21)	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş (ay)	204,0 (118,2-248,4)	155,4 (99,5-202,0)	0,193
Başvuru yaşı (ay)	39,0 (20,0-169,0)	46,0 (16,0-140,0)	0,554
Takip süresi (ay)	15,0 (10,5-80,0)	42,5 (30,7-113,2)	0,277
Tanıda gecikme (ay)	36,0 (18,0-120,0)	11,5 (3,5-54,0)	0,169
Doğum haftası (hafta)	38,0 (36,5-39,5)	38,5 (36,2-39,0)	0,972
Doğum ağırlığı (g)	3000,0 (2800,0-3450,0)	3375,0 (2575,0-3713,7)	0,862
Göbek düşmesi (gün)	8,0 (7,0-10,0)	7,0 (7,0-9,7)	0,554
YDYBÜ yatışı (n=4)	2,0	14,0 (8,0)	0,500
Boy (cm)	155,0 (109,5-170,0)	118,5 (77,2-150,7)	0,082
Kilo (kg)	45,0 (18,5-68,0)	25,1 (8,6-41,0)	0,069

*Mann-Whitney U testi

Grup 1'de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda %66,7'si, grup 2'de yer alan hastaların ise %16,7'si tonsillofarenjit geçirmişti. Grup 1'de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda tonsillofarenjit geçirme oranı istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti (p=0,029). Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tanı almadan önceki son bir yılda otitis media, bronşit, pnömoni ve akut gastroenterit geçirme oranları benzerdi (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tanı almadan önceki son bir yılda geçirdiği enfeksiyonlara ait özellikler

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Tekrarlayan tonsillofarenjit			
Yok	3 (33,3)	10 (83,3)	0,029
Var	6 (66,7)	2 (16,7)	
Tekrarlayan otitis media			
Yok	8 (88,9)	10 (83,3)	0,612
Var	1 (11,1)	2 (16,7)	
Tekrarlayan bronşit			
Yok	5 (55,6)	5 (41,7)	0,425
Var	4 (44,4)	7 (58,3)	
Tekrarlayan pnömoni			
Yok	8 (88,9)	8 (66,7)	0,258
Var	1 (11,1)	4 (33,3)	
Tekrarlayan akut gastroenterit			
Yok	8 (88,9)	11 (91,7)	0,686
Var	1 (11,1)	1 (8,3)	

* Mann-Whitney U testi

Grup 1'de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda %33,3'ü 6 kez, %33,3'ü 12 kez, grup 2'de yer alan hastaların ise %8,3'ü 6 kez, %8,3'ü 12 kez tonsillofarenjit geçirmişti. Grup 1'deki hastaların %11,1'i tanı almadan önceki son bir yılda 1 kez, grup 2'de yer alan hastaların %16,7'si 2 kez otitis media geçirmişti (Tablo 20).

Tablo 20. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tanı almadan önceki son bir yılda geçirdiği enfeksiyonların sıklığı

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Tonsillofarenjit sıklığı			
Yok	3 (33,3)	10 (83,3)	
6 kez	3 (33,3)	1 (8,3)	-
12 kez	3 (33,3)	1 (8,3)	
Otitis media sıklığı			
Yok	8 (88,9)	10 (83,3)	
1 kez	1 (11,1)	-	-
2 kez	-	2 (16,7)	
Bronşit sıklığı			
Yok	5 (55,6)	5 (41,7)	
1 kez	1 (11,1)	-	
2 kez	1 (11,1)	-	
3 kez	-	1 (8,3)	-
4 kez	-	2 (16,7)	
6 kez	2 (22,2)	-	
12 kez	-	4 (33,3)	
Pnömoni sıklığı			
Yok	8 (88,9)	8 (66,7)	
6 kez	1 (11,1)	1 (8,3)	
8 kez	-	1 (8,3)	-
12 kez	-	2 (16,7)	
Akut gastroenterit sıklığı			
Yok	8 (88,9)	11 (91,7)	0,686
1 kez	1 (11,1)	1 (8,3)	

*Fisher Exact test

Grup 1 ve grup 2 arasında izohemaglutinin titresi açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0,043$). Bu farkın grup 2'deki hastaların izohemaglutinin değerlerinin düşük olma oranının daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı. Hem grup 1 hem grup 2'deki hastaların %33,3'ünün hepatit B aşısı cevabı yoktu ($p=0,706$). Grup 1'dekilerin tamamında, grup 2'dekilerin %60'ında pnömokok aşısı cevabı yoktu. Grup 2'dekilerin %57,1'inde tetanoz aşısı cevabı yoktu ($p=0,689$) (Tablo 21).

Tablo 21. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların izohemaglutinin sonucu, aşı cevapları, tüberkülin deri testi sonucu

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Aşılama			
Yok	1 (11,1)	-	-
Tam	8 (88,9)	12 (100,0)	-
İzohemaglutinin (n=17)			
Normal	5 (62,5)	1 (11,1)	0,043
Düşük	3 (37,5)	8 (88,9)	
Hepatit B aşısı cevabı (n=18)			
Yok	2 (33,3)	4 (33,3)	0,706
Var	4 (66,7)	8 (66,7)	
Pnömonokok aşısı cevabı (n=7)			
Yok	2 (100,0)	3 (60,0)	-
Var	-	2 (40,0)	
Tetanoz aşısı cevabı (n=12)			
Yok	3 (60,0)	4 (57,1)	0,689
Var	2 (40,0)	3 (42,9)	
Tüberkülin deri testi (n=4)			
Anerjik	-	3 (100,0)	-
18 mm	1 (100,0)	-	

*Fisher Exact test

Tonsillektomi/adenoidektomi ameliyatı grup 1'deki hastaların %22,2'sinde, grup 2'deki hastaların %25'inde vardı (p=0,647). Grup 1'deki hastaların %33,3'ünde, grup 2'deki hastaların %16,7'sinde alerji öyküsü vardı (p=0,353). Grup 1 ve 2'deki hastalarda astım inhaler tedavi alma, pamukçuk, döküntülü hastalık, büyüme gelişme geriliği, epilepsi görülme oranı benzerdi (p>0,05). Grup 1'deki hastaların %33,3'ünde, grup 2'deki hastaların %83,3'ünde ek hastalık vardı. Grup 2'de ek hastalık görülme oranı anlamlı ve daha yüksekti (p=0,029). Grup 2'deki hastaların %58,3'ünde genetik analiz sonucu anormaldi (Tablo 22).

