

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ALERJİ –İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

**İZOLE İMMÜNGLOBULİN A EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. KÜPRA ÖKSÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ALERJİ –İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

**İZOLE İMMÜNGLOBULİN A EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KÜPRA ÖKSÜZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İSMAİL REİSLİ

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan değerli hocam sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bize huzurlu, modern ve demokratik bir çalışma ortamı sunduğu için Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dursun Odabaş'a şükranlarımı sunarım.

İhtisas sürem içinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarıma en içten şükranlarımı sunarım.

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki hocalarıma, asistanlık sürem acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni hayatımın her anında destekleyen ve sevgisini bana hissettiren ailem ve yakın arkadaşlarım Aysel Burcu Palandökenlier, Serkan Kutlu ve Aylin Alan Yücel'e minnetlerimi iletmeyi bir borç bilirim.

Kasım, 2016

Dr. Küpra ÖKSÜZ

ÖZET

İZOLE IgA EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, DR. KÜPRA ÖKSÜZ, KONYA, UZMANLIK TEZİ, 2016

Diğer İmmünglobulin izotiplerinin normal serum değerlerinde olması durumunda, serum IgA değerinde azalma olarak tanımlanan IgA eksikliği en yaygın görülen primer immün yetmezliktir. IgA eksikliği bulunan birçok hasta asemptomatiktir. Bizim çalışmamızda; Konya ilindeki IgA eksikliği bulunan hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2006-2016 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde takipli hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Dört yaş üzerinde bulunan 380 hasta çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; 0-18 yaş arası hastaların serum IgA düzeyi yaşa göre 2 SD altında bulunan ve sekonder immün yetmezliğe neden olacak ek hastalığı ve sendromu bulunmayanlar olarak belirlendi. Hastalar İmmünglobulin düzeyine göre iki grup olarak sınıflandırıldı. IgA serum düzeyi 7 mg/dl altında bulunan hastalar izole IgA eksikliği grubuna dahil edildi. IgA düzeyi yaşa göre 2 SD altında ve 7 mg/dl arasında bulunan hastalar parsiyel IgA eksikliği grubuna dahil edildi.

Takipli hastalarımızın eşlik eden diğer immün parametre özellikleri, klinik verileri, eşlik eden hastalıkları ve ailede bulunan hastalık özellikleri incelenmiş olup IgA eksikliği olan hastaların eksik olan bilgileri için elektronik kayıt sisteminde bulunan laboratuvar sonuçları, epikriz bilgileri ve dosya kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. Takip sırasında oluşan hastalıklar ve aile fertlerinin hastalık özelliklerinin değerlendirilmesi açısından aile fertleri aranarak gerekli bilgiler öğrenilerek SPSS 20 programına kaydedildi.

İzole ve parsiyel IgA eksikliği bulunan hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldı ve takip sırasında gruplar arasında dönüşümlerin olduğu gösterildi. İzole IgA eksikliği olan hastaların İmmünglobulin eksikliklerinin kısmen düzelerek parsiyel IgA eksikliğine döndüğü fakat, tam düzelmenin olmadığı gösterildi ($p < 0,001$). Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların takip sırasında izole IgA eksikliğine döndüğü görüldü. IgG total düzey düşüklüğünün parsiyel IgA eksikliği olanlara eşlik ettiği görüldü ($p < 0,001$).

İmmünglobulin A düşüklüğü ile seyreden hastaların serum IgA düzeylerinin immünitinin gelişimine bağlı değişmesi nedeniyle hastaların takiplerinin düzenli yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: IgA, İmmünglobulin, İzole IgA eksikliği, Parsiyel IgA eksikliği



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS OF SELECTIVE IgA DEFICIENCY DR. KÜPRA ÖKSÜZ, MASTER THESIS, KONYA, 2016

İmmünglobulin A (IgA) deficiency is the most common primary immündeficiency defined as decreased serum level of IgA in the presence of normal levels of other İmmünglobulin isotypes. Most individuals with IgA deficiency are asymptomatic. Our study purpose investigating general features of IgA deficiency patients in Konya.

From 2006 to 2016 years; the performance of this work was approved by Pediatric Allergy and İmmünology Department in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine. Outpatient medical records was evaluated retrospectively. Patient selection criteria are patients age that 0-18 years, immünoğlobulin A level is at least 2 standart deviations below the mean for age in a patient older than 4 years of age are selected and other causes of hypogammaglobulinemia have been excluded. Patients classified two main group related IgA serum level.

Serum IgA level of less than 7 mg/dL (0.07 g/L) is considered as selective IgA deficiency. Serum IgA level that between 2 standart deviations below the mean for age and 7 mg/dL (0.07 g/L) is partial IgA deficiency. We excluded the patients that have syndromic features from studying group.

