

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CD20 EKSİKLİĞİ VE TAŞIYICILIK ORANI: BİR KÖY TARAMASI

DR. EBRU SÜMEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

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

CD20 EKSİKLİĞİ VE TAŞIYICILIK ORANI: BİR KÖY TARAMASI

DR. EBRU SÜMEN

ORCID: 0009-0000-4698-0479

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. İSMAİL REİSLİ

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları stajyerlik, intörlük ve asistanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatını öğreten, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen başta olmak üzere öğretim üyesi tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktarıp emek ve sabır gösteren, tez yazım sürecinin her aşamasında desteğini hissettiğim ve her konuda yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Reislî'ye,

Projemizi desteklemesinden dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Tez sürecimin en temel yapıtaşı olan köy taramasına katılıp desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Serkan Küçüktürk ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Karaselek başta olmak üzere Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Duran, Dr. Muhammet Furkan Erden, hemşire Serap Dursun, hemşire Ümmügülsüm Tümer, hemşire Hanifi Korkmaz, İnt. Dr. Esat Yurtseven, İnt. Dr. Nazire Nur Onat, Stj. Dr. Bilal Bostan ve moleküler biyolog Büşra Yüksel'e,

Köy taramasında bulunup katkılarını esirgemeyen ve tez sürecinde her türlü desteği veren kıymetli abim Uzm. Dr. Mustafa Gençeli'ye ve kıymetli arkadaşım Dr. Ayşe Sümeyra Engin'e,

Kan örneklerinin analizi için Tuğba Esra Pekcandanoğlu başta olmak üzere tüm Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Zorlu asistanlık sürecini güzelleştiren ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli yan dal asistanlarına ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, türlü fedakarlıklar yapan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim canım anneme, babama ve biricğim, canım kardeşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ocak 2025

Dr. Ebru Sümeyra

ÖZET

CD20 EKSİKLİĞİ VE TAŞIYICILIK ORANI: BİR KÖY TARAMASI

DR. EBRU SÜMEN

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

CD20 eksikliği, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının ön planda olduğu, otozomal çekinik geçen bir primer immün yetmezlik (PİY) hastalığıdır. Literatürde tanımlanmış tek CD20 eksikliği olgusu halen kliniğimizde subkutan immünoglobulin tedavisi ile izlenmektedir. Hastamızın ebeveynleri taşıyıcı ve akraba olmaları nedeniyle ikamet ettiği Karaman ili, Merkez ilçesi Çukurbağ köyünde bir köy taraması yapılması planlandı. Gerekli hazırlıklar ve araştırma izinleri tamamlandıktan sonra köyde yaşayan bireylere PİY hastalıkları için uyarıcı işaretlere yönelik 18 sorudan oluşan bir anket doldurularak toplam 145 bireyden kan örnekleri alındı.

Köy taramasına katılan bireylerin %46,9'u kadın, %53,1'i erkekti. Katılımcıların %30,3'ü çocuk, %69,7'si ise yetişkindi. Çocuk grubunun yaş ortalaması $9,6\pm 3,8$ yıl, yetişkin grubunun ise $47,6\pm 17,7$ yıldır. Hasta bireyin akrabaları taramaya katılanların %39,3'ünü, akraba olmayanlar ise %60,7'sini oluşturmuştur. Taramaya katılan çocukların PİY ile ilişkili puanları yetişkinlerden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Alınan kan örnekleri akan hücre ölçer ile analiz edildi. Köy taramasında hasta birey tespit edilmezken, %9,65 oranında (14 kişi) taşıyıcı birey saptandı ve bu bireylerin tamamı hasta bireyle akrabalık bağı taşımaktadır. Akan hücre ölçer cihazıyla CD19 ve CD20 yüzey belirteçlerinin oran ve MFI (mean fluorescence intensity) değerleri analiz edildiğinde, 14 taşıyıcı bireyin CD19 ve CD20 oranlarının sağlıklı bireylerle benzer olmasına karşın, CD20 MFI değerlerinin sağlıklı bireylerin değerlerinin %50'si seviyesinde olduğu belirlendi. MFI değerlerindeki bu düşüklüğün taşıyıcılığı belirlemede anlamlı bir gösterge olduğu istatistiksel olarak saptandı.

Bu bulgular, CD20 molekül eksikliği taşıyıcılığının tespitinde CD20 oranlarının değil, CD20 MFI değerlerinin kullanılmasının tanısal süreçte kolay, uygulanabilir ve ucuz bir yaklaşım olacağı kanaatine varılmıştır. Tarama sonrası taşıyıcı bireylerin genetik testleri yapılarak ailelere genetik danışım verilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: CD20 molekül eksikliği, köy taraması, immün yetmezlik, akan hücre ölçer

ABSTRACT

CD20 DEFICIENCY AND CARRIAGE RATE: A VILLAGE SCREENING STUDY

DR. EBRU SÜMEN

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2025

CD20 deficiency is an autosomal recessive primary immunodeficiency (PID) characterized by recurrent respiratory tract infections. The only case of CD20 deficiency described in the literature is currently being followed in our clinic with subcutaneous immunoglobulin therapy. Since the patient's parents are carriers and consanguineous, a village-wide screening was planned in Çukurbağ, located in the central district of Karaman province, where the family resides. After obtaining the necessary approvals and completing preparations, 145 individuals from the village were surveyed using an 18-item questionnaire assessing warning signs for PID, and blood samples were collected.

Among the participants, 46.9% were female, and 53.1% were male. Children constituted 30.3% of the sample, while 69.7% were adults. The mean age of children was 9.6 ± 3.8 years, and the mean age of adults was 47.6 ± 17.7 years. Relatives of the affected individual comprised 39.3% of the participants, while non-relatives accounted for 60.7%. The PID-related scores were significantly higher in the child group compared to adults. Flow cytometry analysis was performed on the collected blood samples. While no additional patients were identified, 9.65% (14 individuals) were found to be carriers, all of whom were relatives of the affected individual. Flow cytometry results showed that although the CD19 and CD20 surface marker ratios in carriers were similar to those of healthy controls, the mean fluorescence intensity (MFI) values of CD20 were approximately 50% lower than those observed in healthy individuals. This reduction in MFI was statistically significant as a diagnostic marker for identifying carriers.

These findings suggest that utilizing CD20 MFI values, rather than CD20 ratios, offers a simple, practical, and cost-effective approach for carrier detection in cases of CD20 deficiency. Following the screening, genetic testing of carrier individuals will enable the provision of genetic counseling to families.

Keywords: CD20 molecule deficiency, health screening, immunodeficiency, flow cytometry

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İmmün Sistem.....	2
2.2. Doğal İmmün Sistem.....	2
2.2.1. Doğal İmmün Sistemin Bileşenleri	3
2.2.1.1. Doğal İmmün Sistemin Hücresel Bileşenleri	3
2.2.1.2. Doğal İmmün Sistemin Humoral Bileşenleri.....	4
2.3. Edinsel İmmün Sistem	4
2.3.1. Edinsel İmmün Sistemin Bileşenleri.....	5
2.3.1.1. Lenfositler	6
2.4. İmmünoglobulinler	10
2.5. Yüzey Farklılaşma Antijeni (CD) Sınıflaması.....	11
2.6. İmmün Yetmezlikler	14
2.6.1. Antikor Eksiklikleri	19
2.7. Tedavi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Çalışmamızın Çıkış Noktası	23

3.2. Çalışmamızın Hazırlık Dönemi.....	25
3.3. Köy Taraması	26
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	30
3.5. Çalışmanın Etik Boyutu	30
3.6. Çalışmanın İzin Boyutu	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	63
7. KAYNAKLAR	65

TABLolar

Sayfa no

Tablo 1. Hücre yüzeyindeki bazı moleküllerin isimleri ve biyolojik özellikleri.....	13
Tablo 2. Çalışma grubunun cinsiyet, yaş ve akrabalık durumlarına göre dağılımı	31
Tablo 3. Çalışma grubunun vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	32
Tablo 4. Çalışma grubunun vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksinin yaşa göre karşılaştırılması.....	32
Tablo 5. Çalışma grubunun taşıyıcı ve sağlıklı olma durumlarına göre dağılımı	33
Tablo 6. Taşıyıcı ve sağlıklı olguların akrabalık durumuna göre yaş, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi değerleri	34
Tablo 7. Anketlerden elde edilen JMF ve Eldeniz puanlamaları ile yaş, cinsiyet ve taşıyıcılık ilişkisi.....	35
Tablo 8. Anketlerden elde edilen JMF ve Eldeniz puanlamaları ile akrabalık durumunun ilişkisi.....	35
Tablo 9. Anket cevaplarının yaş grubuna göre değerlendirilmesi.....	37
Tablo 10. Anket cevaplarının akrabalık durumuna göre değerlendirilmesi	39
Tablo 11. Anket cevaplarının sağlıklı ve taşıyıcılık durumuna göre değerlendirilmesi.....	41
Tablo 12. Çalışma grubunun CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 13. Taşıyıcı ve sağlıklı erkek bireylerin CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri	43
Tablo 14. Taşıyıcı ve sağlıklı kadın bireylerin CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri	44
Tablo 15. Çalışma grubunun yaşa göre CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri.....	45
Tablo 16. Taşıyıcı ve sağlıklı çocukların CD19 ve CD20 oranları ve MFI değerleri	46

Sayfa no

Tablo 17. Taşıyıcı ve sağlıklı yetişkin bireylerin CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerler	47
Tablo 18. İndeks olgu ile akrabalık durumuna göre CD19 ve CD20 oranı ile MFI değerleri	48
Tablo 19. İndeks olgu ile akraba olan taşıyıcı ve sağlıklı bireylerin CD19 ve CD20 oran ile MFI değerleri.....	49
Tablo 20. Taşıyıcı ve sağlıklı bireylerin CD19 ve CD20 oranı ile MFI değerleri	50
Tablo 21. Çalışma grubunun JMF ve Eldeniz puanlarına göre korelasyon analizi.....	51
Tablo 22. Çalışma grubunun JMF ve Eldeniz puanlarına göre korelasyon analizi.....	52
Tablo 23. CD20 FITC MFI , CD20 A700 MFI ve CD19 PE MFI değerleri için ROC analizi, Youden indeksi	55

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 1. B hücre gelişim evreleri	9
Şekil 2. İndeks olgunun genetik mutasyonu.....	21
Şekil 3. İndeks olgunun, ailesinin ve sağlıklı kontrolün CD19 ve CD20 oranları	24
Şekil 4. İndeks olgunun, ailesinin ve sağlıklı kontrolün CD20 MFI değerleri.....	25
Şekil 5. Köy taraması ve araştırmamızın akış şeması	28
Şekil 6. Beckman Coulter WAV105EX isimli BF03502 seri numaralı akan hücre ölçer cihazı	29
Şekil 7. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji laboratuvarında akan hücre ölçer cihazı ile toplanılan numunelerin çalışılması.....	29
Şekil 8. CD20 FITC MFI için ROC analiz grafiği	53
Şekil 9. CD20 A700 MFI için ROC analiz grafiği.....	53
Şekil 10. CD19 PE MFI için ROC analiz grafiği	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC: Antijen sunan hücreler

AUC: Eğri altında kalan alan

α : Alfa

β : Beta

BCG: Calmette-Guérin basili

BCR: B hücre reseptörü

CD: Yüzey farklılaşma antijeni

CI: Güven aralığı

HLA: İnsan lökosit antijeni

Ig: İmmunoglobulin

IgA: İmmunoglobulin A

IgD: İmmunoglobulin D

IgE: İmmunoglobulin E

IgG: İmmunoglobulin G

IgM: İmmunoglobulin M

IL: İnterlökin

IVIG: İntravenöz immünoglobulin

JMF: Jeffrey Modell Vakfi

γ : Gama

mAb: Monoklonal antikor

MAC: Membran atak kompleksi

MFI: ortalama floresan yoğunluğu, mean fluorescence intensity

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MS4A: Membran-spanning 4A

NK: Natural Killer

PİY: Primer immün yetmezlikler

RAG: Rekombinaz aktivatör gen

SKIG: Subkutan immunoglobulin

TCR: T hücre reseptörü

Th: T helper

YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY); immün sistemi oluşturan lenfositler, fagositler ve kompleman sistemi gibi unsurların işlevsel eksikliği veya yokluğu sonucu ortaya çıkar. İmmün yetmezlikler enfeksiyonlara karşı savunmada yetersizliğe, tekrarlayan enfeksiyonlara ve latent haldeki enfeksiyonların yeniden aktif olmasına yol açar (Abbas ve ark. 2023)

Savunma sistemi, doğal ve edinsel immünite olmak üzere iki ana aşamadan oluşur. Edinsel immünite, antijene özgü bir tepki ile gelişen hücresel ve humoral bağışıklıktan meydana gelir. Hücresel bağışıklık T lenfositler tarafından başlatılırken humoral bağışıklık ile B lenfositler tarafından özgül antikolar üretilir (Lakna 2017). Lenfositler kemik iliğinde üretilip ardından T lenfositler timusta gelişimini tamamlarken, B lenfositler kemik iliği ve sekonder lenfoid organlarda gelişimini tamamlar. Lenfositler birbirine morfolojik olarak benzese de fonksiyon açısından birbirinden farklıdır. Lenfositlerin birbirinden ayrılmasında yüzey farklılaşma antijenleri rol oynar ve işlevlerinde de büyük öneme sahiptir (Abbas ve ark. 2021). Yüzey farklılaşma antijenleri (CD) hücre yüzeyinde bulunur ve numaralarla ifade edilir ve immün sistemin değerlendirilmesi ve immün yetmezlik tanımlamasında kullanılır (Abbas ve ark. 2021)

CD20 molekülü, tanımlanmış B hücre farklılaşma antijenlerinden biridir. Fonksiyonu B lenfositin aktivasyonunu sağlamak ve antijene karşı cevap oluşturmada etkin rol oynamaktır. CD20 molekülünün eksikliğinde ise B hücrelerinin antijenlere karşı uygun yanıt oluşturma kapasitesinin bozulduğu ve klinikte tekrarlayan enfeksiyonların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu durum şu ana kadar bir olguda bildirilmiş olup genetik olarak compound heterozigot mutasyona bağlı geliştiği gösterilmiştir (Lebien ve Tedder 2008; Kuijpers ve ark. 2010).

CD20 molekül eksikliği tanısı bulunan hasta kliniğimizde takip edilmektedir. Hastamızın anne ve babasının da taşıyıcı olduğu görüldükten sonra akrabalık bulguları ve genetik geçiş göz önüne alınarak bir köy tarama yapılması planlanmıştır. Bu çalışma ile amacımız olası yeni hasta ve/veya CD20 eksikliği için taşıyıcı bireyleri ve özelliklerini tespit etmek, taşıyıcı bireylere ve ailelerine genetik danışmanlık vermek ve literatüre katkı yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmünite terimi genellikle enfeksiyöz patojenlere karşı direnç anlamında kullanılmakla birlikte, alerjenlere, tümöral yapılara ve diğer enfeksiyöz olmayan çevresel etkenlere karşı da yanıtları da içerir. Tüm bu yanıtları düzenleyerek enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ajanlardan, toksinlerden ve bunların yol açtığı hasarlardan vücudu koruyan doku, hücre ve moleküller bütünü ise immün sistem olarak adlandırılır. İmmün sistemdeki hücre ve moleküllerin enfeksiyöz ajanlar ve yabancı antijenlere karşı oluşturduğu yanıtlar ise immün yanıt olarak tanımlanır (Parkin ve Cohen 2001; Murphy 2017; Abbas ve ark. 2023). Vücudun kendi antijenlerine karşı tepki oluşturamaması immün tolerans olarak adlandırılır. Organizmanın mikroorganizmalar veya farklı moleküllerle karşılaşmasının ardından geliştirdiği immün tepkilerin incelenmesi ise immünoloji bilim dalının temelini oluşturur (Abbas ve ark. 2023).

İmmün sistem, vücuda giren enfeksiyöz ve toksik etkenlere karşı koruma amacıyla özgül olmayan bağışıklık, doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık olmak üzere üç katmanlı bir savunma mekanizması sunar. Savunmanın ilk basamağını özgül olmayan bağışıklık (non-spesifik immünite) oluşturur. Bu bağışıklık, belirli bir enfeksiyon etkenine yönelik olmayan koruyucu mekanizmaların oluşturduğu tip olup dış ortamla temas halindeki vücut yüzeylerinin mekanik, kimyasal ve biyolojik bariyerlerinden meydana gelir (Camcıoğlu 2021).

Savunmanın ilk basamağındaki özgül olmayan bağışıklık engelini aşan antijenler, dokuya veya dolaşıma girerek doğal bağışıklık sisteminin saldırısına maruz kalır. Bu aşamada fagositler, doğal öldürücü hücreler (NK) ve kompleman sistemine ait plazma proteinleri rol alır. Doğal bağışıklık sisteminin mekanizmaları, antijenleri özgül olarak tanıyıp tepki verir. İmmün yanıt önce doğal bağışıklık ardından edinsel bağışıklık sistemi tarafından düzenlenir (Camcıoğlu 2021).

2.2. Doğal İmmün Sistem

Doğal immün sistem, doğuştan gelen ve sağlıklı bireylerde sürekli mevcut olan bir savunma mekanizmasıdır. Bu sistem mikroorganizmanın girişini engellemek veya konak dokuya giren mikroorganizmaları hızla ortadan kaldırmak için her zaman hazır halde

bulunur. Edinsel bağıklık ise etkili bir savunma için mikroplara yanıt olarak lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını gerektirir (Abbas ve ark. 2023).

Doğal immün sistem, lenfosit klonlarının yeterli sayıya ulaşip efektör hücelere farklılaşmasına kadar kritik bir ilk savunma hattı oluşturur. Mikrobiyal bileşenleri hedef olarak patojenle karşılaşmadan dakikalar sonra inflamatuvar bir tepki başlatır. Bu tepki, sitokin üretimi yoluyla bağıklık hücrelerinin enfeksiyon ve iltihap bölgelerine yönlendirilmesini sağlar. Sitokin üretimi, antijenleri tanıyan, opsonize eden ve fagositoza duyarlı hale getiren kompleman sistemini aktif hale getirir. Ayrıca doğal bağıklık, ölü hücrelerin ve antikor komplekslerinin temizlenmesini destekler ve antijen sunumu yoluyla edinsel immün sistemi tetikleyerek bağıklık yanıtının bir sonraki aşamasına geçişi sağlar (Warrington ve ark. 2011; Kaur ve Secord, 2021).

2.2.1. Doğal İmmün Sistemin Bileşenleri

Doğal immün sistem, mukoza yüzeylerindeki epitelyal bariyerler, epitel bariyer hücrelerinin ürettiği antimikrobiyal maddeler, fagositler (makrofajlar ve nötrofiller), NK hücreler, dendritik hücreler, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve kompleman sisteminden oluşur (Warrington ve ark. 2011).

2.2.1.1. Doğal İmmün Sistemin Hücresel Bileşenleri

Dolaşımdaki monositler, dokularda makrofajlar olarak bulunur ve konak organizmanın çeşitli organlarının parankimlerinde yaygın şekilde yer alır. Bu hücreler, mikroorganizmaları fagosite etme ve öldürme yeteneğine sahiptir (Parkin ve Cohen 2001).

Nötrofiller, kemokinler ve adezyon moleküllerinin etkisiyle enfeksiyon bölgesine göç eder ve mikroorganizmaları ayaksız uzantılarıyla fagosite ederek yok eder. Bu süreçte nötrofiller diğer immün hücrelerle etkileşime girerek hem doğal hem de edinsel immün yanıtları yönlendirir (Rosales 2018).

Eozinofillerin temel fizyolojik görevi, konağı paraziter enfeksiyonlara karşı korumaktır. Bu tür enfeksiyonlar, antijen-spesifik immunoglobulin E (IgE) antikorlarının üretimini tetikler. Eozinofiller fagositoz yapmaz ancak granüllerinde bulunan son derece sitotoksik maddeleri organizmaların yüzeyine salarak bu patojenleri yok eder (Parkin ve Cohen 2001).

Bazofiller ve mast hücreleri, sayıca az olmalarına rağmen yüzeylerinde çok sayıda antijen ve reseptör taşırlar. Bu hücreler, inflamatuvar ve immün yanıtları başlatan histamin ve diğer kimyasal mediyatörlerin temel kaynağıdır (Camcıoğlu 2021).

Kemik iliğinden köken alıp gelişimleri için timusa ihtiyaç duymayan NK hücreler, yüzeylerinde T hücre reseptörü veya Ig taşımazlar. Doğal öldürücü hücreler, tümör büyümesinin yanı sıra virüs, parazit, mantar ve bakteri enfeksiyonlarının kontrolünde görev almaktadır. Hedef hücreleri antikor veya antijen uyarısına gerek duymaksızın öldürme yeteneğine sahiptir (Camcıoğlu 2021).