Tablo 22. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların klinik özellikleri

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Tonsillektomi/Adenoidektomi ameliyatı			
Yok	7 (77,8)	9 (75,0)	0,647
Var	2 (22,2)	3 (25,0)	
Alerji öyküsü			
Yok	6 (66,7)	10 (83,3)	0,353
Var	3 (33,3)	2 (16,7)	
Astım inhaler tedavi			
Yok	5 (55,6)	6 (50,0)	0,575
Var	4 (44,4)	6 (50,0)	
Pamukçuk			
Yok	7 (77,8)	9 (75,0)	0,647
Var	2 (22,2)	3 (25,0)	
Döküntülü hastalık			
Yok	7 (77,8)	10 (83,3)	0,586
Var	2 (22,2)	2 (16,7)	
Lenfadenit			
Yok	9 (100,0)	9 (75,0)	-
Var	-	3 (25,0)	
Hepatosplenomegali			
Yok	9 (100,0)	9 (75,0)	-
Var	-	3 (25,0)	
Büyüme gelişme geriliği			
Yok	7 (77,8)	8 (66,7)	0,477
Var	2 (22,2)	4 (33,3)	
Epilepsi			
Yok	8 (88,9)	10 (83,3)	0,612
Var	1 (11,1)	2 (16,7)	
Tiroid hastalığı			
Yok	9 (100,0)	10 (83,3)	-
Var	-	2 (16,7)	
Genetik analiz sonucu			
Normal	9 (100,0)	5 (41,7)	-
Anormal	-	7 (58,3)	

*Fisher Exact test

Grup 1'deki hastaların %33'ünde besin alerjisi vardı, grup 2'deki hastaların %14,3'ünde besin alerjisi vardı. Grup 1'deki hastaların %22,2'sinde, grup 2'deki hastaların %14,3'ünde inhaler alerjisi vardı. Grup 1 ve 2 deki hastalarda inhaler alerji görülme oranı benzerdi (p=0,600) (Tablo 23).

Tablo 23. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların alerjik yönden değerlendirilmesi

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Alerji (n=16)			
Yok	6 (66,7)	6 (85,7)	0,580
Var	3 (33,0)	1 (14,3)	
Besin alerjisi (n=16)			
Yok	6 (66,7)	6 (85,7)	0,580
Var	3 (33,0)	1 (14,3)	
İnhaler alerjisi (n=16)			
Yok	7 (77,8)	6 (85,7)	0,600
Var	2 (22,2)	1 (14,3)	

*Fisher exact test

Grup 1'deki hastaların %25'inde yumurta, grup 2'deki hastaların %14,3'ünde yumurta, %14,3'ünde süt alerjisi vardı. İnhaler spesifik IgE grup 1'deki hastaların %37'sinde pozitif (Tablo 24).

Tablo 24. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların alerji testlerinin ayrıntılı sonuçları

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Besin spesifik IgE (n=15)			
Negatif	12 (75,0)	6 (85,7)	
Yumurta	2 (25,0)	1 (14,3)**	-
Süt	-	1 (14,3)**	
İnhaler spesifik IgE (n=15)			
Negatif	5 (62,5)	7 (100,0)	-
Pozitif	3 (37,5)	-	
Deri prick inhaler (n=13)			
Negatif	4 (57,1)	6 (100,0)	
Ev Tozu	2 (28,6)	-	
Kedi	1 (14,3)	-	-
Çimen	1 (14,3)	-	
Ağaç	1 (14,3)	-	
Kazayağı	1 (14,3)	-	
Deri prick besin (n=14)			
Negatif	8 (100,0)	5 (71,4)	
Süt	-	1 (14,3)	-
Yumurta	-	1 (14,3)	

*Fisher exact test, **Aynı hasta

Grup 1 ve 2'de yer alan hastaların lökosit, nötrofil, eozinofil, hemoglobin, trombosit düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0,05$). Grup 1'deki hastaların lenfosit değeri ortancası 3270 grup 2'dekilerin ise $1685 /\text{mm}^3$ idi. Grup 2'deki hastaların lenfosit düzeyi grup 1'den anlamlı düşüktü ($p=0,018$). Grup 1 ve grup 2'deki hastaların IgG, IgA, IgM, IgE düzeyleri ve IgG alt grupları düzeyleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tam kan sayımı, immüoglobulinler ve IgG alt grupları değerlerine ait özellikler

Parametreler	Gruplar (N=21)		p
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Lökosit (mm ³)	7600,0 (5530,0-13200,0)	6485,0 (4527,5-10002,5)	0,219
Nötrofil (mm ³)	3500,0 (2215,0-6500,0)	3420,0 (2022,5-6715,0)	0,754
Lenfosit (mm ³)	3270,0 (2200,0-5200,0)	1685,0 (968,0-2850,0)	0,018
Eozinofil (mm ³)	20,0 (4,5-65,0)	8,5 (0,5-28,2)	0,310
Hemoglobin (g/dL)	12,6 (11,7-13,7)	11,5 (8,4-12,6)	0,111
Trombosit (mm ³)	287,0 (215,0-322,0)	234,5 (104,5-286,5)	0,345
İmmüoglobulin G (mg/dL)	891,0 (866,0-1190,0)	879,0 (772,0-1050,7)	0,382
İmmüoglobulin A (mg/dL)	95,0 (41,5-147,0)	91,5 (72,2-169,5)	0,651
İmmüoglobulin M (mg/dL)	16,0 (15,0-18,0)	17,5 (10,7-18,0)	0,808
İmmüoglobulin E (mg/dL)	28,0 (18,0-45,5)	17,9 (16,2-73,3)	0,277
İmmüoglobulin G1 (mg/dL)	652,5 (586,5-751,5)	903,0 (617,2-1070,0)	0,214
İmmüoglobulin G2 (mg/dL)	134,0 (60,5-167,0)	151,5 (92,5-270,7)	0,570
İmmüoglobulin G3 (mg/dL)	26,0 (15,2-89,2)	79,0 (47,2-105,0)	0,154
İmmüoglobulin G4 (mg/dL)	16,0 (6,0-32,0)	9,5 (7,0-35,2)	0,683

*Mann-Whitney U testi

Grup 1'deki hastaların %11,1'inde, grup 2'deki hastaların %50'sinde lenfopeni vardı. Grup 1 ve 2'deki hastalarda lenfopeni varlığı benzerdi (p=0,078). Grup 1'deki hastaların %22,2'sinde, grup 2'deki hastaların %33,3'ünde anemi vardı (p=0,477). Grup 2'deki hastaların %16,7'sinde trombositopeni vardı (Tablo 26).

Tablo 26. Grup 1 ve grup 2'deki hastalarda lenfopeni, anemi, trombositopeni varlığı

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Lenfopeni			
Yok	8 (88,9)	6 (50,0)	0,078
Var	1 (11,1)	6 (50,0)	
Anemi			
Yok	7 (77,8)	8 (66,7)	0,477
Var	2 (22,2)	4 (33,3)	
Trombositopeni			
Yok	9 (100,0)	10 (83,3)	-
Var	-	2 (16,7)	

*Fisher exact test

Grup 1 ve grup 2'de yer alan hastaların periferik lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılar benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların periferik lenfosit alt grup oranları ve mutlak sayılarına ait özellikler