We observed all immünoğlobulin SD index patients, peripheral blood lymphocytes counts, clinical examination, patients' diseases, their family diseases, epicrisis and laboratory values retropectively. We called patients for documenting their family diseases and developing new diseases. All data recorded WINDOWS SPSS 20 program to analysis.

Datas having two patient group compared and statistical analysis were made. During observation, some patients switched other group depending on serum IgA level. Serum IgA level improved some patients belong selective IgA deficiency so, they passed the group of partial IgA deficiency. But, not complete recovery observed ($p < 0,001$). Some partial IgA deficiency patient recover completely.

Regarding as developing immün sistem function with age, IgA serum level increased. It is important that patients observation will made short intervals.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İMMÜN SİSTEM	4
2.1.1 Doğal İmmün Sistem	4
2.1.2 Edinsel (Özgün) İmmün Sistem	5
2.1.2.1 T Lenfositler	6
2.1.2.2 B Lenfositler.....	9
2.1.2.2.1 B Hücrelerin Hümorale İmmün Sistemde Görevleri.....	12
2.1.2.2.1 B Hücrelerin Alerjide Fonksiyonları	15
2.2 İMMÜNGLOBULİNLER	15
2.2.1 İmmünglobulin Genlerinin Rekombinasyonu ve Ekspresyonu	18
2.2.2 İmmünglobulinlerin Görevleri	20
2.2.3 İmmünglobulin D.....	21
2.2.4 İmmünglobulin M.....	21
2.2.5 İmmünglobulin G	21
2.2.6 İmmünglobulin E.....	22
2.2.7 İmmünglobulin A.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.3. İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARI	23
2.3.1 Primer İmmün Yetmezlikler	23
2.3.2 Sekonder İmmün Yetmezlikler	33
2.3.2. B Hücre İlişkili İmmün Yetmezlikler	35
2.4.1.1 Bruton Hastalığı.....	37
2.4.1.2 YDIY (Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik).....	37
2.4.1.3 IgG Alt Sınıflarının Selektif Eksikliği.....	39
2.4.1.5 IgA eksikliği	40
2.4.1.5.1 Tanım.....	41
2.4.1.5.2 IgA eksikliğinde Enfeksiyonlar	41
2.4.1.5.3 IgA Eksikliğinin İmmünpatogenezi	42
2.4.1.5.4 IgA eksikliğinde Genetik Faktörler	43
2.4.1.5.5 IgA eksikliğinde Alerji	44
2.4.1.5.6 IgA eksikliğinde Otoantikolar ve Otoimmünite.....	44
2.4.1.5.7 IgA eksikliği ve Malignite	45
2.4.1.5.8 IgA eksikliğinin Tedavisi	45
3.MATERYAL VE METOD	47
4.BULGULAR	49
6.SONUÇLAR.....	92
7.KAYNAKLAR.....	108

TABLO DİZİNİ	Sayfa No
Tablo 2.1 T helper alt grupları ve salgıladıkları sitokinler.....	7
Tablo 2.2. İmmünglobulin ağır zincirdeki sabit bölgenin fonksiyonları	16
Tablo 2.3 İmmünglobulin izotiplerinin ağır zincirleri ve alt grupları	19
Tablo 2.4 2015 IUIS Primer İmmün Yetmezlik sınıflandırılması	23
Tablo 2.5 Kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması	24
Tablo 2.6 Sendromik özelliği bulunan kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	25
Tablo 2.7 Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerin sınıflandırılması	26
Tablo 2.8 İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı immün yetmezliklerin sınıflandırılması	27
Tablo 2.9 Fagositer sistem hastalıklarının sınıflandırılması	28
Tablo 2.10 Doğal immünite defektlerinin sınıflandırılması	29
Tablo 2.11 Otoinflamatuvar hastalıkların sınıflandırılması	30
Tablo 2.12 Kompleman eksikliklerinin sınıflandırılması	31
Tablo 2.13 Primer immün yetmezlik fenokopilerinin sınıflandırılması	31
Tablo 2.14 Primer immün yetmezlik düşünülen hastalarda ilk yapılması gereken tanı testleri	32
Tablo 2.15 Primer immün yetmezlik düşünülen hastalarda yapılması gereken ileri tanı testleri.....	32
Tablo 2.16 Sekonder immün yetmezliğe yol açan bozukluklar	33
Tablo 2.17. Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler	35
Tablo 2.18 ESID (European Society for İmmüne Deficiency) YDIY tanı kriterleri	37
Tablo 2.19 IgA eksikliği yapan ilaçlar.....	42
Tablo 3.1 Yaşa göre serum lenfosit ve lenfosit yüzey belirteçlerinin düzeyleri	47
Tablo 3.2 Referans aralıkları: Serum IgA Düzeyleri (mg/dL)	48
Tablo 4.1 IgA eksikliği olan hastaların hastalık süreçlerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 4.2 IgA eksikliği olan hastalarda cinsiyete göre değerlendirilen özelliklerin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.3 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği bulunan hasta grupları arasında lenfosit ve nötrofil ortanca ve standart sapma değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.4 IgA eksikliği bulunan gruplar arasında dermografik özelliklerin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.5 IgA eksikliği olan hastalarda başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.6 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların geçirdiği hastalıkların karşılaştırılması	59
Tablo 4.7 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu alerjik hastalıkların orantısal karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.8 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların allerjen florasının cilt prick test sonuçları değerlendirilerek orantısal karşılaştırılması	63
Tablo 4.9 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu inhalasyon spesifik IgE orantısal karşılaştırılması	65
Tablo 4.10 Cilt prick testinde izole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların gıda allerjenlerinin değerlendirilmesi	66