2.2.1.2. Doğal İmmün Sistemin Humoral Bileşenleri

Kompleman sistemi, patojenlere karşı savunma ve konak homeostazının korunmasında kritik rol oynayan doğal immün sistemin karmaşık bir parçasıdır. Bu sistem, esas olarak karaciğer tarafından üretilen plazma proteinleri ve hücre yüzeyinde ekspresyon gösteren membran proteinlerinden oluşur. Kompleman proteinleri, patojenleri opsonize ederek ve immün hücreleri enfeksiyonla mücadeleye yönlendirerek bir dizi inflamatuvar yanıtı tetikleyen bir sistem şeklinde çalışır. Bu sistem, klasik yolak, alternatif yolak ve mannoz bağlayan lektin yolağı olmak üzere üç farklı mekanizma ile aktive olur (Ricklin ve ark. 2010; Playfair ve Chain 2012; Merle ve ark. 2015).

2.3. Edinsel İmmün Sistem

Edinsel immün sistem, doğal immün sistem tarafından desteklenir ve doğal bağışıklığın patojenleri ortadan kaldırmada yetersiz kaldığı durumlarda kritik bir rol oynar. Edinsel bağışıklığın spesifik antijenleri tanıma ve bunları kendi antijenlerinden ayırt etme, patojenlere özgü immün yanıtlar oluşturarak spesifik patojenleri veya enfekte hücreleri ortadan kaldırma ve benzer enfeksiyonlar tekrarlandığında hızlı yanıt sağlayabilen immünolojik hafızayı geliştirme gibi temel işlevleri bulunur. Ayrıca edinsel bağışıklık, bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklamanın temelini oluşturur (Bonilla ve Oettgen 2010; Marshall ve ark. 2018).

Edinsel immün yanıt, farklı hücreler ve moleküller tarafından uyarılan, temelde farklı enfeksiyon türlerine göre humoral immün yanıt ve hücresel immün yanıt olmak üzere iki temel tipe ayrılır (Camcıoğlu 2021).

Hücresel İmmünite

Hücre içi (intrasellüler) mikroorganizmalara karşı savunma, T lenfositlerin aracılık ettiği ve hücresel immünite olarak adlandırılan bir yanıtla sağlanır. Bu yanıt sırasında, mikroorganizmaların spesifik tanınmasını sağlayan T hücre reseptörleri immün sistemin etkinleşmesinde kritik rol oynar (Camcıoğlu 2021; Coico 2021).

Birçok intrasellüler mikrop, fagositler dahil olmak üzere çeşitli enfekte hücrelerde yaşayabilir ve çoğalabilir. Antikorlar, bu mikropların hücreleri enfekte etmesini önleyebilse de mikroplar hücre içine girdikten sonra etkileri sınırlı kalır. Bu nedenle, hücre içi mikroorganizmalarla mücadelede hücresel bağışıklık hayati öneme sahiptir (Abbas ve ark. 2023).

T lenfositler, yardımcı T lenfositler ve sitotoksik T lenfositler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yardımcı T lenfositler, fagositleri aktive ederek sitotoksik T lenfositler ise enfeksiyöz mikropları barındıran konak hücreleri öldürerek hücresel immünitede rol alır (Abbas ve ark. 2023).

Humoral İmmünite

Humoral bağışıklık, B lenfositlerden salgılanan ve antikor olarak adlandırılan proteinler aracılığıyla sağlanır. Antikorlar, dolaşıma, ekstrasellüler doku sıvılarına ve gastrointestinal ile solunum sisteminin mukozal yüzeylerine geçer. Bu bölgelerde antikorlar, mikropların doku hücrelerini enfekte etmesini engelleyerek ve mikropların ürettiği toksinleri nötralize ederek savunma sağlar. Ayrıca ekstrasellüler mikropların fagositler tarafından alınmasını kolaylaştırarak patojenlerin öldürülmesine katkıda bulunur. Antikorlar, plasenta yoluyla fetal dolaşıma geçerek fetüs ve yenidoğanı enfeksiyonlara karşı koruma işlevi de görür (Abbas ve ark. 2023).

2.3.1. Edinsel İmmün Sistemin Bileşenleri

Edinsel immün sistemde, antijen sunan hücrelerin etkisiyle aktive olan antijene özgü T lenfositler ve antikor üretmek için plazma hücrelerine farklılaşan B hücreleri bulunur (Marshall ve ark. 2018).

2.3.1.1. Lenfositler

Lenfositler, edinsel bağışıklık sisteminin özgün hücreleri olarak, her biri farklı bir antijene spesifik olan antijen reseptörlerini ifade eder. Lenfositlerin, bağışıklık yanıtında özgüllüğün temelini oluşturan her bir hücreye spesifik antijene yönelik yanıt vermeyi sağlayan reseptörleri oluşturma, klonal çoğalma ile uzun ömürlü hafıza hücrelerini oluşturma ve dokulardan kan dolaşımına geri dönebilme gibi temel özellikleri bulunur. Bu özellikler, yerel bir immün yanıt sonrası tüm vücutta özgül bağışıklık hafızasının yayılmasını sağlar (Playfair ve Chain 2012; Abbas ve ark. 2021).

Tüm lenfositler, kemik iliğinde bulunan ortak lenfoid öncül hücrelerden türetilir. B lenfositleri kemik iliğinde, T lenfositleri ise timusta olgunlaşır. Lenfositlerin olgunlaştığı bu bölgeler birincil lenfoid organlar olarak adlandırılır. Olgun lenfositler, birincil lenfoid organları terk ederek dolaşıma katılır ve antijenlerle karşılaştıklarında aktive olarak immün yanıtların gerçekleştiği ikincil lenfoid organlara geçiş yaparlar (Abbas ve ark. 2023).

T ve B lenfositler, morfolojik olarak benzerlik göstermelerine rağmen, 8-10 mikron çapında oldukları için ışık mikroskobu ile doğrudan ayırt edilemezler. Ancak olgunlaşma süreçleri, fonksiyonları ve antijenik yapıları açısından farklılık gösterirler. Lenfositlerin sınıflandırılması, yüzeylerinde bulunan membran proteinlerine dayanır. Bu membran proteinleri, "yüzey farklılaşma antijeni" (CD) olarak adlandırılır ve lenfosit türlerinin ayırt edilmesi ile işlevlerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Cano ve Lopera 2013; Abbas ve ark. 2021).

T lenfositler, kemik iliğinde üretildikten sonra primer lenfoid organ olan timusta olgunlaşma sürecinden geçer. Bu süreçte T lenfositler, epitelyal hücreler, makrofajlar ve dendritik hücrelerle etkileşimde bulunur. Olgunlaşma sırasında, antijenleri tanımaya yönelik olarak T lenfositlere özgü T hücre reseptörleri (TCR) oluşturulur. TCR'ler iki temel tipe ayrılır. İlki TCR'lerin yaklaşık %90'ını oluşturur ve alfa (α) ve beta (β) zincirlerinden oluşan dimerik bir yapıya sahiptir. Diğeri ise kalan %10'unu oluşturur ve gama (γ) ve delta (δ) zincirlerinden meydana gelir. TCR'yi oluşturan α ve β zincirleri; sabit (constant, C), birleşme (joining, J), çeşitlilik (diversity, D) ve değişken (variable, V) olmak üzere dört temel bölge içerir. Bu bölgelerdeki deoksiribonükleik asit (DNA) dizilerinin çeşitli enzimler tarafından düzenlenmesi ve ardından rekombinaz aktivatör gen (RAG) ürünleri olan RAG1 ve RAG2 enzimleri tarafından birleştirilmesi, TCR çeşitliliğini artırır. Bu mekanizma sayesinde,

milyonlarca farklı antijeni tanıyabilecek çeşitlilikte reseptörler oluşturulur (Playfair ve Chain 2012; Camcıoğlu 2021).

T lenfositler, TCR'nin çoğunluğunu oluşturan $\alpha\beta$ zincirine göre iki gruba ayrılır. Bu gruplar, etkileşime girdiği hücreye perforin, granzim gibi enzimlerle toksik etki göstererek hücrede lizis ve apoptoz yoluyla öldürücü etki yapan CD8+ sitotoksik T lenfositleri ve temel olarak sitokin salgılayan CD4+ yardımcı T lenfositleridir. Yardımcı T lenfositler, salgıladıkları sitokinlere göre üç gruba ayrılır. Bunlar, proenflamatuar özellik gösteren interferon (IFN) γ salgılayan ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunda rol oynayan T helper (Th) 1 hücreleri, antikor üretiminde rol oynayan interlökin (IL) -4, IL-5 ve IL-13 salgılayan Th2 hücreleri ve enflamatuvar süreçte nötrofil kemotaksisini uyaran IL-17A, IL-17F ve IL-22 salgılayan Th17 hücreleridir (Camcıoğlu 2021).

T lenfositlerin antijeni tanınmasında TCR önemli bir rol oynar. Timusta olgunlaşan T lenfositler, yüzeylerinde CD4 veya CD8 molekülleri kazanır. Bu moleküller, T lenfositlerin antijeni human lökosit antijeni (HLA) sınıf I veya sınıf II molekülleri aracılığıyla tanıyacağını belirler. CD4+ T lenfositler, HLA sınıf II molekülleri tarafından sunulan antijenleri tanır. CD8+ T lenfositler ise HLA sınıf I molekülleriyle sunulan antijenleri tanır. Timustaki olgunlaşma sırasında T lenfositler, pozitif ve negatif seleksiyon süreçlerinden geçer. Pozitif seleksiyon, kendi HLA molekülleriyle antijen tanıyabilen hücrelerin hayatta kalmasını sağlar. Bu yeteneğe sahip olmayan hücreler elimine edilir. Negatif seleksiyon ise, kendi HLA molekülleriyle sunulan öz proteinlere karşı yanıt veren hücrelerin yok edilmesini hedefler. T lenfositlerin yalnızca yaklaşık %5'i bu süreçleri başarıyla tamamlar. Olgunlaşan T lenfositler, yüzeylerinde tek çeşit TCR ve CD4 veya CD8 taşıyarak timusu terk eder. Daha sonra periferik kana ve periferik lenfoid organlara dağılır (Vacchio ve ark. 2016; Camcıoğlu 2021; Bosselut 2023).

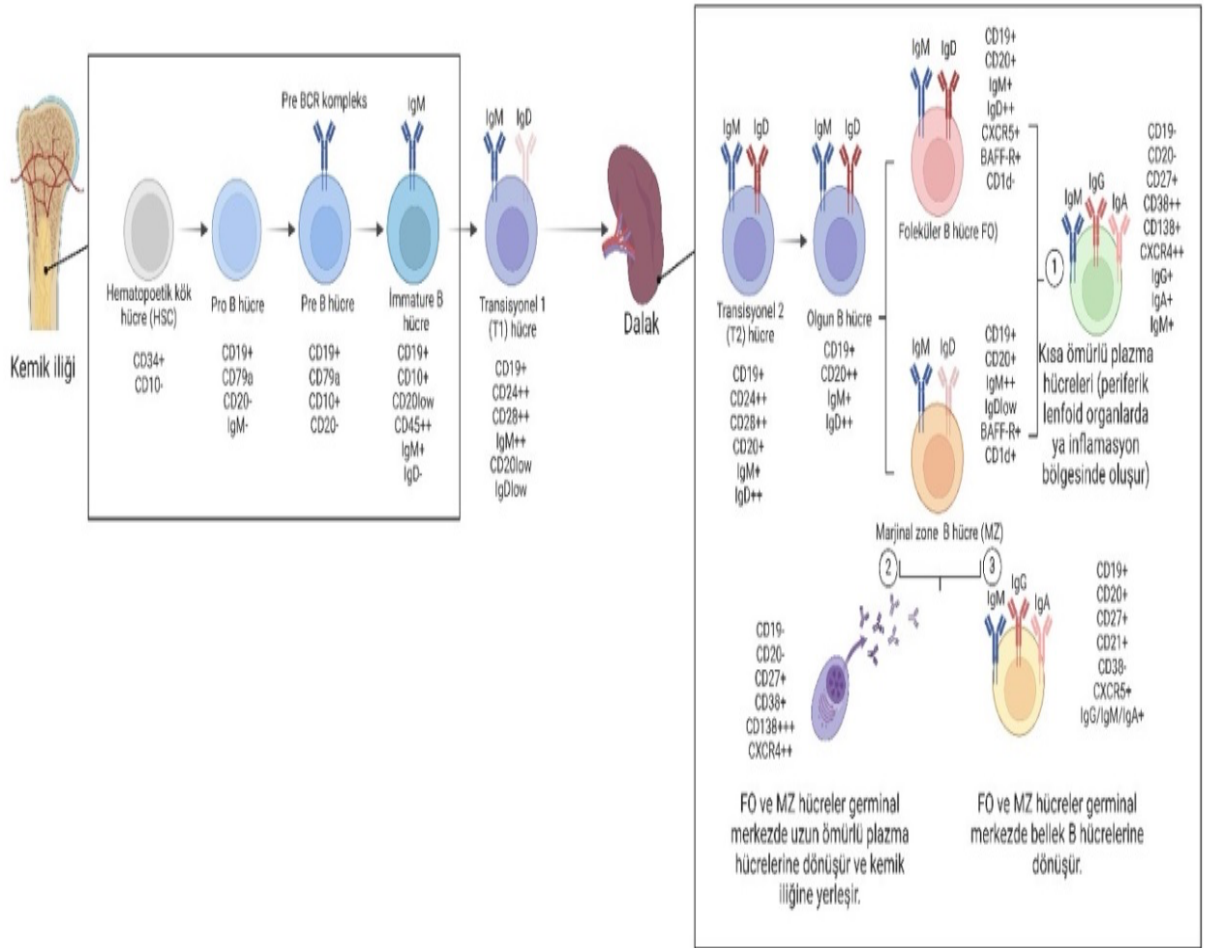
Timusta olgunlaşarak dolaşıma katılan naif T lenfositler, lenfatik damarlar aracılığıyla taşınan antijenleri tanımak amacıyla lenf düğümlerine göç eder. Lenf düğümlerinde antijen sunan hücreler (APC) ile etkileşime giren naif T lenfositler, farklılaşarak çoğalmaya başlar ve böylece T lenfosit aktivasyonu gerçekleşir. Aktivasyon sürecinde, makrofajlardan salınan IL-1 desteği ile T lenfositler klonal olarak çoğalır. Aynı zamanda, T lenfositler IL-2 için reseptör aktivasyonu kazanır ve IL-2 sekresyonu sayesinde, antijene özgü yanıt veren T lenfositlerin otokrin mekanizma ile çoğalması sağlanır. Bu süreçlerin sonucunda T lenfositler efektör hale gelerek immün düzenleyici işlevler üstlenir.

Efektör T lenfositler, lenf düğümünden ayrılarak savunma yapacakları bölgelere ulaşmak üzere periferik dolaşıma geçer. Antijen ile karşılaşp görevlerini yerine getirdikten sonra, antijenik uyarının sona ermesiyle T lenfositlerin bir kısmı çoğalmayı durdurarak apoptoz yoluyla yok olur. Ancak T lenfositlerin bir bölümü bellek hücresi olarak folikülde saklanır ve aynı antijenle tekrar karşılaştığında, daha hızlı bir şekilde sekonder immün yanıtın oluşumunda görev alır(Camcıoğlu 2021; Abbas ve ark. 2023).

B lenfositlerinin gelişimi, antijen bağımsız ve bağımlı olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Antijenden bağımsız gelişim bölgesi kemik iliği iken, antijene bağımlı gelişim bölgesi ise sekonder lenfoid organlardır ve gelişim evreleri şekil 1’de gösterilmiştir. Hematopoetik kök hücrelerden türeyen hücreler kemik iliğinde olgunlaşır. Hematopoetik kök hücreden ilk olarak erken lenfoid progenitör hücreleri ardından B hücresi gelişiminden sorumlu olan ortak lenfoid progenitör 2 (CLP-2) üreten ortak lenfoid progenitör hücreleri oluşur. Bu hücreler, olgunlaşmamış B lenfositlerin ilk aşamasını oluşturur. Bu aşama pro-B olarak adlandırılır. Pro-B aşamasında lenfositler yüzeylerinde CD19 ve CD79 molekülü taşır. B lenfositlerinin farklılaşma sürecinde, pro-B hücrelerinin membrana bağlı immünoglobulinin mü (μ) ağır (heavy, H) zincirinin V bölgesine DJ segmentleri eklenir, ardından hafif (light, L) zincirinin V ve J segmentleri için genlerin yeniden düzenlendiği bir süreç başlatılır. Bu süreç RAG1 ve RAG2 enzimleri tarafından başlatılıp yönetilir. RAG enzim etkileşimleri ve kemik iliğindeki hücrelerden salınan IL-7 ile IL-7R kenetlenmesi sonucu, çok sayıda antijeni tanıyabilen Ig yapısındaki B hücresi reseptörü (BCR) oluşturulur. Pro-B evresinde gerçekleşen μ ağır zinciri ile vekil hafif zincir (SLC: lambda (λ) + VpreB) rekombinasyonu ile pre-B hücresi oluşur. Pre-B hücreleri yüzeylerinde membran bağlı IgM’e ek olarak CD19, CD79 ve CD10 yüzey farklılaşma antijeni taşır. Bu aşamada, olgunlaşmamış B hücreleri negatif seleksiyona tabi tutulur ve apoptoza uğrar. Seleksiyondan sağ çıkabilen B hücreleri, olgun B lenfositlerine dönüşür. Olgunlaşma aşamasında B lenfositler yüzey farklılaşma antijenlerinden CD20 molekülünü de yüzeyine kazanır. Olgun B lenfositlerinin kemik iliğinden periferik dolaşıma geçebilmesi için, yüzeylerinde IgM’e ek olarak IgD taşımaları gerekir. Olgunlaşmamış B lenfositler olgun hücrelere dönüşmek için sekonder lenfoid organlara yerleşirler (Hardy 2006; LeBien ve Tedder 2008; Cano ve Lopera 2013).

B lenfositler, periferde antijen ile karşılaşır ve bu antijeni BCR aracılığıyla tanır. Antijenin bağlanabilmesi için BCR üzerinde bir ağır ve bir hafif zincir bulunur. Antijenin

BCR'ye bağlanması, tirozin kinazlarla etkileşime girer ve hücre içi uyarı ve sinyal iletim sistemi başlatılır. Etkileşim için hem BCR hem de B hücre koreseptör kompleksi sinyali gerekir. CD19-CD21-CD81 kompleksine B hücre koreseptör kompleksi ismi verilmektedir. Ayrıca B lenfositler antijen sunan hücreler oldukları için, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) yardımıyla T lenfositlerine peptit yapıda antijeni sunar. B lenfosit yüzeyindeki CD40 ile T lenfosit yüzeyindeki CD40 ligand (CD40L) etkileşime girerek, B lenfositin etkin hale gelmesinde rol oynar. Hem antijen hem de T lenfositleri tarafından uyarılan B lenfositleri plazma hücrelerine dönüşür. Bu plazma hücreleri, antijene yönelik spesifik olarak antikor üretmeye başlar ve humoral immünitede rol oynar. Bu antikorlar mukozal organlarda bulunan alerjen ve toksinlerin nötralizasyonunda, mikroorganizmaların fagositozunda, kompleman sisteminin aktifleşmesinde ve aşırı duyarlılık yanıtlarında da görev alır (Wang 2020; Camcıoğlu, 2021)



Şekil 1. B hücre gelişim evreleri (BioRender programı ile çizilmiştir.)

B lenfositler organizmada B1 ve B2 olmak üzere iki tipe ayrılır. B1 hücreleri, CD5+ olup mukozal sistemlerde bulunur, izotip değişimi sınırlıdır ve bellek oluşturma kapasitesi neredeyse yoktur. B2 hücreleri ise CD5- olup tüm vücutta yaygın olarak bulunur, çok sayıda antikor üretilir immünolojik bellek oluşturmada görev alır (Wang 2020).

2.4. İmmüoglobulinler

Antikorlar, belirli bir antijene özgü olarak plazma hücreleri tarafından üretilen ve Ig olarak adlandırılan moleküllerdir. İmmüoglobulinler, iki ağır ve iki hafif zincirden oluşan heterodimerik bir yapıya sahiptir. Ağır zincirin sabit bölgeleri, antikorun sınıfını ve alt sınıfını belirler. IgA, IgM, IgG, IgE ve IgD olmak üzere beş farklı tipte üretilir. Her bir tipi, bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde ve çeşitli patojenlere karşı korunmada özgün roller üstlenir (Schroeder ve Cavacini 2010).

IgM, monomerik, pentamerik ve heksamerik formlarda olabilen ama serumda genellikle monomerik bulunan bir Ig'dir. B hücresi gelişimi ile fonksiyonunda önemli bir rol oynar. IgM, primer immün yanıt sırasında baskın olarak üretilir. Erken üretilen IgM, antijenlere karşı ilk yanıtı sağlar ve B hücrelerinin aktivasyonunda rol oynar. (Rich ve ark. 2023).