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik) - Min-Max	Ortanca (1-3. Çeyreklik) - Min-Max	
CD3 (yüzde) (n=19)	65,0 (61,0-68,0) - 55,0-79,0	65,5 (49,2-76,2) - 21,0-89,0	0,837
Mutlak CD3 (n=19)	2583,0 (1098,0-3900,0) - 1067,0-4891,0	1493,50 (909,2-2290,2) - 240,0-3691,0	0,196
CD4 (yüzde) (n=19)	37,0 (28,0-40,0) - 17,0-47,0	28,0 (19,7-45,7) - 13,0-54,0	0,592
Mutlak CD4 (n=19)	1536,0 (504,0-1852,0) - 343,0-2847,0	744,0 (456,0-1364,2) - 145,0-1932,0	0,384
CD8 (yüzde) (n=19)	29,0 (24,0-30,0) - 21,0-35,0	27,0 (21,0-39,2) - 5,0-53,0	0,999
Mutlak CD8 (n=19)	972,0 (432,0-1800,0) - 408,0-2117,0	723,5 (278,5-1128,5) - 91,0-2510,0	0,432
CD16-56 (yüzde) (n=19)	6,0 (5,0-12,0) - 3,4-39,0	13,5 (5,2-26,9) - 2,4-33,0	0,340
Mutlak CD 16-56 (n=19)	231,0 (111,0-720,0) - 90,0-787,0	323,0 (182,0-720,5) - 7,0-2534,0	0,773
CD19 (yüzde) (n=19)	19,0 (13,0-24,0) - 5,0-28,0	16,0 (8,5-22,6) - 2,8-65,0	0,384
Mutlak CD19 (n=19)	432,0 (298,0-1296,0) - 101,0-1752,0	515,5 (145,0-1010,2) - 7,5-2762,0	0,650
CD20 (yüzde)	-	14,0 (5,5-41,5) - 3,1-61,0	-
CD27 (yüzde) (n=13)	1,95 (1,62-3,1) - 1,6-3,5	3,3 (0,5-9,9) - 0-15,0	0,940
CD31 yüzde (n=15)	38,2 (26,7-48,9) - 23,0-52,5	30,0 (6,7-33,0) - 1,2-34,0	0,056
DR (yüzde) (n=18)	24,5 (11,2-26,7) - 9,0-29,0	20,0 (12,5-28,7) - 4,0-69,0	0,892
Class (yüzde) (n=17)	98,0 (97,0-99,5) - 97,0-100,0	99,0 (97,2-100,0) - 96,0-100,0	0,574
CD45 RA (n=17)	71,0 (41,5-89,0) - 41,0-98,0	40,0 (16,0-69,7) - 1,0-99,0	0,130
CD45 RO (n=17)	8,0	31,0 (14,5-62,5) - 13,0-64,0	0,286

*Mann-Whitney U testi

Grup 1'deki hastaların %14,3'ünde, grup 2'deki hastaların %33,3'ünde CD3 düzeyi düşüktü (p=0,366). Grup 1'deki hastaların %42,9'unda, grup 2'deki hastaların %33,3'ünde CD4 düzeyi düşüktü (p=0,526). Grup 2'deki hastaların %33,3'ünde CD-8 düzeyi düşük olarak saptandı (Tablo 28).

Tablo 28. Grup 1 ve grup 2'deki lenfosit alt gruplarının hastalardaki dağılımı

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
CD3 (n=19)			
Normal	6 (85,7)	8 (66,7)	0,366
Düşük	1 (14,3)	4 (33,3)	
CD4 (n=18)			
Normal	4 (57,1)	8 (66,7)	0,526
Düşük	3 (42,9)	4 (33,3)	
CD8 (n=19)			
Normal	7 (100,0)	8 (66,7)	-
Düşük	-	4 (33,3)	
CD16-56 (n=19)			
Normal	4 (57,1)	8 (66,7)	0,526
Düşük	3 (42,9)	4 (33,3)	
CD19 (n=19)			
Normal	6 (85,7)	8 (66,7)	0,366
Düşük	1 (14,3)	4 (33,3)	
CD20 (n=5)			
Normal	-	3 (60,0)	-
Düşük	-	2 (40,0)	
CD25 (n=11)			
Normal	4 (100,0)	5 (71,4)	-
Yetersiz cevap	-	2 (28,6)	

*Fisher Exact test

Grup 1'deki hastaların %22,2'sine, grup 2'deki hastaların %66,7'sine profilaktik tedavi başlandığı saptandı. Grup 1 ve 2'deki hastalara profilaktik tedavi başlanma oranları benzerdi ($p=0,056$). Grup 1'deki hastaların %22,2'sine, grup 2'deki hastaların %75'ine IgRT verildiği saptandı. Grup 2'deki hastalara IgRT başlanma oranı daha yüksekti ($p=0,024$). Grup 1 ve grup 2'deki hastaların servis yatışı, yoğun bakım yatışı, intravenöz antibiyotik gereksinim oranları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 29). Hastane yatışı olan grup 1'deki hastaların yatışı sayısı ortalaması 5 iken, hastane yatışı olan grup 2'deki hastaların yatışı sayısı ortalaması 6,7 olarak hesaplandı.

Tablo 29. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tedavi ve hastane yatış durumları

Özellikler	Gruplar (N=21)		p*
	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=12)	
	n (%)	n (%)	
Profilaktik tedavi			
Yok	7 (77,8)	4 (33,3)	0,056
Var	2 (22,2)	8 (66,7)	
IgRT			
Yok	7 (77,8)	3 (25,0)	0,024
Var	2 (22,2)	9 (75,0)	
Servis yatışı			
Yok	3 (33,3)	2 (16,7)	0,353
Var	6 (66,7)	10 (83,3)	
Yoğun bakım yatışı			
Yok	8 (88,9)	8 (66,7)	0,258
Var	1 (11,1)	4 (33,3)	
İV antibiyotik gereksinimi			
Yok	7 (77,8)	4 (33,3)	0,056
Var	2 (22,2)	8 (66,7)	

*Fisher exact test

Çalışmaya dahil edilen hastaların %71'inin (n=15) takiplerinde IgM düşüklüğünün devam ettiği görüldü. Hastaların %29'unun (n=6) takiplerinde IgM düzeyleri normal seviyelere geldi. IgM düzelleme süresi ortancası tüm hastalarda 25,5 ay, grup 1'deki hastalarda 13 ay, grup 2'deki hastalarda 33 aydı. Grup 1 ve 2'deki hastaların IgM düzelleme süreleri benzerdi ($p=0,700$). Hastaların %19'ü (n=4) IgRT almaya devam etmektedir. IgRT alma süresi ortalaması tüm hastalarda $60,9\pm 45,92$ ay, grup 1'deki hastalarda $45\pm 4,24$ ay, grup

2'deki hastalarda 64,4±46,34 aydı. Grup 2'deki hastaların IgRT alma süresi ortancası grup 1'den anlamlı ve daha yüksekti (p=0,049) (Tablo 30).

Tablo 30. Grup 1 ve 2'deki hastaların IgM düzelme süreleri ve IgRT alma sürelerinin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm hastalar	Grup-1	Grup-2	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
IgM düzelme süresi (ay)	25,5 (11,2-70,2)	13,0 (6,0)	33,0 (18,0)	0,700
IgRT alma süresi (ay)	7,0 (0-45,0)	0 (0-21,0)	33,0 (1,7-105,0)	0,049

*Mann-Whitney U testi

Takiplerinde grup 1'e dahil ettiğimiz bir hasta ve grup 2'ye dahil ettiğimiz Down sendromlu bir hasta pnömoni nedeniyle hastane yatışında ex oldu. Evans sendromu ve selektif IgM eksikliği olan hasta gastrointestinal ve pulmoner kanama ile hastaneye başvurusu oldu. Yapılan değerlendirmelerde derin anemi ve trombositopeni tespit edildi. Hasta bu hastane yatışında ex oldu. Ortalama beş yıl olan takip süremizde ölüm oranı yönünden her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,612).