Tablo 4.11 IgA eksikliği hastalarında gıda spesifik IgE pozitifliği bulunan hasta sayılarının ve p değerlerinin karşılaştırılması	67
Tablo 4.12 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu otoimmün hastalıkların orantısal karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.13 Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda bulunan kardiyak hastalıkların değerlendirilmesi	71
Tablo 4.14 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu cerrahi müdahalelerin karşılaştırılması.....	72
Tablo 4.15 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu malign hastalıkların karşılaştırılması.....	73
Tablo 4.16 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu izohemaglutinin değerlerinin karşılaştırılması.....	76
Tablo 4.17 IgA eksikliği bulunan hastalarda serum İmmünglobulin değerlerinin karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.18 Gruplar arasında IgE değerlerinin hasta sayısı ve serum değerleri yönüyle karşılaştırılması	80
Tablo 4.19 IgA eksikliği tanısı öncesinde eşlik eden İmmünglobulin izotiplerindeki seviyelerin değerlendirilmesi	82
Tablo 4.20 IgG eksikliğine eşlik eden subgrup eksikliklerinin değerlendirilmesi	82
Tablo 4.21 Gruplar arasında profilaksi ve tedavi oranlarının karşılaştırılması	84
Tablo 4.22 IgA eksikliği hastalarının ilaç kullanımlarının değerlendirilmesi	85
Tablo 4.23 IgA eksikliği ile takipli hastaların ailelerinde bulunan hastalıkların ana kategorilere göre karşılaştırılması.....	86
Tablo 4.24 IgA eksikliği bulunan hastaların ailelerinde bulunan hastalıkların değerlendirilmesi	89

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1 T hücre alt grupları	8
Şekil4.1 IgA eksikliği bulunan hastaların şikayetlerinin oransal karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.2 A: IgA eksikliği bulunan hastaların geçirdiği hastalıkların oransal karşılaştırılması	56
Şekil 4.3 İzole IgA eksikliği bulunan hastaların geçirdiği enfeksiyonların oransal karşılaştırılması.....	60
Şekil 4.4 Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda geçirilen hastalıkların oransal karşılaştırılması	58
Şekil 4.5 IgA eksikliği olan tüm hastalar ile izole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların alerjik hastalık oranlarının değerlendirilmesi	59
Şekil 4.6 İnhalasyon cilt prick testlerinin IgA eksikliği bulunan hastalarda karşılaştırılması	60
Şekil 4.7 IgA eksikliği hastalarının cilt prick testinde tespit edilen allerjenlerinin orantısal değerlendirilmesi	61
Şekil 4.8... Cilt prick testinde izole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların gıda allerjenlerinin oransal değerlendirilmesi	61
Şekil 4.9 IgA eksikliği hastalarının gıda spesifik IgE pozitifliği bulunan hasta sayılarının karşılaştırılması	61
Şekil 4.10 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu otoimmün hastalıkların orantısal karşılaştırılması	62
Şekil 4.11 Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda kardiyak hastalık oranları.....	64
Şekil 4.12 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu cerrahi müdahale açısından orantısal karşılaştırılması	66
Şekil4.13 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların grup değişimlerinin değerlendirilmesi	66
Şekil 4.14 Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların serum IgA seviyelerinin düzelme yaşlarının grafiksel değerlendirilmesi	67
Şekil 4.15 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının izohemaglutinin titrelerinin karşılaştırılması	68
Şekil 4. 16 Yaşa göre izohemaglutinin değerlerinin değişiminin grafiksel değerlendirilmesi	69
Şekil 4.17 Parsiyel ve İzole IgA eksikliği olan hastalarda IgG titrelerinin karşılaştırılması	70
Şekil 4.18 Parsiyel ve İzole IgA eksikliği olan hastalarda IgG titrelerinin karşılaştırılması.....	71
Şekil4.19 IgA eksikliği bulunan hastaların ailelerinde bulunan hastalıkların grafiksel ve oransal değerlendirilmesi	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AD: Atopik Dermatit
ADA: Adenozin deaminaz
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
ANA: Anti Nükleer Antikor
Anti TG: Anti Tiroglobulin
Anti TPO: Anti Mikrozomal Antikor
AntidsDNA: Anti double stranded DNA
ARA: Akut Romatizmal Ateş
ASD: Atriyal Septal Defekt
CD: Yüzey farklılaşma antijenleri
CD40L: CD40 ligand
CMV: Sitomegalovirus
CTL: Sitotoksik T lenfosit
CVID-YDİY: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DEBH: Dikkat Eksiklik Bozukluğu ve Hiperaktivite
DM: Diyabet mellitus
Fc alfa RI: IgA Reseptörü
G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
HSP: Henoch Sjögren Purpurası
IBS: İnflamatuar Barsak Hastalığı
IFN: İnterferon
IgA: İmmünglobulin A
IgE: İmmünglobulin E
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
IgG1: İmmünglobulin G 1
IgG2: İmmünglobulin G 2
IgG3: İmmünglobulin G 3
IgG4: İmmünglobulin G 4
IL: İnterlökin
ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura
KD: kilo Dalton
KÖS: kardiözafagial sfinker
LV: left ventrikül
MBL: mannoz-binding lektin
MHC: Major Histokompabilite
MR: mental retardasyon
MSS: merkezi sinir sistemi
NK: Doğal öldürücü Hücre
OD: otozomal dominant
OR: Otozomal resesif
PDA: patent duktus arteriosus
PFAPA: periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit adenit (periyodik ateş sendromu)
PFO: Patent foramen ovale