IgG, serumda genellikle monomerik yapıda bulunan başlıca Ig sınıfıdır. IgG, protein antijenlerine karşı serumda bulunan antikor aktivitesinin büyük kısmını sağlar. Dört alt sınıfı vardır: IgG1 en yaygın, IgG4 ise en az bulunan alt sınıftır. IgG alt sınıfları, antijenlere farklı tepkiler verir: IgG1 ve IgG3 viral antijenlere, IgG2 karbonhidrat yapıdaki antijenlere, IgG4 ise helmantik parazitlere karşı yanıt gösterir. IgG4 seviyeleri, bazı inflamatuvar hastalıklarda artar, bu da IgG4'ün bağışıklık sistemi düzenleyici rolünü ve alerjik hastalıklar ile otoimmün durumlarla ilişkisini gösterir (Rich ve ark. 2023).

IgA, serumda genellikle monomerik formda bulunur, ancak J zinciri ile etkileşime girerek polimerik yapıya dönüşebilir. IgA, serum konsantrasyonu bakımından IgG'den sonra ikinci sıradadır. Mukozal salgılarda ise baskın olarak görev yapar. (Rich ve ark. 2023).

IgE, çoğunlukla ekstrasvasküler alanlarda bulunan ve plazmada hızlı dönüşüm gösteren bir Ig sınıfıdır. IgE, paraziter enfeksiyonlara karşı korumada önemli bir rol oynar, ancak aynı zamanda alerjik reaksiyonlarla da ilişkilidir. (Rich ve ark. 2023).

IgD'nin H zinciri, alternatif birleşme ile sekresyon formuna dönüşebilir, ancak insanlarda IgD serum antikorları nadiren bulunur. IgD, genellikle olgun lenfositlerin yüzeyinde reseptör olarak işlev görüp özellikle immün yanıtın erken evrelerinde B hücrelerinin aktivasyonunda rol oynar (Rich ve ark. 2023).

Serum immünoglobulin düzeyleri, sağlıklı bireylerde ve immün hastalıkları olan hastalarda, B hücre fonksiyonlarının güvenilir bir dolaylı belirteçidir. Bu nedenle, yaşa bağlı referans serum immünoglobulin değerleri, yaşam boyu Ig üretimindeki değişimlerin değerlendirilmesinde önemli bir ölçüt olarak kabul edilir. Bu referans değerler, B hücre fonksiyonlarını değerlendirmek için temel bir araç sağlar (Blanco ve ark. 2018).

2.5. Yüzey Farklılaşma Antijeni (CD) Sınıflaması

CD molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan ve lenfosit sınıflarını ayırt etmeyi sağlayan proteinlerdir. Her bir moleküle farklı bir numara atanır, bu da hücre fenotiplerinin tanımlanmasını mümkün kılar. Bu moleküller, yalnızca belirli bir hücreye özgü olabileceği gibi, birden fazla hücre tipi tarafından da ifade edilebilir. CD moleküllerine yönelik spesifik tanı ajanları, bu proteinlerin işlevlerinin anlaşılmasına ve hücre popülasyonları arasındaki dağılımların tanımlanmasına yardımcı olmuştur. Bu nedenlerle, CD molekülleri bağışıklık sistemi araştırmalarında ve tanı süreçlerinde vazgeçilmez bir belirteç haline gelmiştir (Actor 2023).

CD isimlendirmesi, 1982 yılında Paris'teki 1. Uluslararası İnsan Lökosit Farklılaşma Antijenleri Çalıştayı ve Konferansı'nda (HLDA: Human Leucocyte Differentiation Antigens) önerilmiş ve geliştirilmiştir. Bu sistem, lökosit yüzey moleküllerindeki epitoplara karşı üretilen monoklonal antikorların (mAb) sınıflandırılmasını standardize etmek amacıyla farklı laboratuvarlar arasında ortak bir dil oluşturmak için tasarlanmıştır. Bugüne kadar 400'den fazla benzersiz CD numaralandırması yapılmıştır. Yeni CD tanımlamaları, İnsan Hücre Diferansiyasyon Molekülleri organizasyonu (HCDM: Human Cell Differentiation Molecules) tarafından yürütülmekte olup liste düzenli olarak güncellenmekte ve bu güncellemeler her dört yılda bir yapılmaktadır (Zola ve ark. 2007; Song ve Lee 2024).

Hücre popülasyonları, genellikle belirli bir hücre fraksiyonunun bir CD molekülünü ifade edip etmediğini göstermek amacıyla pozitif (+) veya negatif (-) sembolleri kullanılarak tanımlanır. Örneğin, "CD34+, CD31-" olarak tanımlanan bir hücre, CD34 molekülünü ifade eden ancak CD31 molekülünü ifade etmeyen bir hücreyi temsil etmektedir. Bu tür bir CD

kombinasyonu, genellikle tam olarak farklılaşmış bir endotel hücresinden ziyade, bir kök hücreye karşılık gelmektedir (Ho ve ark. 2009; Chen ve ark. 2023).

CD19 molekülü, B hücre farklılaşmasında erken aşamada yer alıp plazma hücresi oluşana dek bulunur. CD19, B hücrelerinde sinyal iletiminden sorumlu olup, antijenlere verilen yanıtın şiddetinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu molekülde meydana gelebilecek mutasyonlar, sinyal iletim mekanizmasının kaybına neden olur. Bu durum, B hücrelerinin aktivasyonu ve immünolojik bellek gelişimi için gerekli olan sinyallerin üretim kapasitesinin ciddi şekilde azalmasına yol açar. Sonuç olarak, immün sistemin etkinliği önemli ölçüde düşebilir ve enfeksiyonlara karşı zayıf bir immün yanıt oluşur (Rudd 2006; van Zelm ve ark. 2006; Artac ve ark. 2013)

CD20, ilk tanımlanan B hücre farklılaşma antijenlerinden biridir ve bu moleküle özgü mAb'lar, B hücre maligniteleri ile otoantikör aracılı otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CD20, çoklu zar boyunca uzanan yapısal bölgelere (domain: ilmik) sahip olan MS4A molekül ailesine aittir. Bu molekül, pre-B hücreleri ve olgun B hücrelerinde bulunurken, plazma hücrelerinde ekspresyon göstermez. CD20'ye yönelik mAb'lerle yapılan in vitro çalışmalar, CD20'nin B hücre aktivasyonu ve çoğalmasının düzenlenmesinde ve B hücrelerinin antijenlere karşı optimum yanıt oluşturmada etkin bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu özellikleri, CD20'nin hem bağışıklık yanıtındaki işlevsel önemini hem de terapötik hedef olarak değerini göstermektedir (Arnold ve ark. 2007; Lebien ve Tedder 2008; Carlson 2019).

CD45 molekülü, immün hücrelerin aktivasyonunda kritik bir rol oynayan bir yüzey proteindir. CD45, iki farklı izoformu ile tanımlanır: CD45RA ve CD45RO. CD45RA, naif T hücrelerinin aktivasyonunda görev alırken, CD45RO bellek T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynar. CD45, olgun eritrositler ve trombositler dışında, tüm çekirdekli hematopoetik hücreler ile bunların öncüllerinin yüzeyinde ifade edilir. Bu molekül, immün yanıtın düzenlenmesinde ve immün modülasyonda merkezi bir öneme sahiptir ve adaptif bağışıklık tepkisinin etkin bir şekilde yönlendirilmesine katkıda bulunur (Rheinländer ve ark. 2018).

CD numaralandırmalarından bazıları Tablo 1'de özetlenmiştir (<https://www.hcdm.org/index.php/molecule-information>).

Tablo 1. Hücre yüzeyindeki bazı moleküllerin isimleri ve biyolojik özellikleri

CD numaraları	Yaygın İsimlendirme	Biyolojik Özellik
1	CD1	NK hücelere glikolipid sunumu
2	LFA-2	T hücre adezyon molekülü
3	CD3	TCR ile ilişkili sinyal zincirleri
4	CD4	T hücrede MHC II için koreseptör
7	CD7	T ve B hücre arası etkileşim
8	CD8	T hücrede MHC I için koreseptör
11a, b, c	LFA-1, MAC-1	Lökosit adezyonu
14	CD14	Lipopolisakkarit bağlayan reseptör
16	CD16	IgG reseptörü
18	CD18	β 2 integrin
19	B lenfosit antijeni	B hücre sinyal iletimi
20	CD20	B hücre kalsiyum kanal aktivasyonu
21	Kompleman reseptör tip 2	B hücre aktivasyonu
25	IL-2 reseptörü	IL-2 reseptör α zinciri
28	CD28	T hücre kostimülatör molekülü
32	Fc γ RIII	IgG reseptörü
34	CD34	Hematopoetik kök hücre markerı
40	CD40	B hücreleri sınıf değişimi
44	CD44	Lenfosit adezyonu
45RA	LCA	Lenfosit aktivasyonu; naif T hücresi
45RO	LCA	Lenfosit aktivasyonu; bellek T hücresi
54	ICAM-1	Adezyon molekülü
56	NCAM	NK hücre markerı
62	L-selektin	Endotelial venüle T hücre adezyonu
69	C tip lektin	Hematopoetik kök hücre aktivasyonu
80	B7.1	APC için kostimülatör reseptör
86	B7.2	APC için kostimülatör reseptör
95	FAS	Apoptoz indüksiyonu
154	CD40L	B hücre proliferasyonu ve sınıf geçişi
178	FAS Ligand	B hücre proliferasyonu ve sınıf geçişi

2.6. İmmün Yetmezlikler

İmmün yetmezlik, immün sistem elemanlarının işlev bozukluğu veya yokluğundan kaynaklanan bir hastalık grubudur. İmmün yetmezlikler, doğuştan (primer) veya kazanılmış (sekonder) olabilir. Sekonder immün yetmezlikler, insan bağışıklık yetmezliği virüsü enfeksiyonu, kemoterapi, radyasyona maruziyet, yetersiz beslenme ve diğer çevresel etmenlerden kaynaklanırken, primer immün yetmezlikler kalıtsaldır. İmmün sistemdeki bozukluklar, enfeksiyonlara yatkınlık, latent enfeksiyonların reaktivasyonu ve kanser hücrelerine karşı korunmasızlık gibi sorunlara yol açar, bu da bazı kanserlerin sıklığının artmasına neden olabilir (Rezaei ve ark. 2016; Abbas ve ark. 2023).

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin gelişimi veya işlevini düzenleyen genlerdeki mutasyonlarının sonucunda ortaya çıkan monogenik hastalıklardır. PİY, otozomal resesif (OR), otozomal dominant (OD) veya X'e bağlı genetik geçiş gösterebilir. Tanımlanan ilk PİY, X'e bağlı agammaglobulinemi olmakla birlikte, immün yetmezliklerin çoğu otozomal resesif geçiş gösterir. Bugüne kadar 500'den fazla PİY tanımlanmış ve her biri, bağışıklık sisteminin farklı işlevsel bozukluklarına yol açarak enfeksiyonlara yatkınlık artışına neden olur (Abbas ve ark. 2021; Bousfiha ve ark. 2022).

İmmün sistem bozukluklarında erken tanı koymak, geri dönüşümsüz hasar gelişmeden önce uygun ve etkin tedavinin başlanabilmesi için büyük önem taşır. Çoğu hastada anormal fiziksel özellikler bulunmaması tanıyı zorlaştırabilir, ancak çocuklarda sık tekrarlayan enfeksiyonlar bu durumu işaret edebilir. Beklenenden sık enfeksiyonlar ve genellikle birden fazla bölgeyi etkileyen enfeksiyonların varlığı, immünolojik değerlendirme başlatmanın en yaygın nedenlerinden biridir (Jyonouchi ve Sullivan 2024).

Sık enfeksiyon geçiren hastalarda primer immün yetmezlik şüphesi duyulmalı ve bu hastalarda diğer klinik ipuçları sorgulanmalıdır (Jyonouchi ve Sullivan 2024).

Jeffrey Modell Vakfı (JMF: Jeffrey Modell Foundation) Tıbbi Danışma Kurulu tarafından belirlenen on uyarıcı işaret, primer immün yetmezlik şüphesi taşıyan hastalar için oluşturulmuştur. JMF'nin belirlediği on uyarıcı işaret göz önüne alınarak yapılan hasta değerlendirmelerinde, erken tanı, uygun tedavi, sağ kalım oranlarında artış ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlandığı gözlemlenmiştir (Bahrami ve ark. 2020).

JMF'nin on uyarıcı işareti şunlardır (<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/>):

1. Bir yılda dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu
2. Bir yılda iki veya daha fazla sinüs enfeksiyonu
3. İki ay veya daha uzun süreli antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda iki veya daha fazla pnömoni
5. Büyüme 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 mikroorganizmalarla enfeksiyon
10. Ailede primer immün yetmezlik öyküsü

JMF'nin on uyarıcı işaretine ek olarak, tekrarlayan deri enfeksiyonları, menenjit, kapsüllü bakterilerle gelişen osteomyelit, canlı-zayıflatılmış poliovirüs aşısı sonrası paralizi gelişmesi, kızamık ve varisella gibi benign viral enfeksiyonların ardından hayatı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkması, ya da Calmette-Guérin basili (BCG) aşısından sonra sistemik hastalık bulgularının gözlenmesi durumunda da çocukların klinik şüpheyile değerlendirilmesi ve immün yetmezlik açısından incelenmesi gerekmektedir (Jyonouchi ve Sullivan 2024). Bununla birlikte, mevcut bulguların ülkeden ülkeye değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. PİY tanısında kullanılan on uyarıcı işaretin yeterliliğini ve bu işaretlere eklenmesi gereken diğer bulguları belirlemek amacıyla kliniğimizde yapılan bir çalışmada ek uyarıcı işaretler tespit edilmiştir (Eldeniz ve ark. 2022).

Eldeniz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki uyarıcı işaretler şunlardır:

1. Akrafa evliliği varlığı
2. Kronik ishal varlığı
3. Ailede tüberküloz bulunması
4. BCG aşısı sonrası aksiller lenfadenopati gelişmesi
5. Yoğun bakım yatış öyküsünün bulunması
6. 1 yaş altı bebek ölm öyküsü
7. Alerji öyküsü

Yukarıdaki bilgilerden de anlaşılacağı gibi immünolojik değerlendirme eksiksiz bir öykü, aile öyküsü ve fizik muayeneden sonra laboratuvar değerlendirmesi ile yapılır. Tam kan sayımı yapılacak ilk değerlendirme olarak yer alır. Tam kan sayımında lenfopeni gözlenmesi ki özellikle yaşamın ilk iki yılında lenfosit sayısının $<3000/\text{mm}^3$ olması T hücre yetmezlikleri açısından anlamlıdır. Nötrofil sayısının normal gözlenmesi konjenital veya kazanılmış nötropeni ile lökosit adezyon defektini dışlar. Trombosit sayısının normal olması Wiskott-Aldrich sendromunu dışlar (Grumach ve Goudouris 2021; Korkmaz ve ark. 2023; Jyonouchi ve Sullivan 2024).

İmmün yetmezlik şüphesinde tam kan sayımından sonra hastada serum IgG, IgA, IgM ve IgE düzeylerinin ölçülmesi tanıda yararlı olacaktır. Çünkü antikor eksiklikleri en sık gözlenen PİY tipidir. Antikor bozukluklarından şüphelenilen, tekrarlayan solunum yolu (sinopulmoner) enfeksiyonları olan hastalar için antikor testlerine daha fazla yönelmek tanıda aydınlatıcı olabilir. Serum Ig ölçümü yalnızca antikor aracılı bağışıklık için değil, aynı zamanda B (CD19+ veya CD20+) ve T hücrelerinin (CD3+) bazı kombine defektleri için de bir tarama testidir. Antikor eksikliği düşünüldüğü durumda Ig düzeylerine ek olarak aşı yanıtlarına da bakılmalıdır. Antikor eksiklikleri olan önemli ama az sayıda olan bir hasta grubunda normal Ig düzeyleri vardır, ancak bu hastalarda normal olmayan Ig fonksiyonları zayıf aşı yanıtı ile tespit edilecektir. B hücre fonksiyonunu değerlendirmek için bir değerli test izohemaglutinin veya A ve B tipi eritrosit polisakkarit antijenlerine karşı oluşan antikor varlığı ve titrelerinin belirlenmesidir. Bu test ağırlıklı olarak IgM antikorlarını ölçer.

İzohemaglutininler yaşamın ilk yılında düşük olabilir ve kan grubu AB olan hastalarda ölçülemez (Grumach ve Goudouris 2021; Jyonouchi ve Sullivan 2024).

Antikor fonksiyonlarını değerlendirmek humoral immünite açısından önemlidir. Antikor cevabı protein ve polisakkarid tip antijenlere karşı tespit edilebilir. Çoğu bebek ve çocuklar difteri-tetanoz-boğmaca (dTP), konjuge Haemophilus influenzae tip b ve konjuge pnömokok aşısı ile bağışıklanır. Bu nedenle difteri, tetanoz, Haemophilus influenzae poliriboz fosfat ve pnömokok antijenlerine özgü antikorları test etmek tanıda anlamlıdır. Aşılardan difteri ve tetanoz için protein tipte antijenlere karşı gelişen antikorlar söz konusu iken pnömokok aşısında polisakkarid tipte antijene karşı antikor gelişimi olur. Titreler düşükse, pediatrik dTP veya dT rapeli öncesi ve 2-8 hafta sonrası difteri ve tetanoz toksoidine karşı oluşan antikorların ölçümü, antijenlere karşı gelişen özgül IgG antikor oluşturma kapasitesinin değerlendirilmesinde anlamlıdır. Hepatit B virüsü yüzey antijenine karşı gelişen antikorları (anti-Hbs) değerlendirmek protein yapısındaki özgül antikorlar hakkında fikir verebilir (Jyonouchi ve Sullivan 2024; Zdziarski ve Gamian 2024).

Serum IgG alt sınıflarının ölçümü, klinik önemi tartışmalı bir test olmakla birlikte, özellikle IgA eksikliği bulunan ve ciddi tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar geçiren hastalar için önemli olabilir. Ancak bu test, her zaman fonksiyonel antikor yanıtının değerlendirilmesiyle birlikte yapılmalıdır. Ayrıca daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde düşük IgG2 düzeyleri yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) gelişmeden önce öncül bir bulgu olabilir (Grumach ve Goudouris 2021; Jyonouchi ve Sullivan 2024).

Agammaglobulinemik olduğu saptanan hastaların B hücreleri, B hücrelerine özgül yüzey antijenlerine (CD19, CD20) karşı monoklonal antikorlar kullanılarak akan hücre ölçeği ile değerlendirilmelidir (Jyonouchi ve Sullivan 2024).

Akan hücre ölçeği, immünolojide kullanılan en güçlü tekniklerden biridir. Hücreler, ince bir sıvı jeti içinde bir lazer ışınına, daha gelişmiş cihazlarda ise birden fazla lazer ışınına maruz bırakılır. Hücreler, gelen ışık huzmesini kırılma ve yansıma yoluyla dağıtır. Işın doğrultusunda küçük bir açıyla (10° ve altı) saçılan ışık "ileri saçılım" (forward scatter) olarak adlandırılır ve hücrelerin boyutuyla orantılıdır. 10° 'lik bir açıdan büyük bir açıyla yansıyan ışık ise "yan saçılım" (side scatter) olarak adlandırılır ve hücrenin granüler yapısına bağlıdır; örneğin, bir granülosit, bir lenfositte göre çok daha büyük bir yan saçılım değeri gösterir. Her hücre tarafından yayılan ışık, bir dizi ayna tarafından toplanır ve ardından

birkaç optik okuyucudan (foto multiplikator) biriyle algılanarak bir bilgisayarda depolanır. Bu sinyallerin analiziyle hücre karışımının kesin bileşimi belirlenebilir. Sonuçlar, her hücrenin bir nokta olarak temsil edildiği bir nokta grafiği ya da histogram şeklinde görselleştirilebilir. Histogram analizlerinden elde edilen sonuçlar, üst üste bindirilebilir ve bu sağlıklı bireylerin örnekleriyle hastalıklı örnekler arasında kolay karşılaştırmalar yapılmasını sağlar. Sonuç olarak akan hücre ölçer immünoloji çalışmalarında bir devrim yaratmıştır (Playfair ve Chain 2012; Boldt, Bitar ve Sack 2017; Ma ve Tangye 2019).

Bir hastada özellikle tekrarlayan bakteriyel kaynaklı abseler ve mantar enfeksiyonları söz konusu ise akla fagositer sistem defektleri gelmelidir. Burada nötrofil sayı ve fonksiyon bozukluğu ile fagositoz kapasitesinde bozulma söz mevcuttur. Fagositer sistemi değerlendirirken tam kan sayımında nötrofil değerlendirmesine ek olarak nitroblue tetrazolium testi (NBT) ve dihidrodamin-123 (DHR) oksidasyon testleri yapılır. Akan hücre ölçer yöntemi ile yapılan dihidrodamin testi günümüzde sıklıkla kullanılmakta olup NBT testinin yerini almıştır (Jyonouchi ve Sullivan 2024).