5. TARTIŞMA

Selektif IgM eksikliği nadir görüldüğü, çoğu zaman ağır klinik tablolara neden olmadığı ve tanı koyulmasının zorluğundan dolayı literatürde bu konuyla alakalı çalışmalar yeni yeni derinleşmeye başlamıştır. Biz de kendi hastanemizde takip ettiğimiz hastalarımızın birçok özelliğini detaylı olarak inceleyerek literatürle kıyasladık. Sadece selektif IgM eksikliği olan hastalar (grup 1) ile eşlik eden ikinci bir hastalığı olan hastalar (grup 2) karşılaştırıldığında grup 2'deki hastaların izohemaglutinin titresi, lenfosit değerleri anlamlı düşüktü ve grup 2'deki hastalara IgRT başlanma oranı anlamlı yüksekti. Selektif IgM eksikliği olan hastaların üçte birinde genetik bir anormallik saptandı ve yaklaşık olarak yarısı da takiplerinde ikinci bir hastalık tanısı aldı.

Çok merkezli yapılan kırk sekiz çocuk hastanın dahil edildiği selektif IgM eksikliğini klinik ve immünolojik özelliklerinin tanımlanmasının amaçlandığı bir çalışmada hastaların %17'si kız, %83'ü erkek olarak tespit edilmiştir (Castagnoli ve ark. 2023). Toplumun selektif IgM eksikliği prevalansını tespit etmek için İran'da kan bağışçılarıyla yapılan bir çalışmada 13 hastada (%0,37) selektif IgM eksikliği tespit edilmiştir. Bu hastaların %15,4'ü kadın, %84,6'sı erkek olarak saptanmıştır (Entezari ve ark. 2016). Hacettepe pediatri kliniğinde retrospektif olarak yapılan selektif IgM eksikliği olan hastaların araştırıldığı bir çalışmada 33 hastanın %30,4'ü kız, %69,6'sı erkek olarak tespit edilmiştir (Caka ve ark. 2021). Çalışmamıza dahil edilen 21 çocuk hastanın %71,4'ü erkek, %28,6'sı kız idi. Erkek/kız oranı 2,5 idi. Hastalarımızın erkek/kız oranı literatürle benzerlik göstermektedir. Grup 1 ve grup 2'deki hastalar cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 153 hastada IgM eksikliği tespit edilmiş olup, bu hastaların %36,6'sında anne baba arasında akraba evliliği olduğu görülmüştür. Bunların %1,3'ü birinci derece, %12,4'ü ikinci derece, %22,9'u üçüncü derece akraba evliliğiydi. Yüz elli üç hastanın %4,6'sında kardeş ölüm öyküsü saptanmıştır (Yorulmaz ve ark. 2008). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların %57,1'inde akrabalık ve %9,5'inde kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda tespit ettiğimiz oranlar bu çalışmayla benzerdi. Çalışmamızda grup 1 ve grup 2'deki hastalar

akraba evliliği ve kardeş ölüm öyküsü açısından kıyaslanmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Selektif IgM eksikliği olan ancak immün yetmezlik açısından asemptomatik hastalar ya başka bir hastalığın tetkik edilmesi esnasında, ya aile öyküsü olduğu için araştırılırken ya da tamamen insidental olarak tespit edilmiştir. Selektif IgM eksikliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada dahil edilen 36 hastanın hiçbirinde ailede immün yetmezlik hikayesi olmadığı saptanmıştır (Goldstein ve ark. 2006). On beş hastada yapılan başka bir çalışmada akrabalarda immün yetmezlik olmadığı görülmüştür (Yel ve ark. 2009). Portekiz’de yapılan bir çalışmada selektif IgM eksikliği olan on iki hastanın hiçbirinde ailede immün yetmezlik rapor edilmemiştir (Farinha ve ark. 2024). Hacettepe pediatri kliniğinde 33 hastada yapılan çalışmada ise iki hastanın akrabalarında primer immün yetmezlik olduğu tespit edilmiştir (Caka ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda da dahil ettiğimiz hastaların birisinin dayısında primer immün yetmezlik hikayesi saptanmıştır. Çok nadir görülen ve göz ardı edilen bir immün yetmezlik olan selektif IgM eksikliğinde hastaların kliniği hafif seyredebildiğinden dolayı bazı hastalara tanı koyulamadığını düşünmekteyiz. Bu tanı alamayan hastaların ailesinde immün yetmezlik değerlendirmesi ve taraması yapılmadığı için aile öyküsü ile ilgili yeterli kanıt elde edilememiştir. Grup 1 ve grup 2’deki hastalar arasında akrabalarda immün yetmezlik açısından karşılaştırılmış olup, aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmada selektif IgM eksikliği olan hastaların başlangıç yaşı ortancası üç yıl (1-33), ortanca tanı yaşı ise sekiz yıl (1-43) idi. Otuz üç hastanın 27’si (%81,8) çocuk, altısı (%18,2) yetişkindi (Caka ve ark. 2021). Kırk dokuz hasta ile yapılan başka bir çalışmada tanı anında ortalama yaş $6 \pm 4,7$ yıldır (Goldstein ve ark. 2008). İtalya’da yapılan selektif IgM eksikliği olan kırk sekiz çocuk hastada ortalama tanı yaşı 8,9 (1,1-18,9) yıl, semptomların ortalama başlangıç yaşı 4,9 (0-14) yıl ve tanıdaki ortalama gecikme 3,8 yıl olarak tespit edilmiştir (Castagnoli ve ark. 2023). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz 21 hastanın tanı yaşı ortancasını 4 yaş 7 ay, tanıda gecikme süresi ortancasını 30 ay olarak tespit etmiş olup literatürle uyumlu bulduk. Ayrıca grup 1 ve grup 2’deki hastaların tanı yaşlarını ve tanıda gecikme sürelerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Otuz üç hastanın dahil edildiği bir çalışmada beş hastada selektif IgM eksikliğine sendrom eşlik ettiği tespit edilmiştir. Bu beş hastanın ikisi Down sendromu, biri DiGeorge sendromu, biri CHARGE sendromu, biri COHEN sendromudur (Caka ve ark. 2021). Altı, 14 ve 15 yaşında üç vakanın dahil edildiği başka bir çalışmada, iki hastanın önce selektif

IgM eksikliği varken takiplerinde DiGeorge sendromu tanısı aldığı, diğer vakada ise önce DiGeorge sendromu varken takiplerinde selektif IgM eksikliği tanısı aldığı tespit edilmiştir (Kung ve ark. 2007). Yapılan başka bir çalışmada bilinen DiGeorge sendromu tanısıyla takipli kız hastada tekrarlayan otitis media sonucu işitme kaybı olduğu görülmüştür. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle tetkik edilen hastanın on beş yaşında selektif IgM eksikliği tanısı aldığı tespit edilmiştir (Al-Herz ve ark. 2004). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz 21 hastanın ikisinde Down sendromu (%9,5) ve birinde DiGeorge sendromu (%4,8) olduğunu tespit ettik. Down sendromu tanısıyla takip ettiğimiz iki hastadan biri 8 ay, diğeri ise 21 ay sonra selektif IgM eksikliği tanısı almıştır. DiGeorge sendromu tanısıyla takip ettiğimiz hastamız ise selektif IgM eksikliği tanısını 5 yıl sonra almıştır. Çalışmamızda bazı hastalarımızda selektif IgM eksikliği ile beraber sendromların (Down sendromu, DiGeorge sendromu, Widemann-Steiner sendromu) eşlik ettiğini tespit ettik. Literatürde birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da bazı sendromlarla selektif IgM eksikliği birlikteliği saptandığı için sendromlara eşlik eden immün yetmezlikler araştırıldığında selektif IgM eksikliği de akılda tutulmalıdır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda selektif IgM eksikliğinden YDİY'ye ilerleyen bir vaka bildirilmiştir (Narsai ve Gupta 2021). Bizim de çalışmamıza dahil ettiğimiz iki hastadan biri iki yıl, diğeri dokuz yıl sonra YDİY tanısı aldılar. Selektif IgM eksikliği tanısı alan hastaların takiplerinde diğer immün yetmezliklere ilerleme ihtimalinden dolayı bu hastaların uzun süre takip edilmesinin bize hastalığın prognozu hakkında daha fazla bilgi vereceğini düşünmekteyiz.