PHT: pulmoner hipertansiyon
PLAG: periferik lenfosit alt grupları
PWM: pokeweed mitogen
RAG: recombinase activated gene
SCID-AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik
slgAD: selektif IgA eksikliği
TAP: transport associated protein
TNF: Tümör nekroz faktör
TY: trikuspid darlık
UP darlık üretropelvik darlık
VSD: ventrikuler septal defect
zap: zeta zincir ilişkili protein kinaz



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailede sebebi bilinmeyen ölümlerin, İmmün Yetmezlik öyküsünün ve kronik tekrarlayıcı sistemik enfeksiyonların olması (sepsis, menenjit, selülit, apse, pnömoni, lenfadenit, beklenmeyen organ komplikasyonları, beklenmeyen etkenlere bağlı enfeksiyonlar, aşı sonrası enfeksiyon olması, kronik monoliazis, kronik ishal, ağır semptomların olması) immün yetmezlik araştırmasına bizi yönlendirmelidir (Alkhatir SA.; 2009; Buckley H.R.; 2016). T hücre yetmezliklerinde ciddi viral enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar ve antikor yapım bozukluğu, kompleman sistem bozuklukları, fagositer sistem patolojilerinde kapsüllü bakteri enfeksiyonları, merkezi sinir sisteminde enteroviral enfeksiyonlar görülür. Günümüzde antibiyoterapinin sık kullanımına bağlı, immün yetmezlik bulguları baskılanmaktadır (Bartlett J. G., L. Goldman ve D. Ausiello; 2004).

Erken teşhis hastaların hayat kalitesini artırır, kronik enfeksiyonlara bağlı komplikasyonların oluşmasını ve organ hasarını önler. Primer immün yetmezlikli hasta yönetiminin başarı anahtarı zamanında teşhis ve uygun tedavidir (Stray-pedersen ve ark 2000). Bu yüzden, hastalığın erken tanınmasının önemi büyüktür. Akraba evlilikleri otozomal genetik geçişe sebep olur ve ülkemizde insidansı bilinmemekle birlikte primer immün yetmezliklerin sıklığı fazladır (Tunçbilek E ve Koc I. ; 1994). Günümüzde immün yetmezlik hakkında hekimlerin bilgilerinin artması ile beraberinde gelişen moleküler tetkikler, immün yetmezlik hastalarının daha erken tanı almasını sağlamaktadır (Bartlett J. G., L. Goldman ve D. Ausiello; 2004).

Primer immün yetmezlikler, kalıtsal gen defeklerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinin bozulması ile ortaya çıkar. Primer (kalıtsal) ve sekonder (kazanılmış) immün yetmezlikler olarak iki ana gruba ayrılır. Günümüze kadar 200 den fazla gen defektine bağlı immün yetmezlik tanımlanmıştır. (Buckley H.R.; 2016). Uluslararası İmmün Yetmezlik Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından 2015 yılında yapılan son değerlendirmede Primer İmmün Yetmezlikler 9 grup olarak sınıflandırılmıştır (Picard C ve ark; 2015). Amerikada 21 eyalette SCID için erken tarama programı başlatılmıştır. Topuk kanında TREC miktarı değerlendirilmektedir (Kwan A.ve ark; 2013). Primer immün yetmezlikler grubunda yer alan hastalıkların %50-60'ını humoral sistem bozuklukları oluşturur. Stray-Pedersen, ve arkadaşlarının (Stray-Pedersen ve ark; 2000) yaptığı çalışmada bu oran %50,8 olarak değerlendirilmiş olup Javier ve arkadaşlarının (Javier FC., Moore CM ve Sorensen RU.; 2000) yaptığı çalışmada bu oran %67 olarak değerlendirilmiştir.