Kompleman eksikliklerinde ise başta Neisseria türleri olmak üzere kapsüllü organizmalarla enfeksiyon (menenjit) riski artar. Tanı için komplemanın total hemolitik aktivitesi (CH50) testi yapılmalıdır. Kompleman sistem defektlerinde CH50 negatif (normalin %10'u ve altında) çıkar (Jyonouchi ve Sullivan 2024).

PİY sınıflamaları birçok şekilde yapılmış olup son sınıflama Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği Uzman Komitesi (IUIS) tarafından 2022 yılında yayınlanmış ve 2023 de güncellenmiştir.

Mevcut sınıflama Şu Őekildedir (Tangye ve ark. 2022, Yu 2023):

1. Kombine İmmün Yetmezlikler
2. Sendromik Özellikler Gösteren Kombine İmmün Yetmezlikler
3. Antikor Eksiklikleri
4. İmmün Disregölasyon Hastalıkları
5. Konjenital Fagosit Sayı ve İşlev Bozuklukları
6. Doğuştan Gelen İmmün Sistem Defektleri
7. Otoimmün ve Otoinflamatuvar Hastalıklar
8. Kompleman Defektleri
9. Kemik İliği Yetmezlikleri
10. Primer İmmün Yetmezlikleri Taklit Eden Fenokopyalar

PİY'ler çok sayıda hastalık grubunu kapsar ancak klinik pratikte karşıımıza en sık antikor eksiklikleri çıkar (Bousfiha ve ark. 2022).

2.6.1. Antikor Eksiklikleri

Primer antikor eksiklikleri, humoral immün sistemin, konakçıyı zararlı antijenlerden etkili bir Şekilde korumak için yeterli miktarda koruyucu antikor üretememesi ile karakterizedir. Bu yetersizlik doğuştan belirgin olabilir ya da daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda, eksiklik zamanla iyileşebilir veya kötüleşebilir. Bu hastalıkların birçoğu, B hücre gelişimi veya homeostazını düzenleyen genlerin işlevini değiştiren mutasyonlardan kaynaklanır. Diğerleri ise Ig genlerindeki mutasyonları yansıtır. En yaygın durumların bazılarında (selektif IgA, YDİY) genetik yatkınlık iyi belgelenmiştir, ancak alta yatan kusur henüz netlik kazanmamıştır. Hastalarda kapsüllü bakteri enfeksiyonlarında artış olur. Bir veya daha fazla Ig sınıfının (IgM, IgG veya IgA) serum konsantrasyonlarında azalma öyküsü ile başvurur. Bununla birlikte, normal serum Ig düzeylerine sahip hastalar, belirli antijenlere karşı koruyucu bir yanıt oluşturma yeteneklerinde spesifik eksiklikler

sergileyebilir ve bazı agammaglobulinemi hastaları şaşkırtıcı derecede asemptomatik olabilir (Hwangpo ve Schroeder 2019).

CD20 Molekül Eksikliği

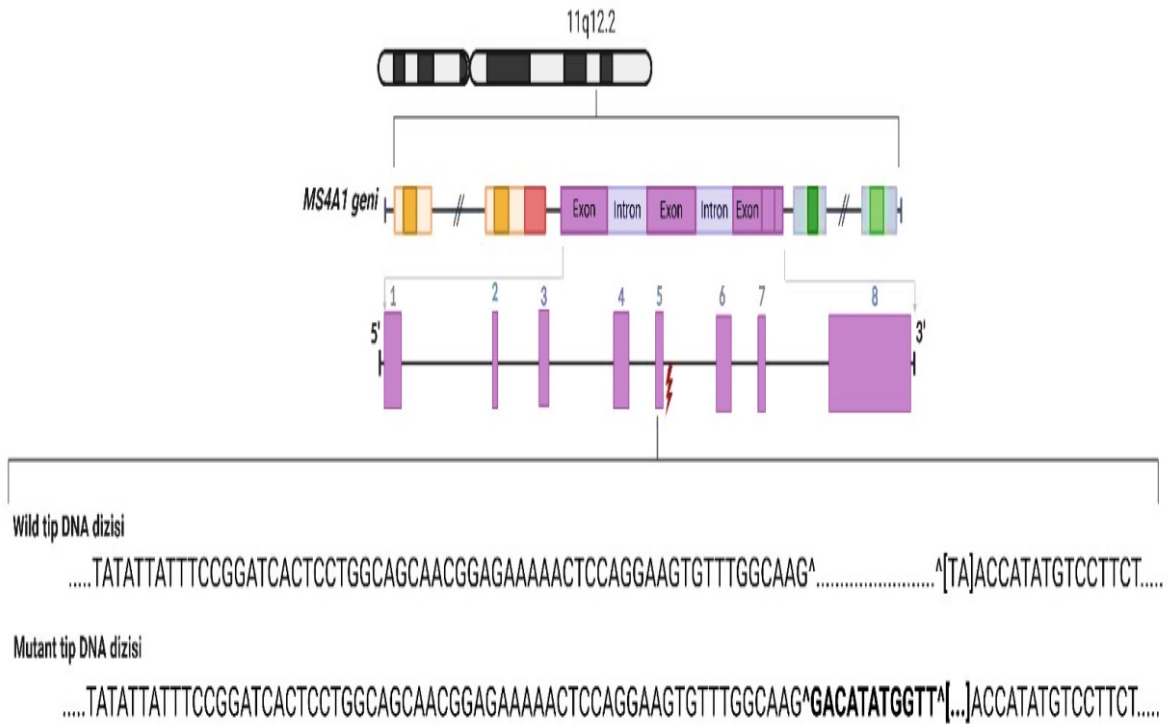
MS4A gen ailesi (membrane-spanning 4A: Zar boyunca yer alan 4A), çoğunun bilinmeyen işleve sahip olduğu 18 adet zarı dört kez geçen (tetraspaning) proteinleri kodlayan bir gen ailesidir. CD20 molekülü de MS4A gen ailesi tarafından kodlanan 33.000 daltonluk bir fosfoproteindir. CD20 molekülü, dört hidrofobik transmembran bölge, bir intraselüler ve iki ekstraselüler biri büyük diğeri küçük halkalar olacak şekilde fonksiyonel birim içerir. Hem N-terminali hem de C-terminali sitozol içerisinde bulunur. B hücre yüzeyinde membrana gömülü halde bulunur. CD20, birçok B hücresinde ekspresyon gösteren ancak ekspresyonu plazma hücrelerinde kaybolan bir moleküldür (Pavlasova ve Mraz 2020; Silva-Gomes ve ark. 2022; Zabihi ve ark. 2024).

CD20 molekülü, B hücrelerinde ekspresyon gösteren ve B hücresinin aktivasyonu, proliferasyonu ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşması için gereken transmembran kalsiyum taşımasında önemli bir rol oynayan yüzey molekülüdür. Ayrıca humoral immünitinin gelişimi için fonksiyonel bir BCR sinyal yolunun varlığı gerekir ve burada da CD20 molekülü rol oynar. Ayrıca CD20'nin mitojenik uyarımından sonra yoğun şekilde fosforile olduğu gözlemlenmiş olup kalsiyum kanalı olarak işlev görebileceği ve B hücresi aktivasyonunda rol oynayabileceği de öne sürülmüştür. Tüm bu işlevlere rağmen halen CD20'nin humoral immün yanıtlardaki spesifik fonksiyonu tam anlamıyla belli değildir. Ancak B hücre yüzeyinde ekspresyonu ile B hücrelerini tanımlamak ve saymak için tipik olarak kullanılmaktadır (Pavlasova ve Mraz 2020; Fekrvand ve ark. 2022; Tangye ve ark. 2023).

Bugüne kadar yalnızca bir adet CD20 molekül eksikliği olgusu rapor edilmiştir. Hastamızın 2 yaşında başlayan aralıklı solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmakta olup özgeçmişinde yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü ve ebeveyn akrabalığı yer almaktadır. Hipogammaglobulinemi saptanan hastanın periferik lenfosit alt grup çalışmasında B lenfositler üzerinde CD20 molekülünün ekspresyonunun saptanmaması ile yurt dışında tanı almıştır. Yapılan genetik incelemede CD20 geninde, ekzon 5'in 5' ucundaki splicing donör bölgesini etkileyen insersiyon ve delesyon ile karakterize compound heterozigot mutasyon gözlemlenmiştir (Şekil 2). Hastada persistan hipogammaglobulinemi, normal B hücre (CD19+)

sayıları ve dolaşımdaki hafıza B hücrelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. IgG ağır zincir genlerinde somatik hipermutasyonların sıklığında azalma tespit edilmiştir. Tekrarlayan aşılama sonrasında, hasta hatırlatıcı antijenlere karşı uygun yanıtlar geliştirmiş; ancak pnömokok polisakkaritlerine yanıt verme yeteneği ciddi şekilde azalmıştır. Farelerle yapılan çalışmalarda, CD20'nin, T hücresi bağımsız (TI) antikor yanıtlarının oluşturulmasındaki korunmuş rolüyle uyumlu olarak CD20 eksikliği olan farelerin TI antijenlerine karşı yanıt verme yeteneklerinde bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, CD20'nin optimal B hücre yanıtlarının oluşturulmasında vazgeçilmez bir rol oynadığını göstermektedir (Kuijpers ve ark. 2010).

Tanı sonrası hastaya intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi başlanmış olup 9 yaşında Türkiye'ye yerleşmeleri sonrası kliniğimizin takibine girmiştir. Hastanın anne ve babasının akan hücre ölçer tetkikleri ve genetik incelemeler ile taşıyıcı olduğu gösterilmiştir. Hastamız şu an 24 yaşında olup 15 yıldır tarafımızca takip edilmekte olup halen subkutan immünoglobulin (SKIG) tedavisi almaktadır.



Şekil 2. İndeks olgunun genetik mutasyonu (BioRender programında çizilmiştir.)

2.7. Tedavi

Kök hücre transplantasyonunun önerildiği CD40 ligand defekti ve X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık dışında, primer B hücre bozuklukları için etkin tedavi, saptanan enfeksiyonların uygun antibiyotikle tedavisi ve düzenli immünoglobulin yerine koyma (replasman) tedavisini içerir. Replasman tedavisinin en yaygın formları SKIG ve IVIG olarak uygulanır. Ig replasman tedavisine başlamadan önce, antikor eksikliği doğrulanmalıdır (Jyonouchi ve Sullivan 2024).

IVIG ve SKIG kullanımının mantığı serum IgG veya IgG alt sınıf antikorlarını yükseltmek değil, eksik olan antikorları yerine koymaktır. Piyasada çok sayıda IVIG ve SKIG preparatı olmakla birlikte bu preparatların yarılanma ömrü 18-25 gündür. Tedavinin anafilaksi gibi yan etkileri olsa da faydaları göz önüne alınca bu preparatların geliştirilmesi tedavide büyük bir ilerleme sağlamıştır (Camcıoğlu 2021; Jyonouchi ve Sullivan 2024).

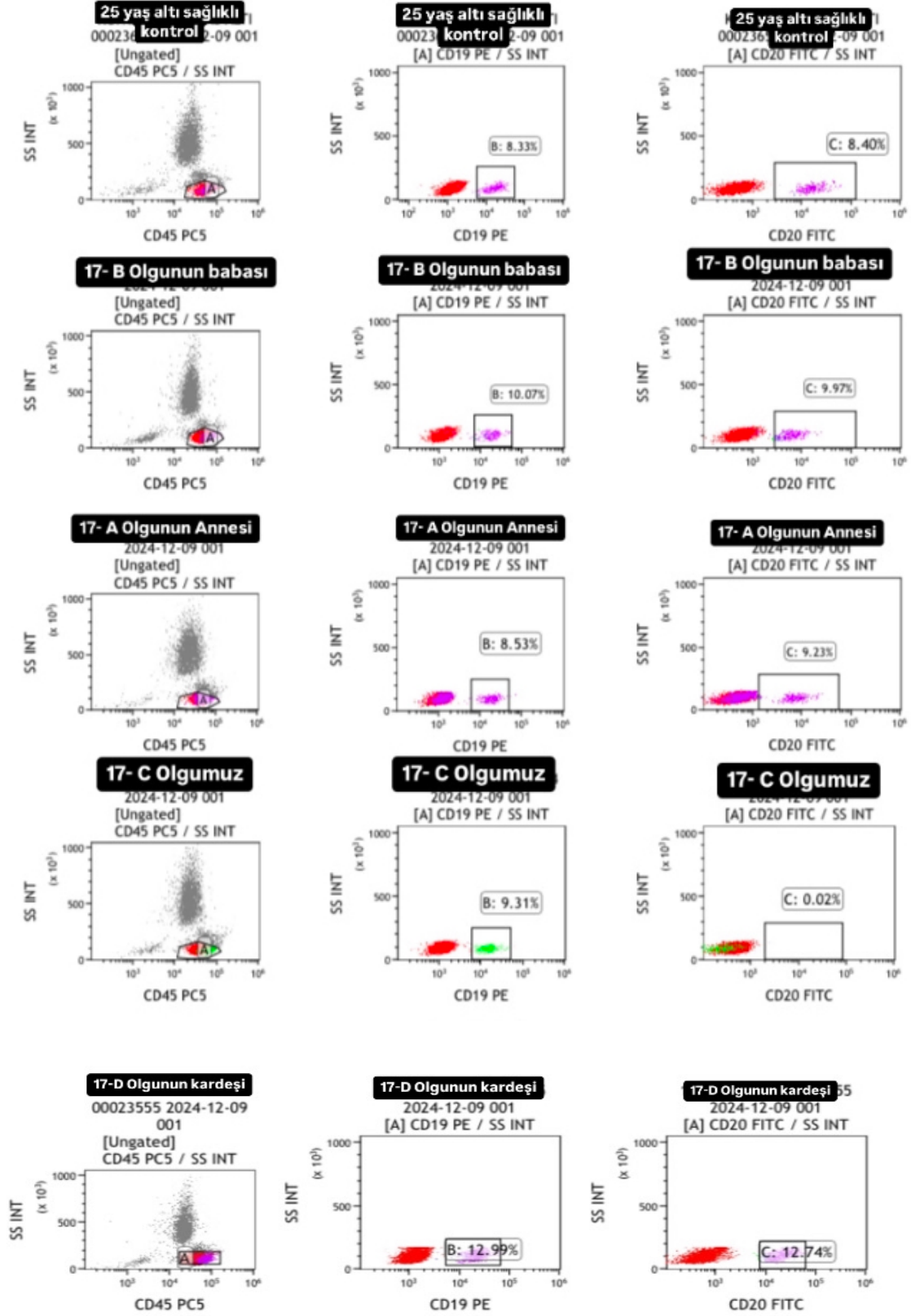
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmamızın Çıkış Noktası

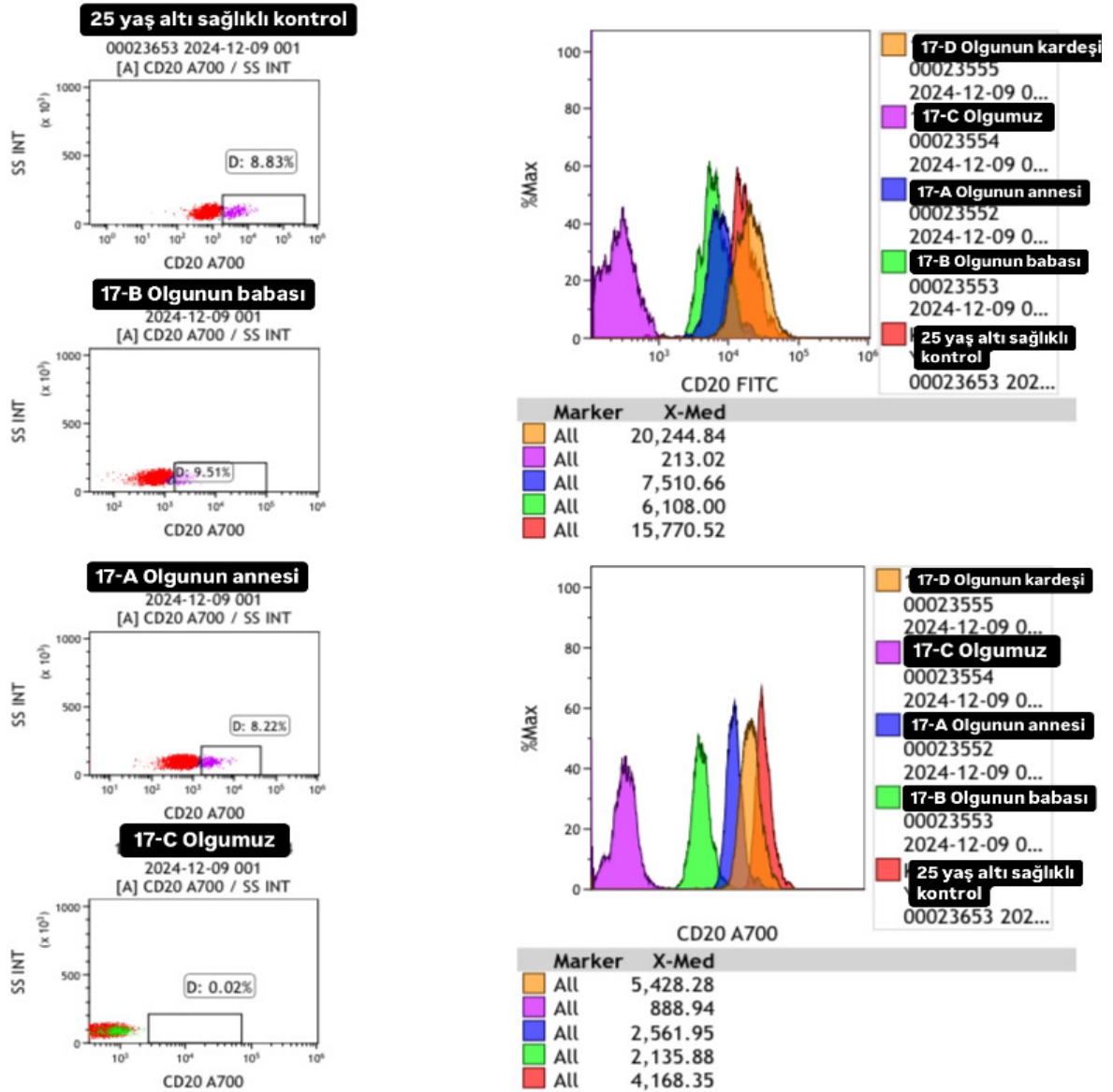
Kliniğimizizin 2008 yılında gerçekleştirdiği CD19 köy taramasında elde edilen CD19 oranları ve ortanca (medyan) ekspresyon değerleri (MFI) göz önüne alınarak (Reisli ve ark. 2009), CD20 molekül eksikliği tanılı hastamız ve taşıyıcı olan anne ve babasının akan hücre ölçer ile elde edilen CD20 oranları ve MFI değerleri arasında benzer bir ilişki olabileceği ön görüldü. Böylece CD20 eksikliği tanılı hastamızın köyünde bir tarama yapılması düşünüldü.

Halen yirmi dört yaşındaki hastamız, dört yaşındayken yurt dışında (Hollanda) CD20 molekül eksikliği tanısı alıp kliniğimizde on beş yıldır takip ettiğimiz bir olgudur. Hastamızın CD20 ekspresyonu mevcut olmadığı için CD19+ B lenfositleri üzerinde MFI değeri akan hücre ölçer ile değerlendirildi ve CD20 eksikliği yönünden taşıyıcı olan anne ve babasının CD20 ekspresyonu MFI değerleri ile karşılaştırıldı. Hastamızın akan hücre ölçer ile CD20 oranının %0 (sıfır) olduğu, taşıyıcı olan anne ve babanın CD20 oranlarının normal ve hasta ile benzer olduğu saptandıktan sonra, MFI değerleri sağlıklı bireylerin MFI değerleri ile karşılaştırıldı (Şekil 3 ve şekil 4). Hastamızın CD20 MFI değeri sağlıklı kontrolün (MFI:15770-18590) %0 ile 1'i oranında iken (0-213) taşıyıcı olan anne ve babasının CD20 MFI değerleri, sağlıklı kontrollerin MFI değerlerinin %38-60'ı (MFI:6108-7510) kadar ve düşük olarak saptandı.

MERAM TIP FAKULTESİ
COCUK IMMUNOLOJİ LABORATUVARI



Şekil 3. İndeks olgunun, ailesinin ve sağlıklı kontrolün CD19 ve CD20 oranları



Şekil 4. İndeks olgunun, ailesinin ve sağlıklı kontrolün CD20 MFI değerleri

3.2. Çalışmamızın Hazırlık Dönemi

Çalışmamızın tanımlanmış tek vaka olarak bilinen CD20 molekül eksikliği hastamızın ikamet ettiği Karaman ili merkez ilçesi Çukurbağ köyü taraması şeklinde yapılması planlandı. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) son verilerine göre köy nüfusunun 170 kişi olduğu öğrenildi. Çalışma yöntemi belirlendikten sonra Necmettin Erbakan

Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Kurulundan 2023/4264 numaralı, 07.04.2023 tarihli etik kurul onayı alındı. Ardından çalışmada kullanılacak araştırma kit ve ek malzemelerin planlaması yapılarak ödenek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23TU18030 proje numarası ile sağlandı. Köy taraması için gereken izin T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünden 27.11.2024 tarihli ve E-496554233-604.02-260652194 sayılı yazısı ile alınmıştır.