Literatürde selektif IgM eksikliği olan sadece birkaç malignite vakası bildirilmiştir. Bunlar berrak hücreli sarkom, multiple miyelom, non-Hodgkin lenfoma, primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma, akut promyelositik lösemi, hepatoselüler karsinom ve mide leiomyomudur. Bu vakalar ile selektif IgM eksikliği arasında herhangi bir neden-sonuç ilişkisi olduğu kanıtlanamamıştır. Bu maligniteler tesadüfen selektif IgM eksikliği ile beraber olabileceği gibi, B hücre defektlerine sekonder olarak veya diğer primer immün yetmezlik hastalıklarında olduğu gibi malignitelere karşı artmış yatkınlığa bağlı da olabilir (Louis ve Gupta 2014). Biz de çalışmamızda iki hasta da B ALL, bir hasta da AML ve bir hastada da Hodgkin lenfoma tanısı ile selektif IgM eksikliği birlikteliği tespit ettik. Malignite tespit edilen hastaların immün yetmezlik açısından değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

Ülkemizde selektif IgM eksikliği olan 33 çocuk hasta ile yapılan çalışmada hastaların %26,4'ünün pnömoni ile, %11'inin tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ile kliniğe başvurduğu tespit edilmiştir (Caka ve ark. 2021). İtalyada 48 çocuk hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %19'unun bronşit, %17'sinin tekrarlayan hava yolu enfeksiyonu, %8'inin pnömoni, %6'sının kronik öksürük ile kliniğe başvurduğu görülmüştür (Castagnoli ve ark. 2023). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz 21 hastanın %19'u pnömoni, %14,3'ü bronşit, %14,3'ü kronik öksürük, %9,5'i tonsillofarenjit ile prezente oldu. Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızda kliniğe en sık başvuru şeklinin alt solunum yolu enfeksiyonu olduğunu tespit ettik. Çocuk hastalarda enfeksiyonların görülme sıklığında ilk sırayı üst solunum yolu enfeksiyonları alırken, selektif IgM eksikliği olan hastalarda en sık kliniğe başvuru şekli alt solunum yolu enfeksiyonudur. Bunun nedeninin daha hafif seyreden üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık tekrar etmedikçe, hastaların immünojenik olarak araştırılmaması olduğunu düşünmekteyiz. Bunun yanında tekrarlayan pnömoni geçiren ve buna bağlı hastane yatışı olan, intravenöz antibiyotik tedavisi alan hastalarda, immün yetmezlik daha çok akla geldiğinden selektif IgM eksikliği daha erken yaşta tespit edilmektedir. Grup 1'de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda %66,7'si, grup 2'de yer alan hastaların ise %16,7'si tonsillofarenjit geçirmişti. Grup 1'de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda tonsillofarenjit geçirme oranı anlamlı yüksekti. Bunun sebebinin grup 2'de yer alan yedi hastanın daha önceden takip edildikleri başka hastalıkları olduğu için normal popülasyondan farklı olarak izolasyon kurallarına dikkat etmeleri olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan retrospektif bir çalışmada 36 selektif IgM eksikliği olan hastanın %17'sinde tekrarlayan pnömoni, %11'inde tekrarlayan otitis media olduğu tespit edilmiştir (Goldstein ve ark. 2006). On iki farklı ülkeden selektif IgM eksikliği olan hastaların dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada hastaların 48'i çocuk hasta ve bu çocuk hastaların %60'ında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonunun en sık bildirilen klinik bulgu olduğu saptanmıştır (Janssen ve ark. 2019). Yapılan başka bir çalışmaya 51 çocuk hasta dahil edilmiş ve bu hastaların %74,5'inde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olduğu görülmüştür (Goldstein ve ark. 2008). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %47,6'sında tekrarlayan bronşit, %38,1'inde tekrarlayan tonsillofarenjit, %23,8'inde tekrarlayan pnömoni, %9,5'inde tekrarlayan otitis media olduğunu tespit ettik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 21 hastayı tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu açısından değerlendirdiğimizde oranın %71,4 olduğunu bulduk. Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak biz de

çalışmamızda selektif IgM eksikliğinde en sık görülen klinik bulgunun tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olduğunu saptadık. Bu nedenle özellikle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlarda nadir olarak görülse de selektif IgM eksikliğinin mutlaka akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Altmış üç selektif IgM eksikliği olan hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %4,8'inde herpes enfeksiyonu olduğu görülmüştür (Ni ve ark. 2020). Kırk sekiz çocuk hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada hastaların %4'ünde herpetik gingivostomatit saptanmıştır (Castagnoli ve ark. 2023). Bizim de hastalarımızın %9,5'inde tekrarlayan oküler herpes, %4,8'inde tekrarlayan herpetik gingivostomatit vardı. Widemann-Steiner sendromu olan oküler herpesli hastamızda herpetik keratit gelişti ve opere olması gerekti. Oküler herpesli diğer hastamızda sadece selektif IgM eksikliği mevcut olup lenfopeni nedeniyle yakından takip edilmektedir. Altta yatan bir immün yetmezlik düşünülen herpetik enfeksiyonu olan vakaların etyolojisinde, kolaylıkla gözden kaçan selektif IgM eksikliği, en temel immünolojik tetkiklerden immünglobulin seviyeleri ile kolaylıkla tanı alabilmektedir. Hastaların uzun süreli ve yakın izleminin eşlik edebilecek diğer immün yetmezlikler açısından yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Bir pediatri kliniğinde selektif IgM eksikliği olan 33 çocuk hasta ile yapılan çalışmada hastaların %18,1'inin deri hastalıkları ile, %15,1'inin dismorfik yüz bulguları ile, %5,8'inin lenfadenopati ile, %5,8'inin menenjit ile, %5,8'inin gastrointestinal sistem hastalıkları ile kliniğe başvurduğu tespit edilmiştir. Otuzüç hastanın %11'i insidental olarak, %5,8'i aile taramasında ve %2,9'u malignensi ile takip edilirken tanı almıştır (Caka ve ark. 2021). İtalyada 48 çocuk hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %17'sinin dermatit, %15'inin insidental olarak, %4'ünün aftöz stomatit, %4'ünün büyüme geriliği, %2'sinin tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %2'sinin otoimmün tiroidit, %2'sinin glomerülonefrit ile kliniğe başvurduğu görülmüştür (Castagnoli ve ark. 2023). Bizim çalışmamızda da daha az oranlara sahip başvuru şekillerinin çok çeşitli olması; selektif IgM eksikliği olan hastaların çok farklı başvuru şikayetleri ile gelebileceğini ve immün yetmezlik düşünülen her olguda selektif IgM eksikliğinin göz önünde bulundurulmasının önemini göstermektedir.