Hipogammaglobunemi, İmmünglobulin değerlerinin yaşa göre 2 standart sapmanın altında olmasıdır. İmmünglobulin alt gruplarının türüne ve yaşa göre antikor eksikliklerinin tanısı değişmektedir. Hayatın 3.-6. ayı arasında görülen hipogammaglobunemi fizyolojiktir (Buckley H.R.; 2016). Altıncı aydan sonra devam eden hipogammaglobunemi süt çocuğu hipogammaglobunemi ön tanısı ile takip edilir, 4 yaşına kadar hastaların İmmünglobulin değerlerinin düzelmesi gözlenerek tanı netleştirilir. IgA değerinin yaşa göre 2 SD altında olması, diğer İmmünglobulin değerlerinin yüksek yada normal olması ile 4 yaşından sonra IgA eksikliği tanısı konulur (Lim CK ve ark; 2015; Chapel H, 2012).

IgA eksikliği en sık görülen primer immün yetmezliktir ve insidansı ırklara göre değişmektedir. Yapılan araştırmalarda kan bankası donörlerindeki sıklığı, Kafkaslar'da 1/600 (Jorgensen GH ve ark, 2013), İsveç'te 1/600 (Frankowiack ve ark., 2015), Suudi Arabistan'da 1/143 (Al-Attas RA. ve Rahi AH.; 1998), İspanya'da 1/163 (Rojas-Torres DS ve ark 2014) Çin'de 1/1615 (Feng L. ve ark. 2011) ve 1: 2000 (Lu P ve ark.,2016) olarak görülmüştür.

IgA eksikliği, genellikle asemptomatik olmaktadır. Ardından T ve B lenfosit hastalıkları YDIY ve Di-george gibi hastalıklar ve daha az sıklıkta nötrofil fonksiyon bozuklukları ve kompleman defektleri gelmektedir. IgA eksikliği genellikle hafif semptomları bulunan enfeksiyonların sık geçirilmesine yada iyileşme sürecinin uzamasına sebep olur ve periferik kanda lenfosit alt grupları normaldir. Yaygın değişken immün yetmezlikte ise IgG düşüklüğüne IgA yada IgM düşüklüğü eşlik eder (Rich, Robert R. ve ark. 2013). Hafıza B hücreye dönüşümde hasar mevcuttur (Berglund LJ, Wong SW ve Fulcher DA., 2008). YDIY diğer hipogammaglobunemi nedenlerinin dışlanması ve T, B ve İmmünglobulin değerlerinin takibi ile tanı alır.

Selektif IgA eksikliği, 4 yaşın üstündeki çocukda IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin (0,07g/L) altında olması iken, Parsiyel IgA eksikliği, hastalarda IgA serum düzeyinin yaşa göre 2SD'nin altında olması olarak tanımlanır. Parsiyel IgA eksikliğinin yaşın artması ile birlikte düzelebileceği gösterilmiştir (Plebani A ve ark 1986). Sık hastalanma şikayeti bulunan hastalarda, en sık primer immün yetmezlik olan IgA eksikliği öncelikli olarak değerlendirilmeli, tanı konulan hastaların hayat standartları yükseltilmeli ve komorbid hastalıklar yönüyle hastalar düzenli takip edilmeli ve genetik geçiş hakkında bilgilendirme

yapılarak daha erken tanı konulması sağlanmalıdır. Bu amaçla Çocuk İmmünoloji ve Alerji Anabilim dalında 2006-2016 yılları arasında İmmünglobulin A düşüklüğü ile takip ettiğimiz hastalarımızın dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızın amacı, Parsiyel IgA eksikliği ve İzole IgA eksikliği gruplandırması ile IgA düzeylerinin hastalığın klinik yansıması ile ilişkisini, komorbid hastalıklarla ilişkisini karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 İMMÜN SİSTEMİ

İmmün sistem, dış etkenlerden vücudumuzu hücreler ve hücrel moleküller aracılığıyla iletişim kurarak konağa ait olan ve olmayanı ayırt edebilme yeteneği ile koruyandır. İmmün sistem öncelikle özgün olmayan doğal immün yanıtı daha sonra, etkene yönelik edinsel (özgün) immün yanıtı oluşturur (Abbas AK., 2007).