3.3. Köy Taraması

Uzmanlık tez çalışması için planlanan köy taraması 08.12.2024 pazar günü yapılmıştır. Tarama öncesi sağlık personel ekibi, ekipman ve diğer tüm gereçlerin ayrıntılı listesi ayarlanıp hazırlıklar tamamlandı. Sağlık personelleri için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından E-14567952-900-603687 sayılı ve 06.12.2024 tarihli görevlendirme belgesi alındı. Hazırlıkların tamamlanması ile 08.12.2024 tarihinde 10.00'da Çukurbağ Köyüne ulaşım sağlanarak taramanın yapılacağı alanda gerekli düzenlemeler yapıldı.

Taramada öncelikle köyde ikamet eden olgular seçildi. Tarama için başvuran yetişkin ve çocuk olmak üzere toplamda 52 aileden oluşan 145 kişinin öncelikle kayıt bilgileri ve yazılı onamları alındı. Sonrasında kan örneği alınacak yetişkin ve çocukların her biri için bir anket formu dolduruldu. Anket formunda JMF'in primer immün yetmezlik ile ilgili on uyarıcı işareti (Ghosh ve ark. 2024) ile Eldeniz ve arkadaşlarının (Eldeniz ve ark. 2022) bölgemiz için belirlediği ek uyarıcı işaretler yer alıyordu. Uygulanan anketteki sorular aşağıda sıralanmıştır:

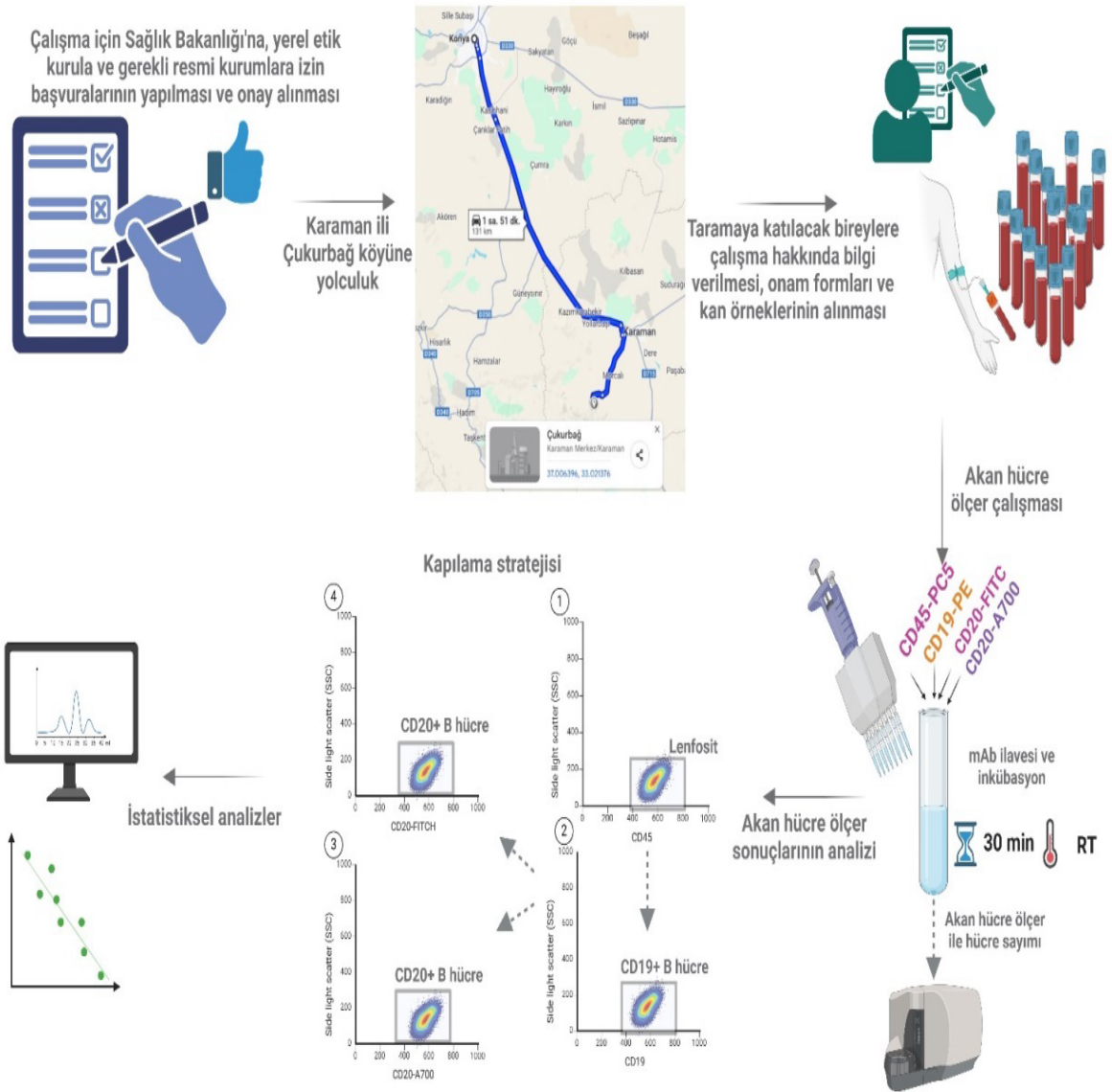
- Bir yıl içinde 4'ten fazla kulak enfeksiyonu geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz toplam kaç defa geçirdiniz?
- Bir yıl içinde 2'den fazla sinüs enfeksiyonu geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz toplam kaç defa geçirdiniz?
- 2 aydan uzun süren oral antibiyotik tedavisi kullanımınız oldu mu? Olduysa ne tür bir hastalık geçirdiniz?
- Bir yıl içinde 2'den fazla bronşit/pnömoni geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz toplam kaç defa geçirdiniz?

- Büyüme geriliği mevcut mu?
- Yineleyen cilt ve organ apseleri oldu mu? Olduysa toplamda kaç kez apse gelişti?
- Bir yaşından sonra ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon oldu mu? Olduysa kaç kez gözlendi ve pamukçuk ağızda mı oldu yoksa ciltte mi oldu?
- Enfeksiyonu iyileştirmek için intravenöz antibiyotik gereksinimi yaşadınız mı? Yaşadıysanız toplamda kaç kez oldu?
- 2'den fazla derin yerleşimli enfeksiyonlar (sepsis ve menenjit dahil) geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz toplam kaç defa geçirdiniz?
- Ailede PİY öyküsü var mı? Var ise akrabalık dereceniz nedir ve hastalık öyküsü bulunan kişi Ig replasman tedavisi alıyor mu?
- Eşiniz ile akrabalığınız var mı? Var ise akrabalık durumunuz nedir?
- CD20 molekül eksikliği ile akrabalığınız var mı?
- Kronik ishal var mı?
- Ailede tüberküloz olan var mı?
- Verem aşısı sonrası koltuk altı lenfadenopati gelişimi oldu mu?
- Yoğun bakım yatışı oldu mu?
- 1 yaş altı ölen bebeğiniz var mı? Var ise ölüm sebebi biliniyor mu?
- Bilinen alerjiniz var mı? Var ise alerjiniz neye karşı gelişti?

Anketi tamamlayan ve onam veren kişilerden aile kodlaması ile 2 ml kan örneği alındı. Kan örneği alınan kişilerin CD20 molekül eksikliği olan hastamız ile akrabalık bağı olup olmaması sorgulandı. Sonuç olarak olgulara yapılan anket, JMF'nin on uyarıcı bulgusuna ek olarak Eldeniz ve arkadaşlarının belirlediği ek işaretler de dikkate alınarak hazırlanmış olup, 18 sorudan oluşmaktaydı.

Anket sorularına göre primer immün yetmezlik için uyarıcı işareti saptanan ve CD20 molekül eksikliği ile akrabalık olgusu olan 26 aileden 57 olgu çalışma grubu olarak ele

alındı. CD20 molekül eksikliği ile akrabalık olgusu olmayan 26 aileden 88 olgu ise kontrol grubu olarak ele alındı. Çalışma ve kontrol gruplarından alınan 2 ml EDTA'lı kan örnekleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk immünoloji ve alerji Bilim Dalı Araştırma laboratuvarındaki Beckman Coulter Navios EX marka (BF03502 seri numaralı) akan hücre ölçer cihazında analiz edildi. Periferik kan örnekleri CD19 PE, CD20 A700, CD20 FITC ve CD45 PC floresan boyalı monoklonal antikorları kullanılarak ve direk boyama yöntemi ile hazırlandı. Yapılan analiz sonucu CD19, CD20 ve CD45 oranları ile MFI değerleri için ayrı ayrı grafikler ve matematiksel değerler elde edilerek CD20 eksikliği hastamız, hastamızın taşıyıcı olan anne-babası ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı (Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7).



Şekil 5. Köy taraması ve araştırmamızın akış şeması (BioRender programında çizilmiştir.)



Şekil 6. Beckman Coulter WAV105EX isimli BF03502 seri numaralı akan hücre ölçer cihazı



Şekil 7. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji laboratuvarında akan hücre ölçer cihazı ile toplanılan numunelerin çalışılması

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 analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) ile incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin değerlendirilmesinde independent *t*-testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney *U* testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0-0,49 arası düşük, 0,49-0,90 arası orta, 0,90'ın üstü yüksek ilişki olarak kabul edildi. ROC analizlerinde duyarlılık, özgülük ve eşik değerler belirlendi. CD19 ve CD20 MFI için küçük değerler pozitif kabul edildi. Youden indeksi ile eşik değerler belirlendi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

3.5. Çalışmanın Etik Boyutu

Etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 2023/4264 numaralı, 07.04.2023 tarihli etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur.

3.6. Çalışmanın İzin Boyutu

Araştırma izni T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünden alınmıştır. E-496554233-604.02-260652194 sayılı, 27.11.2024 tarihli araştırma izni Ek-2 ile sunulmuştur.

4. BULGULAR

Köy taraması sırasında CD20 eksikliği tanılı olgu, olgunun anne ve babası da dahil edilerek 148 olgudan kan örneği alındı. Taramanın hipotezi indeks olgu ve taşıyıcı olan anne ve babasına dayanılarak oluşturulduğu için, anne, baba ve hasta birey olmak üzere üç birey listeden çıkarılarak 145 birey çalışmaya dahil edildi. Olguların %30,3 ü 18 yaş altı olup çocuk yaş grubunda ele alınırken %69,7'si yetişkin grupta yer aldı. Yetişkin/çocuk oranı 2,2 idi. Çocuk grubunun yaş ortalaması 9,6 yıl, yetişkin grubunun yaş ortalaması 47,6 yıl, tüm çalışma grubunun yaş ortalaması ise 36,6 yıldır. Çalışmaya dahil edilen 145 bireyin 68'i kadın (%46,9) ve 77'si (%53,1) erkek; çocuk grubunun %26,5'i kadın, yetişkin grubun ise %53,5'i kadın idi. Çocuk yaş grubunun %40,9'i erkek iken yetişkin grubun %49,6'sı erkek idi. Tüm bireyler içinde indeks olgumuz ile akraba olanlar 57 (%39,3) kişiyken akraba olmayanlar 88 (%60,7) kişiydi. Akraba olanların %43,9'u çocuk yaş grubunda iken %56,1'i yetişkin yaş grubundaydı. Akraba olmayanların ise %21,6'sı çocuk yaş grubunda iken %78,4'ü yetişkin yaş grubundaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma grubunun cinsiyet, yaş ve akrabalık durumlarına göre dağılımı

Parametreler	Çocuk (N=44)	Yetişkin (N=101)	Toplam (N=145)
	n (%)	n (%)	n
Yaş (yıl) (ort±SS)	9,6±3,8	47,6±17,7	36,6±23,3
Kadın	18 (%40,9)	50 (%49,5)	68
Erkek	26 (%59,1)	51 (%50,4)	77
Akrabalık var	25 (%43,9)	32 (%56,1)	57
Akrabalık yok	19 (%21,6)	69 (%78,4)	88

Olguların vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksleri cinsiyete göre ele alındığında vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Erkek bireylerin boylarının, kadın bireylerden uzun olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma grubunun vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametreler	Kadın (n=68)	Erkek (n=77)	p*
	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
Vücut ağırlığı (kg)	65,63±25,66	71,52±25,29	0,106
Boy (cm)	150,28±17,20	162,13±19,04	<0,001
VKİ (kg/m ²)	27,26±8,15	26,18±6,61	0,383

*Independent samples t test

VKİ: vücut kitle indeksi

Olguların vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksleri yaş grubuna göre ele alındığında vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi istatistiksel olarak anlamlı görüldü ve çocuk yaş grubunda daha düşük değerlerde bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubunun vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksinin yaşa göre karşılaştırılması

Parametreler (n=145)	Çocuk (n=44)	Yetişkin (n=101)	p*
	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
Vücut ağırlığı (kg)	39,05±20,25	81,03±15,10	<0,001
Boy (cm)	139,00±23,68	164,23±9,40	<0,001
VKİ (kg/m ²)	18,87±4,61	30,10±5,51	<0,001

*Independent samples t test

VKİ: vücut kitle indeksi

Köy taraması ile alınan toplam 145 kan örneğinin MFI değerleri, CD20 eksikliği hastamızın, taşıyıcı olan anne ile babasının ve sağlıklı kontrollerimizin MFI değerleri karşılaştırıldığında CD20 eksikliği hastası saptanmazken, MFI değerlerine göre 14 (%9,65) bireyin taşıyıcı olduğu saptandı. Kalan 131 bireyin (%90,35) sağlıklı kontroller ile benzer MFI değerlerine sahip olduğu görüldü. Çocuk yaş grubunun %11,4'ü taşıyıcı olarak belirlenirken yetişkin yaş grubunun %8,9'u taşıyıcı olarak belirlendi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların %11,8'i taşıyıcı iken erkeklerin %7,8'i taşıyıcı idi. Taşıyıcı olarak belirlenen bireylerin hepsi indeks olgu ile akraba olup akrabalık bağı bulunan grubun %24,6'sını oluşturmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma grubunun taşıyıcı ve sağlıklı olma durumlarına göre dağılımı

Parametreler	Taşıyıcı (N=14)	Sağlıklı (N=131)	Toplam
	n (%)	n (%)	
Çocuk	5 (%11,4)	39 (%88,6)	44
Yetişkin	9 (%8,9)	92 (%91,1)	101
Kadın	8 (%11,8)	60 (%88,2)	68
Erkek	6 (%7,8)	71 (%92,2)	77
Akraba olan	14 (%24,6)	43 (%75,4)	57
Akraba olmayan	0 (%0)	88 (%100)	88

*Independent samples t test

Taşıyıcı ve sağlıklı olgular indeks olgu ile akrabalık bulunmasına göre değerlendirildiğinde yaş, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değer gözlenmedi (Tablo 6).

İndeks olguyla akrabalığı olmayan bireylerde taşıyıcı bulunmadığı için anlamlı değer çıkaracak veri yoktu. Bu nedenle istatistiksel analiz yapılmadı.

Tablo 6. Taşıyıcı ve sağlıklı olguların akrabalık durumuna göre yaş, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi değerleri

Akrabalık var (N=57)	Taşıyıcı (N=14)	Sağlıklı (N=43)	p*
Özellikler	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
Yaş (yıl)	31,07±22,65	31,02±23,50	0,995
Boy (cm)	154,14±17,15	155,19±21,07	0,867
Kilo (kg)	61,29±28,49	61,42±24,92	0,987
VKİ (kg/m²)	24,48±8,50	24,16±6,81	0,889

*Independent samples t test

VKİ: vücut kitle indeksi

Köy taraması sırasında cevaplanan anket sorularından JMF'nin PİY için uyarıcı ipuçlarına göre JMF puanları ve kliniğimizde yapılan bir tez çalışması sonrası belirlenen ülkemiz için ilave ipuçlarına göre Eldeniz puanları hesaplandı. Bu puanlar ile yaş grubu ilişkisi değerlendirildiğinde çocuk yaş grubu hem JMF puanı ve hem de Eldeniz puanı yetişkin grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,05$). Çocuk yaş grubunun JMF puanı, yetişkin gruba göre daha yüksek iken, yetişkin grupta ise Eldeniz puanı çocuk grubuna daha yüksekti. Taşıyıcı ve sağlıklı olan gruplar kendi içlerinde JMF ve Eldeniz puanlarına göre değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Anketlerden elde edilen JMF ve Eldeniz puanlamaları ile yaş, cinsiyet ve taşıyıcılık ilişkisi

Parametreler (n=145)	JMF puanlaması	p*	Eldeniz	p*
	Ortalama+SS		Ortalama+SS	
Çocuk (n=44)	4,39±5,51	0,002	0,23±0,42	<0,001
Yetişkin (n=101)	2,03±3,33		0,87±0,97	
Kadın (n=68)	3,10±4,78	0,341	0,72±0,92	0,574
Erkek (n=77)	2,43±3,70		0,64±0,87	
Taşıyıcı (n=14)	2,29±2,58	0,672	0,86±1,23	0,428
Sağlıklı (n=131)	2,79±4,38		0,66±0,85	

*Independent samples t test

Anketlerde verilen cevaplara göre elde edilen puanlamalar akrabalık ilişkisine göre incelendi ve veriler normal dağılım göstermeyip istatistiksel olarak ele alındı. Eldeniz puanlamasının akrabalık ilişkisinin bulunup bulunmamasına göre anlamlı istatistiksel değeri gözlenmedi. JMF puanlamasında akraba olan grubun ortancası (1), akraba olmayan grubun ortancasına (0) göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Anketlerden elde edilen JMF ve Eldeniz puanlamaları ile akrabalık durumunun ilişkisi

Parametreler	Akrabalık olan	Akrabalık olmayan	p*
	Ortanca (1-3. çeyreklik)	Ortanca (1-3. çeyreklik)	
JMF puanlaması	1 (1,0-4,5)	0 (0-1,0)	<0,001
Eldeniz puanlaması	0 (0-1,0)	1 (0-1,0)	0,137

*Mann Whitney U testi

Köy taramasında anket ile PİY hastalıkları için uyarıcı işaretler sorgulandı. Bunlar JMF Vakfı tarafından belirlenen 10 uyarıcı işaret ve kliniğimizde daha önce yapılan bir tez çalışmasından elde edilen Eldeniz ve arkadaşlarının 7 uyarıcı işaretinden oluşmaktaydı.

JMF uyarıcı işaretleri tek tek yaş gruplarına göre incelendiğinde;

- Yılda ikiden fazla pnömoni geçirme, çocuklarda yetişkinlerden daha sıklıkla (p<0,05),
- Büyüme geriliği 3 çocukta mevcuttu (p<0,05),
- Geçirilen enfeksiyonun iyileşmesi için intravenöz antibiyotik kullanım ihtiyacı çocuklarda daha yüksek orandaydı (p<0,05),
- Yılda ikiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon öyküsü çocuklarda yüksekti (p<0,05),
- Ailede PİY öyküsü yetişkinlerde çocuklara göre daha sıklıkla (p<0,05),
- Yılda dörtten fazla otit geçirme, yetişkinlerde daha yüksek oranda olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).
- Yılda ikiden fazla sinüzit geçirme, yetişkinlerde daha fazla oranda olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).
- İki aydan uzun süren oral antibiyotik kullanımı, yetişkin ve çocuk yaş grubunda benzerdi (p>0,05).
- Yineleyen cilt ve organ apsesi öyküsü bir yetişkinlerde mevcuttu (p>0,05).
- Bir yaşından sonra persistan oral monilyaz veya deride fungal enfeksiyon olması yetişkinlerde oran olarak fazlayken istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Eldeniz uyarıcı işaretleri tek tek yaş gruplarına göre incelendiğinde;

- Kronik ishal varlığı bir yetişkinde mevcuttu (p>0,05).
- Ailede tüberküloz bulunma öyküsü iki yetişkinde mevcuttu (p>0,05).
- BCG aşısı sonrası aksiller lenfadenopati öyküsü bir yetişkinde mevcuttu (p>0,05).
- Yoğun bakım yatış öyküsü yetişkinlerde iki kat fazlayken istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).
- Bir yaş altında ölen bebek öyküsü 27 yetişkinden alındı (p<0,005).
- Yetişkinlerde alerji öyküsü daha fazlayken istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).
- Yetişkin grupta eşi ile akraba olan 33 kişi vardı (Tablo 9).