Bir pediatri kliniğinde selektif IgM eksikliği olan 33 çocuk hasta ile yapılan çalışmada bütün hastaların tetanoz aşısı cevaplarına bakılmış ve %12'sinde yanıtın düşük olduğu saptanmıştır. Bütün hastalarda izohemaglutinin değerlerine bakılmış ve %36,4'ünde yetersiz olarak ölçülmüştür. Otuz üç hastanın dördünde pnömokok antijenine karşı antikor

yanıtı tetkik edilmiş ve bu hastaların %50'sinde düşük olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada otuz hastada hepatit B aşı cevabı bakılmış ve %13,3'ünde yeterli antikor yanıtının olmadığı görülmüştür (Caka ve ark. 2021). Yapılan çok merkezli bir çalışmada selektif IgM eksikliği olan 23 çocuk hastanın izohemaglutininin değerleri bakılmış ve %91'inde düşük olarak ölçülmüştür (Janssen ve ark. 2019). Selektif IgM eksikliği olan 15 hasta ile yapılan başka bir çalışmada on hastanın tetanoz aşı cevaplarına bakılmış ve hepsinin koruyucu düzeyde olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada onbir hastanın %45'inde pnömokok aşı cevabı yetersiz olarak bulunmuştur (Yel ve ark. 2009). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan on yedisinde izohemaglutininin düzeyi bakıldı ve %65'i düşük olarak ölçüldü. Hastaların on sekizinde hepatit B aşı cevabı bakıldı ve %33,3'ünde yeterli antikor yanıtının olmadığı, yedisinde pnömokok aşı cevabı bakıldı ve %71,4'ünde yeterli antikor yanıtının olmadığı, on ikisine tetanoz aşı cevabı bakıldı ve %58,3'ünde yeterli antikor yanıtının olmadığı tespit edildi. Literatürdeki çalışmalarda pnömokok, tetanoz ve hepatit B aşılarna karşı antikor yanıtlarının değişken oranlarda olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki aşı cevapları da literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu, bazılarında farklıydı. IgM yapısında olan izohemaglutininin değerleri bizim hastalarımızın çok büyük kısmında yetersiz olarak bulunmuştur. Selektif IgM eksikliği olan daha fazla sayıda hasta ile daha geniş tetkiklerin yapılması hastalığın laboratuvar bulgularının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Bunun yanında grup 1 ve grup 2'deki hastalar arasında izohemaglutinin seviyesi açısından anlamlı farklılık vardı. Bu farkın grup 2'deki hastaların izohemaglutinin değerlerinin düşük olma oranının daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptadık. Bu yüzden izohemaglutinin değeri düşük olan hastaların ilerleyen süreçte başka ağır hastalıkların tabloya eklenme ihtimali açısından yakın takip edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Selektif IgM eksikliği ve DiGeorge sendromu olan üç çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalardan birinde tekrarlayan otitis media sebebiyle timpanik membran perforasyonu gelişimi sonrası miringotomi tüpü takılmıştır. Hastanın takiplerinde otitis media tablosunun tekrar etmesi üzerine hastaya adenoidektomi yapılmıştır (Kung ve ark. 2007). Biz çalışmamıza dahil ettiğimiz 21 hastanın %23,8'ine tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle tonsillektomi/adenoidektomi yapıldığını tespit ettik. Bu veriler ışığında tonsillektomi/adenoidektomi yapılmasını gerektirecek kadar sık tekrar eden ve ağır seyreden solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda immün yetmezlik düşünülürken selektif IgM eksikliğinin de akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak literatürde selektif IgM eksikliği ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda tonsillektomi/adenoidektomi

öyküsünün sorgulanmadığını ya da çalışma verilerine dahil edilmediğini tespit ettik. İleride yapılacak çalışmalarda özgeçmişte tonsillektomi/adenoidektomi sorgulanmasının literatüre katkı vereceğini düşünmekteyiz.

Batı ülkelerinde selektif IgM eksikliği olan bireylerde alerjik hastalıkların prevalansının %25-33 olduğu tahmin ediliyor (Ni ve ark. 2020). Otuz altı selektif IgM eksikliği olan hastada yapılan bir çalışmada hastalarda astım (%64), nazal polip (%19), alerjik fungal sinüzit (%2,8) gibi atopi zemininde gelişebilecek klinik bulguların da olduğu görülmüştür (Goldstein ve ark. 2006). Yapılan başka bir çalışmada enfeksiyondan sonra en sık görülen klinik tablonun alerjik bulgular olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular arasında atopik dermatit (%27), alerjik rinit (%25), astım (%8), inek sütü protein alerjisi (%8) ve ürtiker (%6) vardı. Hastaların %23'ünde birden fazla alerjik bulgu olduğu görüldü. Ayrıca hastaların %25'i antihistaminik ve inhaler kortikosteroid kullanıyordu (Castagnoli ve ark. 2023). On üç hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada hastaların %53,8'inde alerjik bulgu olduğu tespit edilmiştir. Astım (%30,7), alerjik rinit (%30,7), atopik dermatit (%15,4), arı venomu anafksisi (%7,7), ürtiker (%7,7), tekrarlayan anjioödem (%7,7), çimen alerjisi (%7,7), yemek ve ilaç alerjisi (%7,7), ev tozu ile beraber akar ve çimen alerjisi (%7,7) görülen alerjik bulgulardı. Çoğu hastada birden fazla alerjik bulgu olduğu saptandı (Farinha ve ark. 2024). Bizim de çalışmamıza dahil ettiğimiz 21 hastanın altısında alerji testi yapılmış olup hastaların %25'inde alerji tespit edilmiştir. Bir hastada çimen alerjisi, bir hastada ev tozu alerjisinin yanında yumurta ve kazayağı alerjisi, ürtiker ile başvuran bir hastamızın yapılan tetkiklerinde ev tozu, yumurta ve kedi alerjisi, bir hastada alerjik rinit ve bir hastada da atopik dermatit olduğunu saptadık. Çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışmada olduğu gibi en sık görülen tablo olan enfeksiyöz hastalıklardan sonra sık görülen başka bir tablonun da alerjik bulgular olduğunu tespit ettik. Bu da bize alerjik bulguları olan ve immün yetmezlik düşünülen hastaların etyolojisinde selektif IgM eksikliğinin olabileceğini işaret etmektedir.

Ülkemizde bir pediatri kliniğinde yapılan çalışmada hastaların takiplerinde %35,7'sinde lenfopeni, %33,3'ünde nötropeni, %23'ünde lökopeni olduğu görüldü (Caka ve ark. 2021). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %33,3'ünde lenfopeni, %28,6'sında anemi ve %9,5'inde trombositopeni olduğu saptadık. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda selektif IgM eksikliği olan hastaların tam kan sayımı sonuçları çalışmalara eklenmediği için bu konudaki veriler kısıtlıydı. Bununla beraber çalışmamızda lenfosit değeri ortancasının grup 2'deki hastalarda 1685/mm³, grup 1'deki hastalarda 3270/mm³ olduğunu hesapladık.

Yani grup 2'deki hastaların lenfosit değerleri anlamlı dūřüktü. Bu da bize sadece selektif IgM eksikliği ile takip edilen hastalarda ilerleyen süreçte lenfopeni gelişmesi ya da mevcut lenfopeninin derinleşmesi halinde, altta yatan başka bir hastalık bulunduğuna ya da tabloya yeni bir hastalık eklenmiş olduğuna işaret edebilir.