Yenidoğan döneminde lenfosit hakimiyeti mevcuttur, T hücre-B hücre sayısı yüksektir. NK hücre sayısı normaldir. T hücre defektleri yenidoğan döneminde lenfopeni ile tanınır. CD4/CD8: 3,5-4 dür. CD45RA (naive) yüksektir. 2 yaşında CD45RA (naiv) ve CD45RO (hafıza) eşitlenir. Lenfoid doku gelişimleri 1 yaşında tamamlanır (Buckley R.H ve ark., 2016).

IgM geçişinin trasplasental olmaması ve C3b miktarının düşüklüğü nedeniyle yetersiz opsonizasyona bağlı azalan fagositoz nedeniyle yenidoğan döneminde gram negatif enfeksiyona yatkınlık olur. Yenidoğanın immün sistemi doğum sonrası karşılaştığı flora nedeniyle uyarılır ve B hücrelerden düşük miktarlarda IgM sentezlemeye başlar ve 6. günde IgM en yüksek seviyesine ulaşır, 1 yaşında normal seviyesine ulaşır. IgA sentezi ilk olarak 13. günde, IgG sentezi 6.-7. ayda başlar ve IgG-IgA sentezi 7.8 yaşda normal değerlerine ulaşır. Plasental geçen IgG'ler viral ve gram pozitif etkenlere karşı savunma yapar, fakat, prematürlerde traplasental geçen IgG miktarı azdır, yenidoğanda yeterli savunma yapılamaz. IgG miktarı yenidoğanda anne ile aynı miktarda yada daha fazla miktarda olur. 3.ve 4.aylar arasında IgG en düşük seviyesinde olur. IgG1-IgG4 en hızlı üretilenlerdir. IgG3 10 yaşında ve IgG2 12 yaşında normal değerlerine ulaşır. İki yaşından önce polisakkarid aşılara karşı çocuklar yanıt oluşmaz. Konjuge edilerek protein ile taşınan antijenlere karşı çocuğun immün yanıtı oluşturabilir (Buckley R.H ve ark., 2016).

2.1.1 Doğal İmmün Sistem

Doğal immünite ile öncelikle fizyolojik olarak deri ve muköz membran engeli ile burada üretilen defensin, lizozim gibi antimikrobiyal salgıların bulunması ve ortamın PH ve ısı ile ilk savunma yapar. Mukus ve siliyalarda doğal savunmanın elemanlarıdır. Gram

pozitif mikroplar intestinal hücrelerde TLR (tool like reseptör) uyarısı sonrasında REG3 γ proteini (regenerating islet-derived protein 3 gamma) proteini salgılayarak mukozal immünitede görev alır ve bakterinin enterosite adezyonunu önler (Pott, Johanna, and Mathias Hornef., 2012; Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M., 2006; Rich, Robert R. ve ark. 2013).

Fetal karaciğerde üretilerek timusa uğramayan mukoza ve peritona yerleşen B1 hücreleri, sunum yapılmadan doğrudan uyarı ile IgM ve IgA üretirler. İlk savunma engeli aşılsa NK, fagositik hücreler, kompleman proteinleri harekete geçer. Makrofaj ve nötrofiller fagositoz, mast hücreleri heparin ve histamin üretimi, NK hücreleri sitotoksosite yapar. Doğal immünitede PAMP (patojen ilişkili moleküler desen) olarak isimlendirilen RNA, DNA, LPS, Lipoteikoik asit ve mannoz gibi ortak olan bir dizi moleküler yapılar, toll benzeri reseptörler (TLR), N-formil metionil reseptörleri ve mannoz reseptörleri ile tanınır. Doğal immünite engelini aşan mikroorganizmalar APC (antijen sunan hücreler) ile fagosite edilerek peptid yapı MHC class 2 aracılığı ile Th hücrelere sunularak edinsel immüniteye etken tanıtılmış olur. Hücresel Th1 yada Th2 immünite yollarından biri aktive olur. Doğal immün sistem 6 saatte yanıt oluşturur (Şekerel B.E., 2016; Özbal Y., 1994; Rich, Robert R. ve ark. 2013).

2.1.2 Edinsel (Özgün) İmmün Sistem

Hücre içi etkenlerle oluşan uyarıda; Th1 tipi hücresel immünite (CD8+hücre) yanıtı MHC-1 sunumu ile oluşturulur. Hücre dışı etkenler MHC-2 ile sunularak CD4+ hücresel immünite yolu ile B hücre yolu aktive olur (Abbas, 2011).