Tablo 9. Anket cevaplarının yaş grubuna göre değerlendirilmesi

Anket soruları	Yetişkin		Çocuk		χ^2/p^*	
	N	%	N	%		
1 yıl içinde ≥ 4 otit geçirdiniz mi?	Hayır	98	69,5	43	30,5	0,056/0,814
	Evet	3	75	1	25	
1 yıl içinde ≥ 2 sinüzit geçirdiniz mi?	Hayır	84	68,9	38	31,1	0,234/0,628
	Evet	17	73,9	6	26,1	
2 aydan uzun süren oral antibiyotik kullanımı oldu mu?	Hayır	98	71	40	29	2,499/0,114
	Evet	3	42,9	4	57,1	
1 yıl içinde ≥ 2 bronşit/pnömoni geçirdiniz mi?	Hayır	98	74,2	34	25,8	14,658/ <0,001
	Evet	3	23,1	10	76,9	
Büyüme geriliği mevcut mu?	Hayır	101	71,1	41	28,9	7,032/ 0,008
	Evet	0	0	3	100	
Yineleyen cilt ve organ apseleri oldu mu?	Hayır	100	69,4	44	30,6	0,439/0,508
	Evet	1	100	0	0	
Bir yaşından sonra persistan oral monilyaz veya deride fungal enfeksiyon oldu mu?	Hayır	90	68,2	42	31,8	1,512/0,219
	Evet	11	84,6	2	15,4	
Enfeksiyonu iyileştirmek için IV antibiyotik gereksinimi yaşadınız mı?	Hayır	93	75,6	30	24,4	13,599/ <0,001
	Evet	8	36,4	14	63,6	
≥ 2 derin yerleşimli enfeksiyonlar geçirdiniz mi?	Hayır	97	71,9	38	28,1	4,469/ 0,035
	Evet	4	40	6	60	
Ailede PİY öyküsü var mı?	Hayır	71	78,9	19	21,1	9,571/ 0,002
	Evet	30	54,5	25	45,5	
Eşiniz ile akrabalığınız var mı?	Hayır	68	60,7	44	39,3	18,612/ <0,001
	Evet	33	100	0	0	
Kronik ishal var mı?	Hayır	100	69,4	44	30,6	0,439/0,508
	Evet	1	100	0	0	
Ailede tüberküloz olan var mı?	Hayır	99	69,2	44	30,8	0,883/0,347
	Evet	2	100	0	0	
BCG aşısı sonrası aksiller lenfadenopati gelişimi oldu mu?	Hayır	100	69,4	44	30,6	0,439/0,508
	Evet	1	100	0	0	
Yoğun bakım yatışı oldu mu?	Hayır	95	69,9	41	30,1	0,041/0,840
	Evet	6	66,7	3	33,3	
1 yaş altı ölen bebeğiniz var mı?	Hayır	74	62,7	44	37,3	14,454/ <0,001
	Evet	27	100	0	0	
Bilinen alerjiniz var mı?	Hayır	83	69,2	37	30,8	0,079/0,779
	Evet	18	72	7	28	

*Ki-kare testi

Anket soruları ile akrabalık ilişkisi incelendiğinde yalnızca ailede PİY öyküsü, hastamız ile akraba olan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,005$) (Tablo 10).

Tablo 10. Anket cevaplarının akrabalık durumuna göre değerlendirilmesi

Anket soruları		Akraba olmayan		Akraba olan		χ^2/p^*
		N	%	N	%	
		1 yıl içinde ≥ 4 otit geçirdiniz mi?	Hayır	87	61,7	
	Evet	1	25	3	75	
1 yıl içinde ≥ 2 sinüzit geçirdiniz mi?	Hayır	76	62,3	46	37,7	0,831/0,362
	Evet	12	52,2	11	47,8	
2 aydan uzun süren oral antibiyotik kullanımı oldu mu?	Hayır	85	61,6	53	38,4	0,980/0,322
	Evet	3	42,9	4	57,1	
1 yıl içinde ≥ 2 bronşit/pnömoni geçirdiniz mi?	Hayır	80	60,6	52	39,4	0,004/0,948
	Evet	8	61,5	5	38,5	
Büyüme geriliği mevcut mu?	Hayır	86	60,6	56	39,4	0,046/0,830
	Evet	2	66,7	1	33,3	
Yineleyen cilt ve organ apseleri oldu mu?	Hayır	88	61,1	56	38,9	1,555/0,212
	Evet	0	0	1	100	
Bir yaşından sonra persistan oral monilyaz veya deride fungal enfeksiyon oldu mu?	Hayır	83	62,9	49	37,1	2,957/0,085
	Evet	5	38,5	8	61,5	
Enfeksiyonun iyileşmesi için IV antibiyotik gereksinimi oldu mu?	Hayır	72	58,5	51	41,5	1,575/0,209
	Evet	16	72,7	6	27,3	
≥ 2 derin yerleşimli enfeksiyonlar geçirdiniz mi?	Hayır	80	59,3	55	40,7	1,679/0,195
	Evet	8	80	2	20	
Ailede PİY öyküsü var mı?	Hayır	87	96,7	3	3,3	128,729/<0,001
	Evet	1	1,8	54	98,2	
Eşiniz ile akrabalığınız var mı?	Hayır	67	59,8	45	40,2	0,155/0,693
	Evet	21	63,6	12	36,4	
Kronik ishal var mı?	Hayır	88	61,1	56	38,9	1,555/0,212
	Evet	0	0	1	100	
Ailede tüberküloz olan var mı?	Hayır	88	61,5	55	38,5	3,131/0,077
	Evet	0	0	2	100	
BCG aşısı sonrası aksiller lenfadenopati gelişimi oldu mu?	Hayır	87	60,4	57	39,6	0,652/0,419
	Evet	1	100	0	0	
Yoğun bakım yatışı oldu mu?	Hayır	82	60,3	54	39,7	0,144/0,705
	Evet	6	66,7	3	33,3	
1 yaş altı ölen bebeğiniz var mı?	Hayır	69	58,5	49	41,5	1,303/0,254
	Evet	19	70,4	8	29,6	
Bilinen alerjiniz var mı?	Hayır	70	58,3	50	41,7	1,620/0,203
	Evet	18	72	7	28	

*Ki-kare testi

Anket soruları taşıyıcılık saptanan ve sağlıklı bireyler arasında karşılaştırıldığında yalnızca ailede PİY öyküsü, taşııcılarda yüksek bulundu ($p<0,05$). (Tablo 11).

Tablo 11. Anket cevaplarının sağlıklı ve taşıyıcılık durumuna göre değerlendirilmesi

Anket soruları		Sağlıklı		Taşıyıcı		χ^2/p^*
		N	%	N	%	
1 yıl içinde ≥ 4 otit geçirdiniz mi?	Hayır	127	90	14	10	0,439/0,507
	Evet	4	100	0	0	
1 yıl içinde ≥ 2 sinüzit geçirdiniz mi?	Hayır	111	91	11	9	0,359/0,549
	Evet	20	87	3	13	
2 aydan uzun süren oral antibiyotik kullanımı oldu mu?	Hayır	125	91	13	9	0,180/0,671
	Evet	6	86	1	14	
1 yıl içinde ≥ 2 bronşit/pnömoni geçirdiniz mi?	Hayır	119	90	13	10	0,063/0,802
	Evet	12	92	1	8	
Büyüme geriliği mevcut mu?	Hayır	128	90	14	10	0,327/0,567
	Evet	3	100	0	0	
Yineleyen cilt ve organ apseleri oldu mu?	Hayır	130	90	14	10	0,107/0,743
	Evet	1	100	0	0	
Bir yaştan sonra persistan oral monilyaz/deride mantar oldu mu?	Hayır	119	90	13	10	0,063/0,802
	Evet	12	92	1	8	
Enfeksiyonu iyileştirmek için IV antibiyotik gereksinimi oldu mu?	Hayır	110	89	13	11	0,776/0,378
	Evet	21	95	1	5	
≥ 2 derin yerleşimli enfeksiyonlar geçirdiniz mi?	Hayır	121	90	14	10	1,140/0,284
	Evet	10	100	0	0	
Ailede PİY öyküsü var mı?	Hayır	87	97	3	3	10,871/0,001
	Evet	44	80	11	20	
Eşiniz ile akrabalığınız var mı?	Hayır	101	90	11	10	0,015/0,901
	Evet	30	91	3	9	
Kronik ishal var mı?	Hayır	131	91	13	9	9,422/0,002
	Evet	0	0	1	100	
Ailede tüberküloz olan var mı?	Hayır	130	91	13	9	3,784/0,052
	Evet	1	50	1	50	
BCG aşısı sonrası aksiller lenfadenopati gelişimi oldu mu?	Hayır	130	90	14	10	0,107/0,743
	Evet	1	100	0	0	
Yoğun bakım yatışı oldu mu?	Hayır	123	90	13	10	0,023/0,879
	Evet	8	89	1	11	
1 yaş altı ölen bebeğiniz var mı?	Hayır	107	91	11	9	0,080/0,776
	Evet	24	89	3	11	
Bilinen alerjiniz var mı?	Hayır	109	91	11	9	0,190/0,663
	Evet	22	88	3	12	

*Ki-kare testi

Çalışma grubunun cinsiyete göre CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri benzer olup, CD19 ve CD20 oran ve MFI değerleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Çalışma grubunun CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametreler	Kadın (N=68)	Erkek (N=77)	p*
	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	12,37±4,78	12,65±4,51	0,722
CD19 PE MFI	18027,43±1737,85	17725,81±1742,37	0,299
CD20 A700 oran (%)	12,23±4,69	12,46±4,46	0,756
CD20 A700 MFI	4308,43±1021,13	4179,87±853,60	0,410
CD20 FITC oran (%)	12,37±4,72	12,62±4,46	0,752
CD20 FITC MFI	15216,79±3971,85	15636,99±3363,45	0,492

*Independent samples t test

Erkek bireyler kendi içinde taşıyıcı ve sağlıklı olmalarına göre incelendi ve verilerin normal dağılım göstermesine göre ortalamaları açısından incelendi. Çalışma grubundaki erkek bireylerden taşıyıcıların CD20 A700 ve FITC oranları, sağlıklı erkek bireylerle benzerdi. Taşıyıcı erkeklerin CD20 A700 MFI ve CD20 FITC MFI değerlerinin ise sağlıklı erkeklerden daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). CD19 oran ve MFI değerlerinde ise taşıyıcı olup olmama durumu ile fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ancak CD19/CD20 oranı ise erkek bireylerden taşıyıcı olanlarda, taşıyıcı olmayan bireylerden daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Taşıyıcı ve sağlıklı erkek bireylerin CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri

Erkek cinsiyet (N=77)	Taşıyıcı (N=6)	Sağlıklı (N=71)	p*
Parametreler	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	13,23±4,20	12,60±4,56	0,746
CD19 PE MFI	17617,33±1500,31	17734,97±1770,36	0,875
CD20 A700 oran (%)	12,72±3,52	12,44±4,55	0,884
CD20 A700 MFI	2203,83±188,97	4346,86±652,35	<0,001
CD20 FITC oran (%)	13,20±4,22	12,57±4,51	0,743
CD20 FITC MFI	7191,17±632,52	16350,72±2371,30	<0,001
CD19/CD20 oranı (%)	2,46±0,32	1,10±0,17	<0,001
CD 20 FITC/A700 oran (%)	3,27±0,35	3,82±0,68	0,059

*Independent samples t test

Kadın bireyler kendi içinde taşıyıcı ve sağlıklı olmalarına göre incelendi ve verilerin normal dağılım göstermesine göre ortalamaları açısından incelendi. Çalışma grubundaki kadın bireylerden taşıyıcı olanların CD20 A700 ve FITC oranları, sağlıklı kadın bireylerle benzerken, CD20 A700 MFI ve CD20 FITC MFI değerlerinin ise daha düşük bulundu ($p<0,05$). Kadınların CD19 oran ve MFI değerlerinde ise taşıyıcı olup olmama durumu ile fark gözlenmedi ($p>0,05$). CD19/CD20 oranı ve CD20 FITC/A700 oranı ise kadın taşıyıcılarda, taşıyıcı olmayan kadınlardan daha yüksek bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Taşıyıcı ve sağlıklı kadın bireylerin CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri

Kadın cinsiyet (N=68)	Taşıyıcı (N=8)	Sağlıklı (N=60)	p*
Parametreler	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	13,58±2,68	12,21±4,99	0,451
CD19 PE MFI	18485,38±1599,13	17966,37±1758,98	0,432
CD20 A700 oran (%)	13,10±2,62	12,11±4,90	0,578
CD20 A700 MFI	2536,13±577,42	4544,73±813,54	<0,001
CD20 FITC oran (%)	13,48±2,48	12,23±4,93	0,485
CD20 FITC MFI	7158,88±1204,99	16291,18±2786,47	<0,001
CD19/CD20 oranı (%)	2,64±0,48	1,12±0,18	<0,001
CD 20 FITC/A700 oran (%)	2,85±0,24	3,69±0,88	0,010

*Independent samples t test

Çocuk ve yetişkin yaş gruplarının CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri değerlendirildiğinde, çocukların CD19 oranları yetişkin yaş grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olup, MFI değerleri ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). CD20 oranları da çocuk yaş grubunda istatistiksel olarak daha yüksekken, CD20 MFI değerleri her iki grup için benzerdi (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma grubunun yaşa göre CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri

Parametreler	Çocuk (N=44)	Yetişkin (N=101)	p*
	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	15,92±3,99	11,03±4,08	<0,001
CD19 PE MFI	17254,20±1457,19	18134,32±1792,51	0,005
CD20 A700 oran (%)	15,59±3,98	10,94±4,05	<0,001
CD20 A700 MFI	4094,29±798,72	4303,70±985,18	0,216
CD20 FITC oran (%)	15,72±3,95	11,10±4,10	<0,001
CD20 FITC MFI	15440,36±3995,95	15439,74±3516,39	0,999

*İndependent samples t test

Çocuk yaş grubundaki bireyler kendi içinde taşıyıcı ve sağlıklı olmalarına göre incelendi ve verilerin normal dağılım göstermesine göre ortalamaları açısından ele alındı. Çalışma grubundaki taşıyıcı ve sağlıklı çocuk ve yetişkinlerin bireylerin yaşa göre değerlendirmesi yapılmış olup sayısal değerler Tablo 16 ve 17’de verilmiştir. Çocuk yaş grubundaki taşıyıcıların CD19 MFI değerleri sağlıklı olanlara göre daha yüksek iken, CD20 FITC ve A700 MFI değerleri daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0,05$). Ayrıca CD19/20 oranı taşıyıcı çocuk bireylerde daha yüksek iken, CD20 FITC/A700 oranı sağlıklı bireylerde yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Taşıyıcı ve sağlıklı çocukların CD19 ve CD20 oranları ve MFI değerleri

Çocuk (N=44)	Taşıyıcı (N=5)	Sağlıklı (N=39)	p*
Parametreler	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	14,85±1,62	16,06±4,20	0,529
CD19 PE MFI	18686,20±935,49	17070,61±1416,43	0,018
CD20 A700 oran (%)	14,31±1,70	15,75±4,17	0,453
CD20 A700 MFI	2378,40±173,73	4314,28±530,70	<0,001
CD20 FITC oran (%)	14,54±1,42	15,87±4,15	0,486
CD20 FITC MFI	6975,80±513,98	16525,56±2721,16	<0,001
CD19/CD20 oranı (%)	2,69±0,31	1,05±0,18	<0,001
CD 20 FITC/A700 oran (%)	2,93±0,21	3,88±0,77	0,011

*Independent samples t test

Yetişkin yaş grubundaki bireyler kendi içinde taşıyıcı ve sağlıklı olmalarına göre incelendi ve verilerin normal dağılım göstermesine göre ortalamaları açısından ele alındı. Yetişkin yaş grubundaki taşıyıcı bireylerin CD20 FITC ve A700 MFI değerleri, sağlıklı bireylere göre daha düşüktü ($p<0,05$). CD19/20 oranı yetişkin taşıyıcı bireylerde daha yüksek ve CD20 FITC/A700 oranı sağlıklı bireylerde daha yüksekti (Tablo 17).

Tablo 17. Taşıyıcı ve sağlıklı yetişkin bireylerin CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerleri

Yetişkin (N=101)	Taşıyıcı (N=9)	Sağlıklı (N=92)	p*
Parametreler	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	12,64±3,76	10,88±4,10	0,218
CD19 PE MFI	17795,11±1791,85	18167,51±1798,93	0,555
CD20 A700 oran (%)	12,18±3,25	10,82±4,12	0,341
CD20 A700 MFI	2402,22±588,27	4489,71±802,24	<0,001
CD20 FITC oran (%)	12,70±3,77	10,94±4,12	0,222
CD20 FITC MFI	7282,11±1162,42	16237,77±2498,75	<0,001
CD19/CD20 oranı (%)	2,49±0,46	1,13±0,17	<0,001
CD 20 FITC/A700 oran (%)	3,08±0,42	3,71±0,78	0,021

*Independent samples t test

Çalışma grubunun CD19 ve CD20 oranları ve MFI değerleri hasta olgu ile akrabalık durumuna göre değerlendirilmesi tablo 18’de verilmiştir. CD20 eksikliği olan olgumuz ile akrabalık bağı bulunan bireylerin CD20 A700 MFI ve CD20 FITC MFI değerleri, hasta olgu ile akraba olmayan bireylerin MFI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$). CD19 oran ve MFI değerleri ile CD20 oranları ise benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. İndeks olgu ile akrabalık durumuna göre CD19 ve CD20 oranı ile MFI değerleri

Parametreler	Akraba olan (N=57)	Akraba olmayan (N=88)	p*
	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	13,12±4,81	12,15±4,5	0,225
CD19 PE MFI	18137,31±1576,28	17702,22±1822,84	0,145
CD20 A700 oran (%)	12,91±4,78	12,01±4,40	0,250
CD20 A700 MFI	4028,42±1062,96	4369,56±826,85	0,033
CD20 FITC oran (%)	13,07±4,76	12,16±4,44	0,245
CD20 FITC MFI	14317,96±4178,80	16125,58±3124,02	0,004
CD19/CD20 oranı (%)	1,42±0,61	1,14±0,33	0,001

*Independent samples t test

Taşıyıcı olup CD20 molekül eksikliği ile akraba olan bireylerin CD20 A700 MFI ve CD20 FITC MFI değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). CD19 oran ve MFI değerlerinde ise taşıyıcı olup olmama durumu ile fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ancak CD19/CD20 oranı, akraba bireylerden taşıyıcı olanlarda, taşıyıcı olmayan bireylerden daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CD20 FITC/A700 oranı ise akraba bireylerden taşıyıcı olanlarda, taşıyıcı olmayan bireylere göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. İndeks olgu ile akraba olan taşıyıcı ve sağlıklı bireylerin CD19 ve CD20 oran ile MFI değerleri

Akrabalık bağı olan (N=57)	Taşıyıcı (N=14)	Sağlıklı (N=43)	p*
Parametreler	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	13,43±3,27	13,16±5,07	0,853
CD19 PE MFI	18113,36±1562,51	18158,42±1655,83	0,929
CD20 A700 oran (%)	12,94±2,91	13,04±5,10	0,946
CD20 A700 MFI	2393,71±471,58	4361,51±534,73	<0,001
CD20 FITC oran (%)	13,36±3,19	13,12±5,02	0,870
CD20 FITC MFI	7172,71±967,40	16094,23±2367,13	<0,001
CD19/CD20 oranı (%)	2,56±0,41	1,14±0,17	<0,001
CD 20 FITC/A700 oran (%)	3,03±0,35	3,72±0,61	<0,001

*Independent samples t test

Taşıyıcı bireylerin CD20 A700 MFI ve CD20 FITC MFI değerleri, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken ($p<0,05$), CD19 ve CD20 oranları ile CD19 MFI değerleri benzer bulundu ($p>0,05$). CD19/CD20 oranı ise taşıyıcı bireylerde anlamlı olarak yüksek olarak bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Taşıyıcı ve sağlıklı bireylerin CD19 ve CD20 oranı ile MFI değerleri

Parametreler	Taşıyıcı (N=14)	Sağlıklı (N=131)	p*
	Ortalama+SS	Ortalama+SS	
CD19 PE oran (%)	13,43±3,27	12,42±4,75	0,441
CD19 PE MFI	18113,36±1562,51	17840,95±1762,17	0,580
CD20 A700 oran (%)	12,94±2,91	12,29±4,70	0,614
CD20 A700 MFI	2393,71±471,58	4437,49±734,38	<0,001
CD20 FITC oran (%)	13,36±3,19	12,41±4,69	0,463
CD20 FITC MFI	7172,71±967,47	16323,45±2559,794	<0,001
CD19/CD20 oranı (%)	2,56±0,41	1,11±0,17	<0,001

*Independent samples t test

Çalışma grubunun CD19 ve CD20 oranları ile JMF puanları arasında zayıf bir pozitif korelasyon bulunurken, Eldeniz puanlamaları arasında ise zayıf bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan Eldeniz puanlamalarına göre CD oranları idi ancak zayıf korelasyon olduğu için dikkate alınmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Çalışma grubunun JMF ve Eldeniz puanlarına göre korelasyon analizi