Selektif IgM eksikliği olan 48 hastanın dahil edildiği bir çalışmada iki hastaya (%4) profilaktik antibiyotik tedavisi verilmiştir. Profilakside bu hastaların birinde azitromisin diğerinde ise trimetoprim/sulfametoksazol tercih edilmiştir. Kırk sekiz hastadan birine (%2) IgRT, başka birine de asiklovir tedavisi gerek görülmüştür (Castagnoli ve ark. 2023). Yapılan başka bir çalışmaya dahil edilen 48 çocuk hastanın %6'sına IgRT, %21'ine ise profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmıştır (Janssen ve ark. 2019). On beş hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %33'üne tekrarlayan veya şiddetli seyreden enfeksiyon sebebiyle 3-4 haftada bir 400 mg/kg IgRT'nin yanısıra ağır enfeksiyon durumlarında antibiyotik ve destek tedavisi verilmiştir. Hastaların tamamına uygulanan IGRT'ye oldukça iyi yanıtlar alınmıştır (Yel ve ark. 2009). Literatürdeki çalışmalardan bir diğerinde 62 erişkin hastadan 18'i semptomatik seyretmiş ve bu hastalardan 16'sına tekrarlayan enfeksiyonlar, birine pumfigus vulgaris ve birine de polinöropati nedeniyle IgRT uygulanmıştır (Lucuab-Fegurgur ve Gupta 2019). Retrospektif yapılan başka bir çalışmada ise selektif IgM eksikliği, bronşiektazi ve astım birlikteliği olan dört hastada yüksek doz IgRT ile klinik iyileşme olduğu görülmüştür (Dvorin ve ark. 2016). Bizim çalışmamızdaki 21 hastanın %47,6'sının profilaktik tedavi aldığı ve bu hastaların %70'inin sadece trimetoprim/sulfametoksazol, %20'sinin trimetoprim/sulfametoksazol ile beraber asiklovir ya da valasiklovir ve %10'unun sadece asiklovir kullandığı tespit edildi. Hastaların %52,4'üne IgRT verildi. Grup 1'deki hastaların %22,2'sine, grup 2'deki hastaların %75'ine IgRT verildiği saptandı. Grup 2'deki hastaların başvuru öncesi akut otitis media, pnömoni ve bronşit geçirme oranı grup 1'deki hastalara göre daha fazlaydı. Ayrıca grup 2'deki hastaların hastane yatış ortalaması 6,7 iken, grup 1'in ortalamasının 5 olduğu görüldü. Grup 2'deki hastalara IgRT başlanma oranı ve süresi anlamlı yüksekti. Bunun; grup 2'deki hastaların enfeksiyon sıklığı ve hastane yatışının daha fazla olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Hacettepe pediatri kliniğinde yapılan bir çalışmada selektif IgM eksikliği olan 55 hastanın 13'ünün takiplerinde primer immün yetmezlik tespit edilmiştir. Bu 13 hastanın birinde non Hodgkin lenfoma ve bir diğerinde lenfoma tedavisinden sonra AML gelişmiştir. Bu hastalar takiplerinde ex olmuştur (Caka ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda grup 1'e dahil

ettiğimiz bir hasta ve grup 2'ye dahil ettiğimiz Down sendromlu bir hasta pnömoni nedeniyle hastane yatışında exitus oldu. Evans sendromu ve selektif IgM eksikliği olan hasta gastrointestinal ve pulmoner kanama ile hastaneye başvurmuş, ancak hastanın genetik bir test yapılamadan kaybedildiği anlaşıldı. Ortalama beş yıl olan takip süremizde ölüm oranı yönünden her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,612$). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %71'inin ($n=15$) takiplerinde IgM düşüklüğünün devam ettiği görülürken, %29'unun ($n=6$) bir süre sonra IgM düzeylerinin normal seviyelere geldiği görüldü. Selektif IgM eksikliği olan hastaların yakından izlenmesinin, aralıklı serum IgM düzeylerinin kontrol edilmesinin ve genetik olarak değerlendirmelerinin önemli olduğunu ve hastalığın seyrinin anlaşılması için faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, selektif IgM eksikliği olan hastaların izleminde tekrarlayan enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, sendromlar, otoimmün hastalıklar ve diğer primer immün yetmezlik hastalıkları ortaya çıkabilir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar olarak yakından takip edilmeleri ve gerektiğinde genetik analiz yapılması ek hastalıkların tanısında yol göstericidir. Literatürde hala bilinmeyen birçok yönü olan selektif IgM eksikliği olan hastaların uzun dönem izlemlerinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 21 hasta dahil edildi. Hastaların %71,4'ü erkek, %28,6'sı kız idi. Erkek/kız oranı 2,5 idi.
- Hastaların başvuru yaşı ortancası 4 yaş, tanı yaşı ortancası 4 yaş 7 ay, izlem süresi ortancası 42 aydı.
- Hastaların %19'u pnömoni, %14,3'si bronşit, %14,3'si kronik öksürük, %14,3'si halsizlik ve eklem ağrısı, %9,5'i tonsillofarenjit, %9,5'i ürtiker, %9,5'i tekrarlayan oküler herpes, %4,8'si tekrarlayan herpetik gingivostomatit, %4,8'si atopik dermatit tabloları ile başvurdu.
- Hastaların tanı almadan önceki son bir yılda %38,1'inin tekrarlayan tonsillofarenjit, %9,5'inin tekrarlayan otitis media, %47,6'sının tekrarlayan bronşit, %23,8'inin tekrarlayan pnömoni geçirdiği saptandı.
- Hastaların tam kan sayım sonuçlarına göre %33,3'ünde lenfopeni, %28,6'sında anemi, %9,5'inde trombositopeni vardı.
- Hastaların %47,6'sının profilaktik tedavi aldığı, %52,4'ünün IgRT aldığı belirlendi.
- Selektif IgM eksikliği olan hastaların takiplerinde %9,5'i YDİY, %4,8'i DOCK8 eksikliği, %4,8'i ITK eksikliği, %4,8'i Widemann-Steiner sendromu tanısı aldı. Hastaların %9,5'u B-ALL, %9,5'i Down sendromu, %4,8'i AML, %4,8'i DiGeorge sendromu, %4,8'i Evans sendromu ile takipli iken takiplerinde selektif IgM eksikliği eşlik ettiği saptanmıştır.
- Grup 1'de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda %66,7'si, grup 2'de yer alan hastaların ise %16,7'si tonsillofarenjit geçirmişti. Grup 1'de yer alan hastaların tanı almadan önceki son bir yılda tonsillofarenjit geçirme oranı istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti (p=0,029).
- Grup 1 ve grup 2 arasında izohemaglutinin titresini açısından anlamlı farklılık vardı (p=0,043). Bu farkın grup 2'deki hastaların izohemaglutinin değerlerinin düşük olma oranının daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı.