APC hücreler vücutta tarama yaparak, bulduğu antijenin yabancı determinantını parçalar ve lenf nodları yada dalağa getirerek peptidini Th hücrelere sunarak edinsel immüniteyi aktive eder. MHC-2 ile TCR arasında birincil uyarı olduktan sonra klonal çoğalma için ikincil uyarı gereklidir.(Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M, 2006). CD28-B7-1 ve B7-2 ikincil sinyal oluşumunu sağlar. APC hücresinde ICAM-1 (CD54) ve T hücresinde LFA-1 adezyonu oluşur. APC de LFA-3 (CD58) ve T hücrede CD2 birleşir. IL-2 reseptör parçaları IL-2 R α (CD25), IL-2R β /15 R β (CD122), IL-2 γ c (CD132) ile JAK-STAT sinyal yolu aktive olur (Behrman R, Kliegman R ve Jenson H., 2004).

Bcl-2 ve Bcl-XL gibi antiapoptotik transkripsiyon proteinleri üretilir, enfeksiyon ekartasyonu boyunca T hücrenin yaşaması sağlanmış olur. Edinsel immünite yanıtı 4. günde başlar, 7. günde en etkili seviyeye ulaşır. Reseptör çeşitliliği nedeniyle (VDJ rekombinasyonu ile oluşan TCR türleri) çok sayıda determinantı tanıyabilmektedirler ve etkene yönelik savunma yapabilmektedirler. B ve T hücrelerin ortak noktası TCR ve İmmünglobulinlerin (BCR) yapımı sırasında oluşan VDJ rekombinasyonu ile oluşan reseptör çeşitliliğidir. CD4+ (yardımcı) T hücreleri ve CD8+ (sitotoksik) T hücreleri matür T lenfositlerin ana alt gruplarını oluştururlar (Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M., 2006; Şekerel B.E., 2016; Rich, Robert R. ve ark. 2013).

IL-2 ile otokrin etki oluşarak klonlanma sağlanmış olur. T helper yardımıyla T hücrelerin sitokin üretimi oluşur, diğer yardımcı immün sistem hücrelerin olay yerine ulaşımı sağlanmış olur ve hücrel yıkımda NK hücreleri, makrofaj, bazofil, eosinofil hücreleri yer alır. Hümorale immünitede antikor üretimi yapılır. Antikorlar ile opsonizasyon, nötralizasyon, kompleman aktivasyonu yapılır. Th 2 yolağında son olarak B hücreler uyarılır ve plazma hücrelerine dönüşü sağlanır (CD40-CD40L). Plazma hücreleri, etkene özgü İmmünglobulinler salgılar. Edinsel immün cevapta, mikroorganizmaya İmmünglobulinler bağlanarak blokaj yapılır ve fagositoz uyarılır. CD4+ hücreler tarafından fagositlerin fagositozu daha da kuvvetlendirilir. CD8+ hücreler doğrudan olarak hücreyi lizise uğratar (Wassermann S.I ve Goldman L, 2007; Rich, Robert R. ve ark. 2013).

Regulatuvar T hücreler ile immün sistem aktivasyonu dengede tutulur. Etken yok edildikten sonra, enfeksiyona katılan hücreler apoptozise uğrar. Bir kısım B ve T hücreleri kemik iliğine göç ederek hafıza oluştururlar ve ikinci kez aynı etkenle karşılaşılınca hızlı immün yanıt oluşturabilirler (Abbas AK., 2007).

2.1.2.1 T Lenfositler

T hücreleri fetal dönemde karaciğerde üretilerek timusa göç etmektedir. Timusta double negatif olan T hücrelerinin TCR-CD3 ve CD4-CD8 oluşumu timus medullasında yapılır. Timus korteksinde yer alan immatür T lenfoblastlar intranükleer TdT enzimi içerirler. CD34+, CD45RA+ $\delta\gamma$ zincirinden başlayan gen düzenlenmesini β ve daha sonra α zincir düzenlenmesi izler. CD3 ekspresyonu β zincir düzenlenmesi ile başlar, kortikal timositler olarak isimlendirilir ve CD45RO+, bcl-2 dir. α ve β bölgesi birleşir ve CD3 $\gamma\delta\epsilon\zeta$

reseptörü tamamlanır. ITAM CD3' e bağlanır. THRA β yüzeyde eksprese olmasıyla birlikte CD2, CD7, CD5 ile birlikte CD4 ve CD8 antijenleri de yüzeyde belirir. TCR oluşumunda VDJ gen rekombinasyonu yapılmakta olup, öncelikle medullaya geçerken T hücresinde CD4+ ve CD8+ double + hücreler oluşur (Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J, 2001; Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M, 2006; ; Buckley H.R.; 2016).

).