Parametreler	JMF puanlaması	Eldeniz puanlaması
CD19 PE oranı	r= 0,106	r= -0,266
	p*=0,203	p*=0,001
CD20 A700 oranı	r= 0,091	r= -0,263
	p*=0,279	p*=0,001
CD20 FITC oranı	r= 0,108	r= -0,260
	p*=0,196	p*= 0,002

*Pearson korelasyon analizi

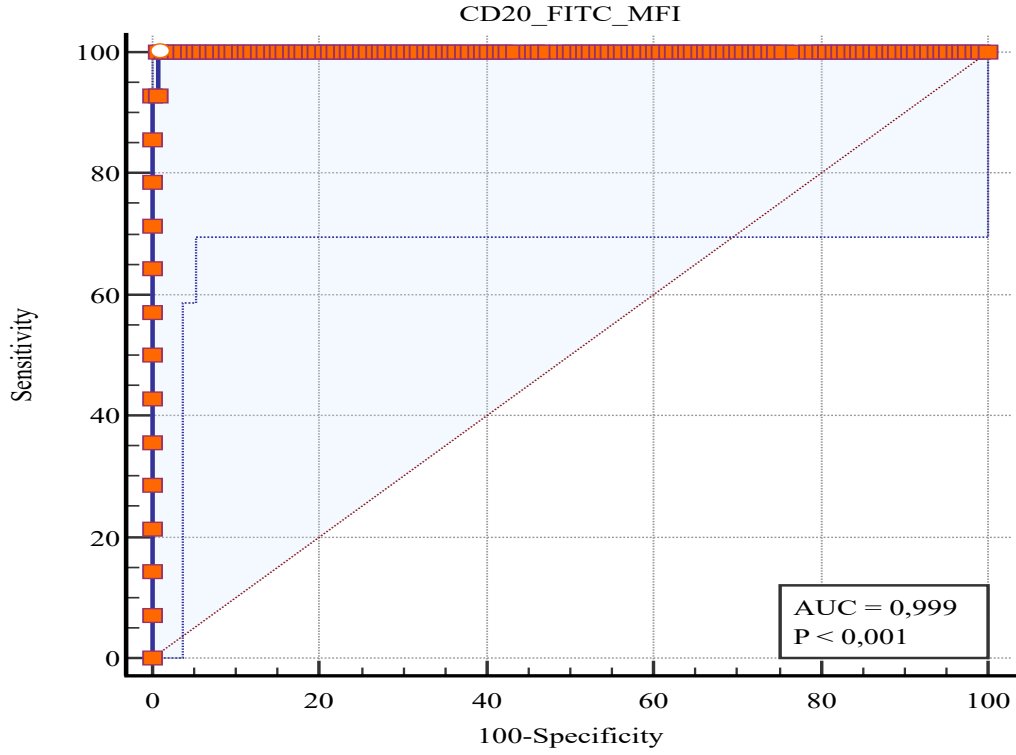
Çalışma grubunun CD19 ve CD20 MFI değerleri ile JMF puanları arasında zayıf bir negatif korelasyon saptandı. Eldeniz puanları ile CD19 MFI arasında zayıf pozitif korelasyon varken, CD20 MFI değerleri arasında zayıf negatif korelasyon olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Çalışma grubunun JMF ve Eldeniz puanlarına göre korelasyon analizi

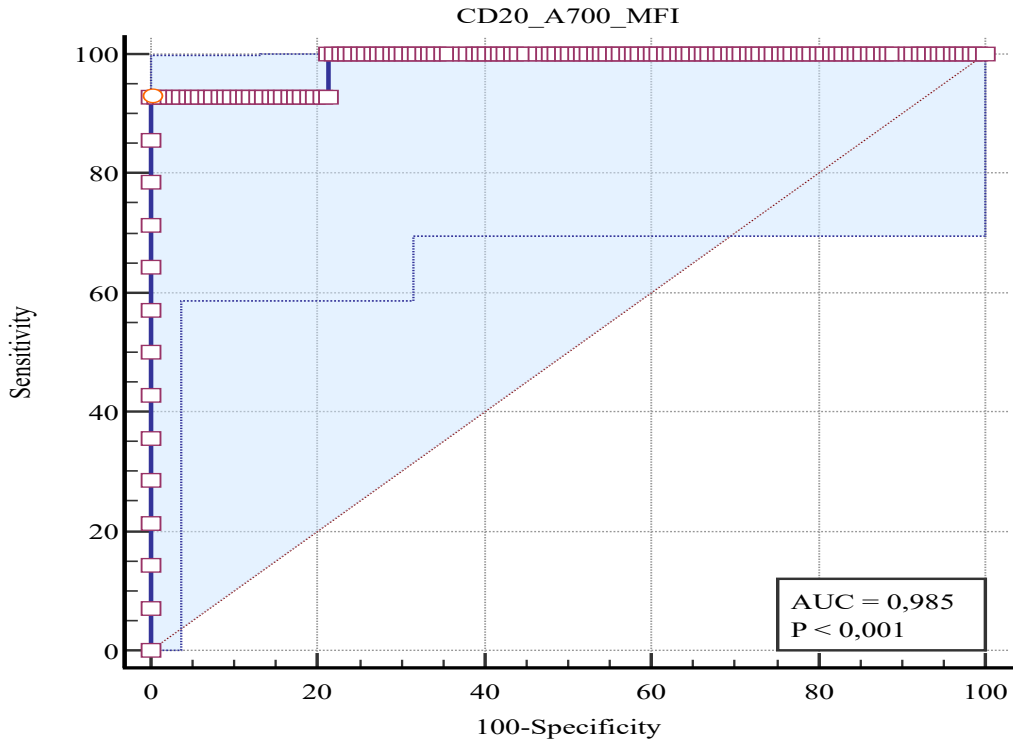
Parametreler	JMF puanlaması	Eldeniz puanlaması
CD19 PE MFI	r= -0,078 p*=0,353	r= 0,045 p*=0,594
CD20 A700 MFI	r= -0,068 p*=0,416	r= -0,056 p*=0,502
CD20 FITC MFI	r= -0,109 p*=0,193	r= -0,026 p*= 0,753

*Pearson korelasyon analizi

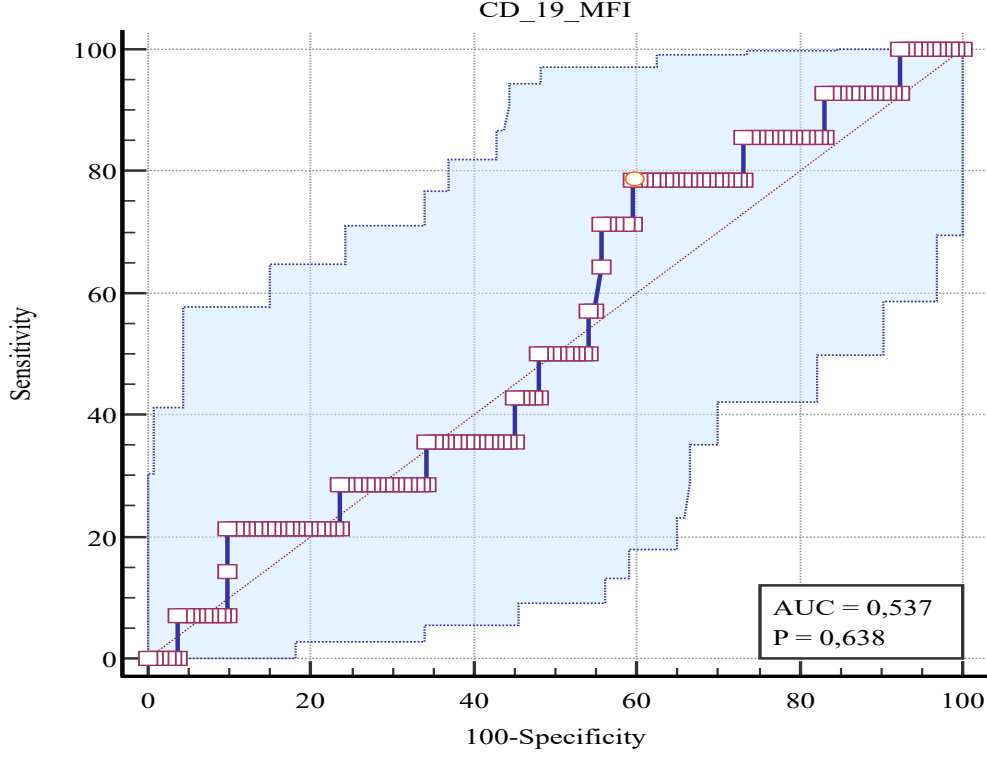
CD20 FITC MFI, CD20 A700 MFI ve CD19 PE MFI değerleri için ROC analiz grafikleri şekil 8, şekil 9 ve şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 8. CD20 FITC MFI için ROC analiz grafiği



Şekil 9. CD20 A700 MFI için ROC analiz grafiği



Şekil 10. CD19 PE MFI için ROC analiz grafiği

Yapılan ROC analiz sonuçlarına göre, CD20 FITC MFI değerleri için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri 0,999 (%95 güven aralığı (CI), 0,974- 1,000) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Taşıyıcı tanısını koymak için CD20 FITC MFI eşik değeri (cut-off) ≤ 7787 bulundu. CD20 A700 MFI değerleri için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri 0,985 (%95 güven aralığı (CI), 0,949-0,998) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Taşıyıcı tanısını koymak için CD20 A700 MFI eşik değeri (cut-off) ≤ 2537 bulundu. ROC analiz sonuçlarına göre, CD19 PE MFI değerleri için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri 0,537 (%95 güven aralığı (CI), 21741-22085) olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,005$) (Tablo 23).

Belirlenen eşik değerine göre CD20 FITC MFI için duyarlılık 99,24, özgüllük 100 olarak elde edilmiştir. Youden indeksi 0,9924 olarak bulunmuştur. CD20 A700 MFI için de duyarlılık 92,86, özgüllük 100 olarak bulunmuştur. Youden indeksi 0,9286 olarak bulunmuştur. CD19 PE MFI değeri için Youden indeksi 0,1903 olarak bulunmuştur (Tablo 23)

Tablo 23. CD20 FITC MFI , CD20 A700 MFI ve CD19 PE MFI değerleri için ROC analizi, Youden indeksi

Parametreler	CD20 FITC MFI	CD20 A700 MFI	CD19 PE MFI
Eğri altında kalan alan (AUC)	0,999 ±0,00008	0,985 ± 0,0155	0,537 ± 0,0782
Z skoru	647,71	31,31	0,471
%95 güven aralığı (CI)	0,974-1,000	0,949-0,998	0,452-0,620
p*	<0,001	<0,001	0,6378
Eşik değer (cut-off)	≤7787	≤2537	>22085
%95 güven aralığı (CI)	7494-9912	2482-2537	21741-22085
Sensitivite	99,24	92,86	0
Spesifite	100	100	100
Youden indeksi**	0,9924	0,9286	0,1903

*ROC analizi

**Youden indeksi J kriteri ile cutt-off belirlendi.

5. TARTIŞMA

CD20 molekülü B lenfositlere özgü olan bir yüzey farklılaşma antijenidir ve T hücrelerinden bağımsız antikor sentezinde önemli rol oynar. CD20 molekül eksikliğinde B lenfositler normal sayıda gelişse de antikor oluşturma yeteneği bozulur. CD20 molekül eksikliği olarak tanımlanan ve halen dünyada tek vaka olma özelliği bulunan hastamız şu an 24 yaşında olup kliniğimiz takibindedir (Kuijpers ve ark. 2010). Hastanın anne ve babasının da taşıyıcı olması ve ebeveyn akrabalığının bulunması üzerine olası yeni vakaları ve taşıyıcıları saptamak ve ayrıca literatüre katkı yapmak için ailenin yaşadığı köylerinde tarama yapmayı planladık. Köy taramasında önce primer immün yetmezlik ilişkili uyarıcı işaretlerden oluşan sorularla bir anket yaptık ve ardından taramaya katılan bireylerin kan örneklerini aldık.

Köy taramamıza katılan toplam 145 kişinin 68'i kadın, 77'si erkekti. Cinsiyet dağılımı sayısal olarak benzerdi. Taramaya katılan birey sayısının beklediğimizden daha az olduğunu ifade etmek istiyoruz. Katılımcılar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 44'ü çocuk, 101'i ise yetişkin bireylerden oluşmaktaydı. Taramanın yapıldığı gün köyde bulunan bireylerin çoğunluğu yetişkin bireylerdi, eğitim-öğretim döneminde olmamız ve çocuklu ailelerin Karaman'da yaşamasından dolayı beklenenden daha az sayıda çocuğu dahil edebildiğimizi düşünüyoruz.

Tüm grubun vücut ağırlığı, boy ve VKİ değerleri incelendiğinde, cinsiyet dağılımına göre kadınların erkeklerden istatistiki olarak daha kısa olduğu saptandı. Ancak bu durum, normal koşullarda beklenen bir sonuçtur ve kadın cinsiyetin özelliğinden kaynaklanmaktadır. Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde ise, öngörüldüğü üzere çocukların boy ve VKİ değerleri yetişkinlerden daha düşük bulunmuştur.

Daha önceki yıllarda CD19 molekül eksikliği ile ilgili kliniğimiz tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada hasta olgularda B lenfosit yüzeyinde bulunan CD19 molekül oranının %1'den düşük seviyede ve MFI değerlerinin sıfıra yakın olduğu ve taşıyıcılarda CD19 oranı normalken CD19 MFI değerlerinin sağlıklı bireylerin değerlerinin yaklaşık olarak yarısı kadar olduğu bildirilmiştir (van Zelm ve ark. 2006). Bu çalışmadan yola çıkarak CD19 molekül eksikliğinin köyünde yapılan saha çalışmasında ise benzer şekilde taşıyıcı saptanan olguların, CD19 MFI değerlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu ve bu düşük değerlerin klinik olarak immün yetmezliğe neden olmadığı gösterilmiştir. CD19 eksikliği taşıyıcılarının belirlenmesi için B lenfosit yüzey antijeni (CD19) oranı yerine, MFI

değerleri kullanmanın uygun ve tanı koydurucu nitelikte olduğu raporlanmıştır (Reisli ve ark. 2009). Bu çalışmalara dayanarak akan hücre ölçer cihazı ile MFI değerlerini kullanarak CD20 eksikliği yönünden köy taramasını yapabileceğimizi düşündük.

Köy taramamızda yapılan anket çalışması ve alınan kan örneklerinin akan hücre ile analizi sonrası, MFI değerlerine göre hasta bir birey saptanmamış olup, 14 bireyin taşıyıcı oldukları bilinen hastamızın anne ve babası ile benzer MFI değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer 131 kişinin ise sağlıklı olduğu görüldü. Taşıyıcı bireylerin CD20 MFI değerleri, sağlıklı kontrollerin MFI değerlerinin yaklaşık yarısı kadardı, ancak CD20 oranları sağlıklı bireyler ile benzer ve normal bulundu. CD19 oran ve MFI değerleri ise hem sağlıklı hem taşıyıcı bireylerde normaldi. Bizim çalışmadaki amacımız, B lenfosit yüzeyindeki CD19 oranı ve MFI değerleri normalken CD20 oran ve MFI üzerinden değerlendirme yapmaktı. Elde edilen değerlerde de CD19 oran ve MFI değerlerinin normal olması beklentimizi karşıladı. Taşıyıcılarda saptanan normalin yarısı kadar olan CD20 MFI değerlerinin klinik olarak primer immün yetmezlik ile ilişkili olmadığı gösterildi. Taşıyıcı olduğu saptanan bireylerin beşi çocuk dokuzu yetişkin; sekizi kadın altısı erkekti ve taşıyıcı bireylerin yaş ve cinsiyetleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Taşıyıcı kadın ve erkeklerin CD19-CD20 oranları ile MFI değerleri arasında fark gözlenmedi. Taşıyıcı çocukların da kadın ve erkek cinsiyette olması CD19-CD20 oranlarını etkilemiyordu. Cinsiyet farkı gözlemeksizin taşıyıcı bireylerin CD20 MFI değerleri, sağlıklı bireylerin CD20 MFI değerlerinden daha düşük bulundu. Bu sonuçlarımız CD20 MFI değerlerinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak taşıyıcılık durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir

Taşıyıcı bireylerin CD19 ve CD20 oranları ile MFI değerlerinde yaşa ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı. Buna bağlı olarak olası taşıyıcı vakaları belirlemek için CD20 oranları yerine MFI değerlerini kullanmanın kolay ve hızlı bir tarama testi olacağı gösterildi. Ayrıca çalışmamızın bulguları ile CD20 MFI değerleri sağlıklı bireylerin yarısı kadar düşük saptanan taşıyıcı bireylerin genetik testler ile kesin tanıların doğrulanması ileri bir çalışma olarak planlanmıştır.

Taşıyıcı olduğu belirlenen bireylerin mevcut CD20 eksikliği bulunan olgu ile akrabalık ilişkisi araştırıldığında, 14 taşıyıcının hepsinin indeks olgumuz ile akraba olduğu görüldü. Akrabalık bağı bulunan 14 taşıyıcı bireyin hepsinde CD20 MFI değerleri düşük ve istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Bir çalışmada primer immün yetmezlik gözlenen hastalardan antikor eksikliği bulunan grupta ebeveyn akrabalık öyküsünün %70 gibi yüksek

bir oranda olduğu bildirilmiştir (Abolhassani ve ark. 2020). Bizim alışmamızda da benzer olarak taşıyıcı bireylerin hepsi indeks olgu ile ve birbirleri ile akrabaydı. Buna bağlı olarak otozomal çekinik taşınan hastalıkların sık görüldüğü ve akraba evliliklerinin yüksek oranda yapıldığı toplumumuzda taşıyıcı olguların saptanması ve ardından ailelere genetik danışmanlık verilmesinin çok önemli bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

CD20 molekül eksikliği bulunan hastada tanı öncesi tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve bronkopnömoni öyküsü mevcuttu (Kuijpers ve ark. 2010) Bizim alışmamızda yeni bir hasta birey saptanmadı. Taşıyıcı olduğu belirlenen bireylerin sinopulmoner enfeksiyon geçirme öyküsü, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca daha önceden taşıyıcı olduğu bilinen anne ve baba da bu öykü açısından değerlendirildiğinde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon öyküsü olmadığı görüldü. Buna bağlı olarak taşıyıcı oldukları saptanan bireylerin tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları açısından klinik bulgu vermeyeceği düşüncesindeyiz. Ayrıca taşıyıcı olarak saptanan bireylerde büyüme gelişme geriliği yoktu. Daha önceden taşıyıcı olduğunu bildiğimiz hastamızın anne ve babasında da bu şekilde öykü olmaması da taşıyıcıların gelişme geriliği ile seyreden bir klinik özelliğe sahip olmadığını ifade edebiliriz.

JMF tarafından geliştirilen PİY ile ilişkili 10 uyarıcı işaretin değerlendirildiği bir çalışmada 204 ocuk hastanın 66'sında en az iki uyarıcı işaretin olduğu bildirilmiştir (Ghosh ve ark. 2024b). Benzer şekilde ülkemizde ocuk yoğun bakımda yatan 753 hastanın %31'inin en az iki JMF uyarıcı işareti olduğu saptanmıştır (Celmeli ve ark. 2024). Bizim alışmamızda JMF uyarıcı işaretleri sorgulamasında bireylerin bildirdikleri her uyarıcı işaret için 1 puan verilerek JMF puanları hesaplandı ve ocuk yaş grubunda JMF puanlarının yetişkin bireylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. İlave olarak köy taramasında sorgulanan PİY ilişkili JMF uyarıcı işaretlerinden beş tanesi çocuklarda yetişkinlerden anlamlı derecede farklı idi. Bu uyarıcı işaretler bir yılda ikiden fazla pnömoni geçirme, büyüme geriliği bulunması, intravenöz antibiyotik kullanım gereksinimi, bir yılda ikiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon geçirme ve ailede PİY yks olmasıydı. Ghosh ve arkadaşlarının çalışmasında en sık rastlanan uyarıcı işaretlerin tekrarlayan kulak enfeksiyonları ve ailede PİY yks olduğu bildirilirken, Celmeli ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen işaretlerin derin doku yerleşimli enfeksiyonlar ve intravenöz antibiyotik ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmaların sonuçları ile benzerlik gösterdiğini düşünüyoruz.

Doğu Hindistan'da yapılmış olan çalışmada tekrarlayan oral monilyazın antikor eksiklikleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ghosh ve ark. 2024). Bizim çalışmamızda da yetişkin bireylerde ve hasta olgumuzla akrabalığı bulunan bireylerde tekrarlayan monilyazis geçirmek oran olarak fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tekrarlayan oral monilyazis daha çok kombine immün yetmezliklerin bir klinik bulgusudur. Bizim çalışmamızda yüksek oranda bildirilmiş olmasının, hasta bir birey saptamadığımız da göz önüne alınarak, ağız hijyeni problemi nedeniyle veya diğer aftöz nitelikteki ağız yaraları ile karıştırılma durumuna bağlı olarak yanlış ifade edilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir diye düşünüyoruz.