- Grup 1'deki hastaların mutlak lenfosit değeri ortancası 3270, grup 2'dekilerin ise 1685 /mm³ idi. Grup 2'deki hastaların lenfosit düzeyi grup 1'den anlamlı düşüktü (p=0,018).
- Grup 1'deki hastaların %22,2'sine, grup 2'deki hastaların %75'ine IgRT verildiği saptandı. Grup 2'deki hastalara IgRT başlanma oranı daha yüksekti (p=0,024).
- IgRT alma süresi ortalaması tüm hastalarda 60,9±45,92 ay, grup 1'deki hastalarda 45±4,24 ay, grup 2'deki hastalarda 64,4±46,34 aydı. Grup 2'deki hastaların IgRT alma süreleri ortancası grup 1'den anlamlı ve daha yüksekti (p=0,049).
- Çalışmaya dahil edilen hastaların %71'inin (n=15) takiplerinde IgM düşüklüğünün devam ettiği görüldü. Hastaların %29'unun (n=6) takiplerinde IgM düzeyleri normal seviyelere geldi. Grup 1 ve 2 deki hastaların IgM düzelleme süreleri benzerdi (p=0,700).
- Ortalama beş yıl olan takip süremizde ölüm oranı yönünden her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,612).
- Selektif IgM eksikliği ile ilgili literatürdeki bilgiler hala oldukça sınırlıdır. Hastaların takiplerinde diğer immün yetmezlikler, sendromlar, maligniteler gibi klinik tabloların ortaya çıkma ihtimali olduğundan dolayı hastaların uzun süreli ve yakın takibinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System 7th edition. Philadelphia: Elsevier;2023.
- Al-Herz W, McGeady SJ, Gripp KW. 22q11.2 deletion syndrome and selective IgM deficiency: an association of a common chromosomal abnormality with a rare immunodeficiency. *Am J Med Genet A*. 2004;127A(1):99-100.
- Bardhan M, Kaushik R. Physiology, Complement Cascade. [Updated 2023 Feb 14]. StatPearls.
- Barton JC, Barton JC, Bertoli LF, Acton RT. Factors associated with IgG levels in adults with IgG subclass deficiency. *BMC Immunol*. 2021;22(1):53.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59.
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-1520.
- Caka C, Cimen O, Kahyaoğlu P, Tezcan İ, Cagdas D. Selective IgM deficiency: Follow-up and outcome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(6):1327-1334.
- Cardamone C, Parente R, Feo GD, Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol Lett*. 2016;178:10-4.
- Castagnoli R, Taietti I, Votto M, Naso M, De Filippo M. Clinical and immunological phenotypes of selective IgM deficiency in children: Results from a multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(9):e14015.
- Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonetti M. Selective IgA deficiency and allergy: a fresh look to an old story. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1):129.

- Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):465-469.
- Dvorin DJ, Goldstein MF, Hilditch GJ, Belecanech GA. Immunoglobulin replacement for selective IgM immunodeficiency, bronchiectasis, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(2):172-173.
- Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 warning signs in primary and secondary immunodeficient patients. *Front Immunol.* 2022;13:900055.
- Entezari N, Adab Z, Zeydi M, Saghafi S, Jamali M. The prevalence of selective immunoglobulin M deficiency in Iranian volunteer blood donors. *Hum Immunol.* 2016;77(1):7-11.
- Farinha IC, Dias Pereira AC, Regateiro FS, Todo-Bom A, Faria E. Selective immunoglobulin M deficiency: an underestimated immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* Published online April 5, 2024.
- Fong M, Crane JS. Histology, Mast Cells. [Updated 2023 May 1]. *StatPearls.*
- Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-126.
- Goldstein MF, Goldstein AL, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(6):717-730.
- Goldstein MF, Goldstein AL, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol.* 2008;624850.
- Grubbs H, Kahwaji CI. Physiology, Active Immunity. [Updated 2023 Aug 14]. *StatPearls.*
- Gupta S, Gupta A. Selective IgM deficiency-an underestimated primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2017;8:1056.

- Gutzeit C, Chen K, Cerutti A. The enigmatic function of IgD: some answers at last. *Eur J Immunol.* 2018;48(7):1101-1113.
- Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):627-632.
- Hobbs JR, Milner RD, Watt PJ. Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *Br Med J.* 1967;4(5579):583-586.
- Janssen LMA, van Hout RWNM, de Vries E. Challenges in investigating patients with isolated decreased serum IgM: The SIMcal study. *Scand J Immunol.* 2019;89(6):e12763.
- Justiz Vaillant AA, Hoyte T, Davis N, Deonarinesingh C, De Silva A, Dhanpaul D. A systematic review of the clinical diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Children (Basel).* 2023;10(8):1358.
- Justiz Vaillant AA, Jamal Z, Patel P. Immunoglobulin. [Updated 2023 Aug 28]. *StatPearls.*
- Kennedy MA. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response. *The Veterinary clinics of North America.* 2010;40(3):369-379.
- Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW et al. *Nelson textbook of pediatrics, 20th edition.* Philadelphia: Elsevier;2016.
- Kocaoğlu M, Güner ŞN, Keleş S, Reisli İ et al. Clinical and laboratory evaluation of turkish children with igG subclass deficiency. *Pediatr Neonatol.* 2023;64(1):38-45.
- Koenen MH, van Montfrans JM, Sanders EAM, Bogaert D. Immunoglobulin A deficiency in children, an undervalued clinical issue. *Clinical immunology.* 2019;209:108293.
- Kung SJ, Gripp KW, Stephan MJ, Fairchok MP. Selective IgM deficiency and 22q11.2 deletion syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):87-92.
- Lackey AE, Ahmad F. X-Linked agammaglobulinemia. [Updated 2023 Jul 3]. *StatPearls.*
- Louis AG, Gupta S. Primary selective IgM deficiency: an ignored immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(2):104-111.

- Lucuab-Fegurgur DL, Gupta S. Comprehensive clinical and immunological features of 62 adult patients with selective primary IgM deficiency. *Am J Clin Exp Immunol.* 2019;8(6):55-67.
- Napodano C, Marino M, Stefanile A, Pocino K, Scatena R. Immunological role of IgG subclasses. *Immunol Invest.* 2021;50(4):427-444.
- Narsai T, Gupta S. Progression of primary selective immunoglobulin M deficiency to common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(6):723-724.
- Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens. *Cell Host Microbe.* 2019;25(1):13-26.
- Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F. *Pediyatri*, 5. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2020.
- Ni J, Zhang J, Chen Q, Chen Y, Liu J. The epidemiology and clinical features of selective immunoglobulin M deficiency: A single-center study in China. *J Clin Lab Anal.* 2020;34.
- Ochs HD. Patients with abnormal IgM levels: assessment, clinical interpretation, and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(5):509-511.
- Oettgen HC, Bonilla FA. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
- Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1547-1554.
- Pandit C, Hsu P, van Asperen P, Mehr S. Respiratory manifestations and management in children with common variable immunodeficiency. *Paediatr Respir Rev.* 2016;19:56-61.
- Pelanda R, Greaves SA, Alves da Costa T, Cedrone LM, Campbell ML. B-cell intrinsic and extrinsic signals that regulate central tolerance of mouse and human B cells. *Immunol Rev.* 2022;307(1):12-26.

- Quintin J, Netea MG, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355-61.
- Rawla P, Killeen RB, Joseph NI. Selective IgA deficiency. [Updated 2023 Jun 26]. StatPearls.
- Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
- Smith CIE, Berglöf A. X-Linked agammaglobulinemia. [Updated 2016 Aug 4]. GeneReviews.
- Spiering MJ. Primer on the immune system. *Alcohol Res*. 2015;37(2):171-175.
- Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):331-337.
- Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun*. 2019;2:100025.
- Taietti I, Votto M, De Filippo M, Naso M, Montagna L. Selective IgM deficiency: evidence, controversies, and gaps. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(17):2861.
- Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T. Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*. 2018;9(5):503-510.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017;85(1):3-12.
- Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G. Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34.
- Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):291-298.
- Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2008;6(3):127–134.