BCG aşısının lokal ya da sistemik komplikasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, BCG sonrası reaksiyonların altta yatan bir primer immün yetmezlik ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Fazlollahi ve ark. 2024). Bizim çalışmamızda ise BCG aşısı sonrası komplikasyonlar sorgulandı ve taşıyıcı ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. BCG aşısı sonrası reaksiyonlar daha çok kombine immün yetmezlikler ve tüberküloza yatkınlık ile seyreden PİY hastalıklarında görülmesi ile ilişkilidir. Yapmış olduğumuz köy taraması ise bir antikor yapım kusuru olan CD20 eksikliği ile ilgili olduğu için BCG aşısına bağlı reaksiyonların anlamlı bulunmamasını açıklamaktadır.

Mısır'da bir üçüncü basamak hastanede PİY düşündürecek uyarıcı işaretlerden herhangi birini taşıyan pediatrik 204 hastanın retrospektif incelemesinde 92 hastaya PİY tanısı konulmuştur. Bu çalışmada ailede PİY hastası bulunması, kardeş ölüm öyküsü ve/veya ebeveyn akrabalığı olması kombine immün yetmezliklerin %92'sini; fagositer defektlerin %92'sini ve bu kriterlere ek intravenöz antibiyoterapi gereksiniminin de olması antikor eksikliklerinin %84'ünü öngörmede yardımcı olduğu bildirilmiştir (Reda, ve ark. 2013). Başka bir çalışmada veri tabanına dayalı PİY şüphesi duyulan 5847 hasta ele alınmış ve bu hastaların ailede PİY öyküsü bulunanların %58'ine genetik test (genom sekanslama) ile PİY tanısı konulmuştur. Bu çalışma ile PİY aile öyküsünün olması ile primer immün yetmezlik hastalıklarına yönelik genetik tanıya gitmenin uygun olacağı önerilmiştir (Chen ve ark. 2024) Bizim çalışmamızda da köy taramasına katılan bireyler arasında, hasta bir birey saptanmamasına rağmen, çocuk yaş grubunun istatistiksel olarak anlamlı biçimde ailede PİY öyküsünün varlığı dikkati çekmiştir. Köy taramasında hasta birey saptanmaması göz önüne alındığında, bu bulgumuz tarama yapılan bireylerin PİY konusunda farkındalık düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu konuya ilgi duyduklarını göstermektedir. Böyle bir öyküde yapılması

gereken PİY tarama testlerinin planlanmasıdır ki, biz de bu nedenle köy taramasını gerçekleştirdik.

Primer immün yetmezlikten şüphelenme ve tanı koyma açısından ülkemizde yapılan bir çalışmada ebeveyn akrabalığının, tüberkülozun, kronik ishalin de JMF uyarıcı işaretlerine ek uyarı işaretleri olabileceği ileri sürülmüştür (Eldeniz ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda bu kriterler değerlendirilip puanlama yapıldığında, taşıyıcı bireylerle sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Dikkat çekici olarak ailesinde 1 yaş altı bebek ölüm öyküsü olan 27 yetişkinin 3 tanesi taşıyıcı bireydi. Ancak bebek ölüm öyküsü sayıca çok gözüксе de istatistiki açıdan anlamlı sonuçlanmadı. İlave olarak kriterler tek tek değerlendirildiğinde taşıyıcı bireylerin ikisinde ailede tüberküloz öyküsü ve bir bireyde de kronik ishal öyküsü vardı. Bu taramada değerlendirilen 145 birey içinde üç bireyde iki uyarıcı işaret bulunmasının, düşük bir sayısal değerde olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda PİY şüphesi uyandıracak uyarıcı işaretlerden elde edilen puanlar arttıkça tarama yaptığımız bireylerde taşıyıcılık ilişkisini korelasyon analizi ile değerlendirdiğimizde, JMF puanlaması ile CD19 ve CD20 oranları arasında zayıf pozitif korelasyon saptarken, Eldeniz puanlaması arasında zayıf negatif korelasyon mevcuttu. İlave olarak taşıyıcılık tespitinde esas olarak MFI değerlerindeki düşüklüğü önemli bir belirteç olarak saptadığımız için puanlama sonuçları ile MFI değerlerini de analiz ettik. CD20 MFI değerleri ile puanlamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını gördük. Bu bulgular zayıf korelasyon düzeyinde olduğu için JMF ve Eldeniz uyarıcı işaretleri ile yüksek puan alınması ile anlamlı bir ilişkisi olmayacağı kanaatine vardık. Sonuç olarak CD20 MFI değerlerinin JMF ve Eldeniz puanlamalarından bağımsız olarak taşıyıcılık durumuna işaret ettiğini düşünüyoruz. Bu ise taşıyıcıların sağlıklı bireyler olduğunu göstermektedir.

Türkiye’de 2004-2010 yılları arasında iki merkezde gerçekleştirilen primer immün yetmezlik hastalarının değerlendirmesine yönelik çalışmada, toplam 1435 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 188’inde akraba evliliği öyküsü saptanmış ve akrabalık ilişkisi olan bireylerde genetik geçiş riski açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (Kilic ve ark. 2013). Çalışmamızda, CD20 eksikliği hastasıyla akraba olan 57 birey tespit edilmiş, bu gruptaki taşıyıcı olarak belirlenen 14 kişinin ise hem hasta olguya hem de birbirleriyle akraba olduğu saptanmıştır. Bu bireyler arasında birbiriyle evli olanlar da

mevcuttu. Ayrıca bu taşıyıcı bireylerin hepsi akrabalık bağı taşıdığından doğal olarak ailede PİY öyküsü olarak hasta olgumuzu bulundurmaktaydı. Akriba bireylerde taşıyıcılık durumunun gözlemlenmesi, genetik geçiş riskine de işaret etmekte olup primer immün yetmezlik açısından ailelerin bilinçlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Türk toplumunda sağlıklı çocuklar için periferik lenfosit alt gruplarında normal referans değerlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada çocukların yaşı arttıkça CD3+CD8+ T lenfositlerin oranı artarken, CD3+CD4+ T lenfositlerin ve CD19+, CD20+ B lenfositlerin oranlarının azaldığı gösterilmiştir (İkinciogulları ve ark. 2004). Bizim çalışmamızda da çocuk bireylerin CD19+ ve CD20+ B lenfosit oranları, yetişkin bireylere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Bu bulgumuz sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada yöntem olarak, akan hücre ölçer kullanılarak MFI değerlerinin belirlenmesi ve hasta ile taşıyıcı bireylerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu süreçte yol gösterici olarak Reisli ve arkadaşlarının çalışmasından faydalanılmıştır (Reisli ve diğerleri, 2009) Ayrıca taşıyıcı olduğu bilinen hastamızın anne ve babasının CD20 MFI değerleri, sağlıklı kontrol grubunun %38-60 aralığında bulunmuştur. Taşıyıcı olarak belirlenen bireylerin sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde CD20 FITC MFI için eşik değer 7787 iken CD20 A700 MFI için 2537 idi. Bu değerler ve altında bulunan MFI sonuçları taşıyıcı tespit etmede anlamlıdır ve çalışmalarda kullanılabilir. Analizlerle belirlenen eşik değer anlamlı olmasının yanı sıra özgüllüğü ve duyarlılığı da yüksek bulundu. Ancak kesin tanı için genetik inceleme gerektiğini bilmekteyiz. Sadece bu yöntemle tarama yapmanın süreci önemli ölçüde kolaylaştırdığını vurgulamak isteriz.

Bu çalışmanın kısıtlı yönü, resmi izinlerin alınmasının çok uzun sürmesi nedeniyle 2024 yılı aralık ayında köy taramasının yapılabildiği olmasıdır. Eğitim ve öğretim dönemi devam ettiği için köyde beklediğimizden az sayıda birey ve özellikle çocuk birey ile tarama yapılabildiği. Yine de bir köy taramasının 145 birey ile yapılmasının verimli bir sonuca ulaşmada yeterli olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen bulgulara dayanarak akan hücre ölçer yönteminin CD20 eksikliği yönünden taşıyıcı taramasında hızlı ve kolay bir tarama testi olarak kullanılabileceği düşünüyoruz. Değerlendirmenin CD20 hücre oranı üzerinden değil, CD20 MFI değerleri ile yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Akan hücre ölçer

yöntemi ile taşıyıcı taraması yapıldıktan sonra kesin tanı için genetik yöntemlere geçilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır. Böylece saptanan taşıyıcılara genetik danışım verilmesi ve sağlıklı çocuk sahibi olmaları sağlanabilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 145 birey dahil edildi. Bireylerin %46,9'u kadın, %53,1'i kadın idi. Erkek/kadın oranı 1,1 idi.
2. Bireylerin %30,3 ü çocuk yaş grubunda iken %69,7'si yetişkin grupta idi. Yetişkin/çocuk oranı 2,2 idi. Çocuk yaş grubunun yaş ortalaması 9 yıl iken yetişkin yaş grubunun ortalaması 47 yıldır. Tüm grubun yaş ortalaması ise 36 yıldır.
3. Bireylerin %39,3'ü indeks olgu ile akraba olup %60,7'si ise akraba değildi.
4. Akan hücre ölçerdeki MFI analizlerine göre yeni bir hasta tespit edilmezken 14 taşıyıcı birey tespit edildi. Taşıyıcı bireyler tüm bireylerin %9,65'ini oluşturmaktaydı.
5. Taşıyıcı olarak tespit edilen bireylerden beşi çocuk olup dokuzu yetişkin idi. Çocuk yaş grubunun %11,4'ü taşıyıcı iken yetişkin yaş grubunun %8,9'u taşıyıcıydı.
6. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde taşıyıcıların sekizi kadın ve altısı erkekti. Kadınların %11,8'i taşıyıcı iken erkeklerin %7,8'i taşıyıcı idi.
7. Taşıyıcı olarak belirlenen 14 bireyin hepsi indeks olgu ile akraba idi.
8. Taşıyıcı ve sağlıklı olan bireyler akrabalık durumuna göre boy-kilo-VKİ açısından değerlendirildi ve benzer bulundu.
9. Yapılan anket çalışmasının cevaplarına göre immün yetmezlik düşündürecek kriterlerin puanlamasında yaş grubuna göre farklılıklar gözlemlendi. Çocuk yaş grubunun puanlamaları hem JMF kriterlerinde hem de Eldeniz kriterlerinde yetişkin gruba göre istatistiksel olarak anlamlı gözlemlendi ($p<0,05$). Çocuk yaş grubunda JMF kriterlerinin puanlaması daha yüksek iken yetişkin grubun Eldeniz kriterlerine göre puanlaması daha yüksekti.
10. Anket sorularına verilen cevapların puanlamasında akrabalık ilişkisine göre akrabalık bağı bulunan grubun ortalama JMF puanı akrabalık bağı olmayanlara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı gözlemlendi ($p<0,05$).
11. Anket çalışmasının cevaplarına göre JMF kriterlerinden bir yılda ikiden fazla pnömoni geçirme, büyüme geriliği bulunması, intravenöz antibiyotik kullanım gereksinimi, bir

yılda ikiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon geçirme ve ailede PİY öyküsü olması çocuklarda daha sık olarak bulundu ($p<0,05$).

12. Anket çalışmasının cevaplarına göre Eldeniz kriterlerinden yetişkinlerden 27 kişide bir yaş altı bebek ölümü öyküsü mevcuttu. Yetişkinlerde kronik ishal öyküsü bir kişide; ailede tüberküloz öyküsü iki kişide vardı ancak anlam ifade edecek ölçütte değildi.
13. CD19 ve CD20 oranları çocuklarda yetişkinlerden daha yüksek bulundu ($p=0,000$). MFI değerleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu.
14. Taşıyıcı olarak tespit edilen bireylerde CD20 FITC MFI ve CD20 A700 MFI değerleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşüklük saptandı ($p<0,05$). Bu düşüklüğün sağlıklı bireylerin yaklaşık %40-60'ı oranında olduğu görüldü.
15. Taşıyıcı bireylerde gözlenen düşük CD20 FITC MFI ve CD20 A700 MFI değerleri yaş ve cinsiyet gruplarının taşıyıcı olanlarında da düşük olarak gözlendi ($p<0,05$).
16. PİY şüphesi için kullanılan uyarıcı işaretlere dayalı puanlamalar ile CD19 ve CD20 oranları arasındaki korelasyon analizinde, CD19 ve CD20 oranları ile JMF puanları arasında zayıf bir pozitif korelasyon, Eldeniz puanlamaları arasında ise zayıf bir negatif korelasyon tespit edildi.
17. Taşıyıcılığı ortaya koyan MFI değerleri için JMF ve Eldeniz puanlamaları ile korelasyon analizi yapıldığında; CD20 MFI değerleri ile JMF puanlamaları arasında zayıf bir negatif korelasyon saptanırken Eldeniz puanlamaları arasında zayıf negatif korelasyon olduğu saptandı ancak istatistiki olarak anlam taşımamaktadır.
18. Taşıyıcı tanısını koyabilmek için CD20 FITC MFI eşik değeri (cut-off) 7787 ve altı iken CD20 A700 MFI eşik değeri (cut-off) 2537 ve altı olarak tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2023.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology E-Book. Philadelphia: Elsevier; 2021.
- Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(7):717-732.
- Actor JK. Introductory immunology: basic concepts for interdisciplinary applications. Londra: Academic Press; 2023.
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33.
- Artac H, Kara R, Gokturk B, Reisli I. Reduced CD19 expression and decreased memory B cell numbers in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Clin Exp Med.* 2013;13(4):257-63.
- Bahrami A, Sayyahfar S, Soltani Z, Khodadost M, Moazzami B, Rezaei N. Evaluation of the frequency and diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):711-719.
- Blanco E, Pérez-Andrés M, Arriba-Méndez S, Contreras-Sanfeliciano T, Criado I, Pelak O, et al. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2208-2219.
- Boldt A, Bitar M, Sack U. Flow cytometric evaluation of primary immunodeficiencies. *Clin Lab Med.* 2017;37(4):895-913.

- Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
- Bosselut R. A Beginner's guide to T cell development. *Methods Mol Biol.* 2023;2580:3-24.
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-1520.
- Camcıoğlu Y. Bağışıklık sistemi ve hastalıkları genel bilgiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri.* 5th ed. İstanbul: Nobel Tıp; 2021. p. 567-71.
- Cano RLE, Lopera HDE. Introduction to T and B lymphocytes. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. *Autoimmunity: from bench to bedside.* Bogota: El Rosario University Press; 2013. Bölüm 5.
- Carlson BM. *The human body: linking structure and function.* Londra: Academic Press; 2019.
- Celmeli F, Oz A, Kihir HS, Ongun EA, Tekmenuray-Unal A, Ceylaner S, et al. Inborn errors of immunity in pediatric intensive care: prevalence, characteristics, and prognosis. *J Clin Immunol.* 2024;15;45(1):25.
- Chen Y, Li D, Yin J, Xiong J, Xu M, Qi Q, et al. Diagnostic yield of next-generation sequencing in suspect primary immunodeficiencies diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2024;18;24(1):131.
- Chen Z, Javed N, Moore M, Wu J, Sun G, Vinyard M, et al. Integrative dissection of gene regulatory elements at base resolution. *Cell Genom.* 2023;3(6):100318.
- Coico R. *Immunology: a short course.* 8th ed. Oxford: Wiley; 2021.
- 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.

- Fazlollahi MR, Goudarzi A, Nourizadeh M, Alizadeh Z, Tajik S, Badalzadeh M, et al. Complications of the Bacillus Calmette-Guerin vaccine as an early warning sign of inborn errors of immunity: a report of 197 patients. *Front Immunol.* 2024; 15:1477499.
- Fekrvand S, Khanmohammadi S, Abolhassani H, Yazdani R. B- and T-cell subset abnormalities in monogenic common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2022; 15:13:912826.
- Ghosh A, Samanta M, Ghosh P, Chatterjee M, Mondal R, Sabui TK. Competency of Jeffrey Modell Foundation warning signs and routine laboratory tests in suspecting primary immunodeficiencies: A cross-sectional multi-centric prospective study from eastern India. *Int J Rheum Dis.* 2024;27(11):e15405.
- Grumach AS, Goudouris ES. Inborn errors of immunity: how to diagnose them? *J Pediatr (Rio J).* 2021;97 Suppl 1(Suppl 1):S84-S90.
- Hardy RR. B-1 B cell development. *J Immunol.* 2006;177(5):2749-54.
- Ho IC, Tai TS, Pai SY. GATA3 and the T-cell lineage: essential functions before and after T-helper-2-cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(2):125-35.
- Hwangpo T, Schroeder HW. Primary antibody deficiencies. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Weyand CM, Corry DB, Puck JM. *Clinical immunology: principles and practice.* Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 471-87.
- Ikincioğullari A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli I, Cin S, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2004;46(2):125-30.
- Jyonouchi S, Sullivan KE. Evaluation of the immune system. In: Kliegman RM, St. Geme III JW, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* Philadelphia:Elsevier. 22nd ed. 2024. p. 1252-61.
- Kaur BP, Secord E. Innate immunity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021;41(4):535-541.

- Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):74-83.
- Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derks IA, Dolman KM, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest*. 2010;120(1):214-22.
- Lakna P. Difference between humoral and cell mediated immunity. *Human Anat*. 2017;8(1):6-8
- LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*. 2008;112(5):1570-80.
- Ma CS, Tangye SG. Flow cytometric-based analysis of defects in lymphocyte differentiation and function due to inborn errors of immunity. *Front Immunol*. 2019;10:2108.
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;12;14(Suppl 2):49.
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol*. 2015;26; 6:257.
- Murphy KM, Weaver C, Janeway C. *Janeway's Immunobiology*. Londra: Garland Science; 2017.
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001. 2;357(9270):1777-89.
- Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica*. 2020;105(6):1494-1506.
- Playfair JHL, Chain BM. *Immunology at a Glance*. West Sussex: Wiley; 2012.

- Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(2):88-95.
- Reisli İ, Artaç H, Pekcan S, Kara R, Yümlü K, Karagöl C, et al. CD19 molekül eksikliği: Bir köy taraması. *Türk Pediatri Arşivi.* 2009;44(4):27-30
- Rezaei N, Bonilla FA, Seppänen M, de Vries E, Bousfiha AA, Puck J, et al. Introduction on primary immunodeficiency disease. In: Aghamohammadi A, Notarangelo LD, Rezaei N, editors. *Primary immunodeficiency diseases: definition, diagnosis, and management.* 2nd ed. Berlin:Springer. 2016. p. 1-83.
- Rheinländer A, Schraven B, Bommhardt U. CD45 in human physiology and clinical medicine. *Immunol Lett.* 2018;196:22-32.
- Rich RR, Schroeder HW, Gapin L, Torres RM. Antigen receptor genes, gene products, and co-receptors. In: Schroeder HW, Rich RR, Cornelia MW, Corry DB, Fleisher TA, Weyand CM, Puck JM. *Clinical immunology: principles and practice.* Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2023. p. 55-77.
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* 2010;11(9):785-97.
- Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol.* 2018. 20;9:113.
- Rudd CE. Disabled receptor signaling and new primary immunodeficiency disorders. *N Engl J Med.* 2006;354(18):1874-7.
- Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
- Silva-Gomes R, Mapelli SN, Boutet MA, Mattioli I, Sironi M, Grizzi F, et al. Differential expression and regulation of MS4A family members in myeloid

cells in physiological and pathological conditions. *J Leukoc Biol.* 2022;111(4):817-836.

Song Y, Lee Y. Brief guide to flow cytometry. *Mol Cells.* 2024;47(11):100129.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-1507.

Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, Ma CS. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. *J Exp Med.* 2023;220(7):e20221105.

Vacchio MS, Ciucci T, Bosselut R. A beginner's survival guide to T cell development. In: Bosselut R, Vacchio MS. *T cell development methods and protocols.* 1st ed. New York:Springer. 2016. p. 3-21.

van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noesel CJ, van Tol MJ, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med.* 2006;354(18):1901-12.

Wang JY. *B cells in immunity and tolerance.* Singapur: Springer Nature Singapore; 2020.

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7 Suppl 1(Suppl 1):S1.

Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Curr Opin Pediatr.* 2024;36(1):112-123.

Zabihi MR, Moradi Z, Safari N, Salehi Z, Kavousi K. Revealing disease subtypes and heterogeneity in common variable immunodeficiency through transcriptomic analysis. *Sci Rep.* 2024;14:23899.

Zola H, Swart B, Banham A, Barry S, Beare A, Bensussan A, et al. CD molecules
2006--human cell differentiation molecules. *J Immunol Methods*.
2007;319(1-2):1-5.