Timik epitel hücreleri self proteinlerin sunumunu yapar. Çift pozitif olan timositler self antijenlere afinitelerine göre seleksiyona uğrarlar. Timus dendritik hücrelerinin sunumu ile bağlantı kuran T hücreleri, MHC bağlantısı kurduğu MHC yönüne doğru gelişir ve CD4 veya CD8'den birinin ekspresyonu artarken, diğerinin ekspresyonu azalır (Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M, 2006). Timositlerde CD45RO yeniden CD45RA şekline döner. CD1a kaybolur, bcl-2 ekspresyonu başlar ve CD4 ve CD8 antijenlerinden sadece birini eksprese eder. Güçlü MHC bağlantısı kuran T hücresi apoptozise gider. CD4+ ve CD8 + olan hücre güçlü çift bağ kurarsa regülatur T hücresi olur (Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J, 2005). Timustan periferde dağılırlar. Naiv Th olan T hücresi; dalakta beyaz pulpada periarteriyolar lenfoid kılıfa ve lenf nodunda parakorteks alanına yerleşir (Abbas AK., 2011; Buckley H.R.; 2016).

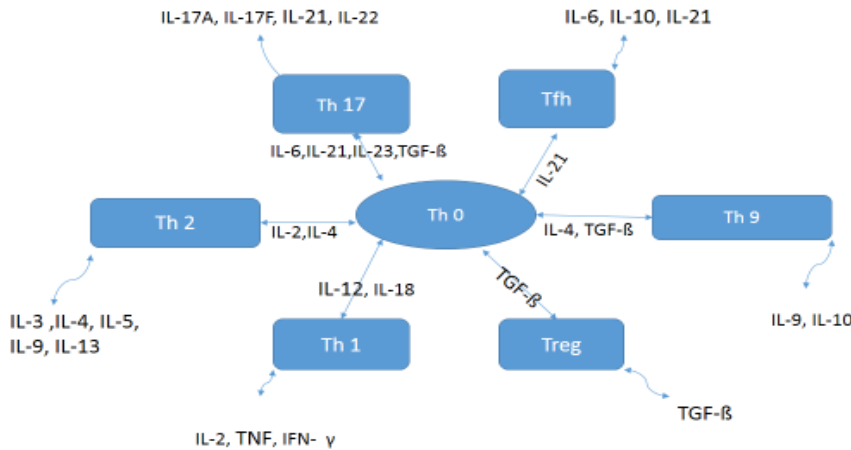
CD4+ T hücreleri ürettikleri sitokinlere göre isimlendirilirler. Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, Treg, Tfh..., farklı dokularda farklı tip görevlerde bulunurlar. Th1 tarafından üretilen INF- γ , Th2 hücrelerinin çoğalmasını ve TH17 hücrelerinin farklılaşmasını inhibe eder. Th2 hücresinden üretilen IL-10 Th1 hücresinden INF- γ üretilmesini engeller (Rich, Robert R. ve ark. 2013).

Tablo 2.1 T helper alt grupları ve salgıladıkları sitokinler (Abbas 2007).

T HÜCRESi	YAPTIĞI SİTOKİNLER
Th1	IL-2, IFN- γ
Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-21
Th17	IL-17, IL-6, TGF- β , IL-21, IL-22

TREC: T hücre reseptör kesik halkaları D β ve J β n bölgelerinden oluşan halkasal, protein kodlamayan DNA parçalarıdır. PCR ile taranarak ağır kombine immün yetmezlik değerlendirilmesi yapılır. Timustan göç eden T hücre durumunu yansıtır. (Wilson BC, Nizet V., Maldonado YA., Klein JO. ve Remington JS., 2017).

CD8 T hücreler: Sitotoksik T lenfositler timustan çıktıklarında tam olgun değildir. Antijeni tanıyan tam fonksiyonel TCR'leri vardır. İki uyarı yoluyla fonksiyonel efektör T sitotoksik hücreye dönüşürler. CTL hücreleri antijene yanıt olarak fonksiyonel sitotoksik T lenfositlerine farklılaşır. İlk olarak; pre-CD8+ hücrelerin MHC-I eksprese eden hücreler tarafından sunulan antijeni tanımaları gerekir ve ikinci olarak sitokinlerle uyarılmaları gerekir. IL-2, interferon-gama ve diğerleri CD4+ yardımcı T hücreleri tarafından sınıf II MHC eksprese eden antijen sunan hücrelerle etkileşimleri sonucu üretilirler. Bu iki sinyalin sonucunda pre-CTL aynı antijeni taşıyan hedef hücreleri öldüren aktif CTL'ye dönüşür (Abbas ve ark 2007).



Şekil 2.1 T helper hücre alt grupları

Sitokinler

Protein yapıda olan immün düzenleyicilerdir. Farklı hücrelerden (endotel, monosit, makrofaj, lenfosit fibroblast...) sentezlenip parakrin ve otokrin etki yaparlar. Diğer sitokinlerin sentezi ve etkisi üzerine etkileri vardır. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar olarak gruplandırılır. γ zinciri IL-2, 4, 7, 9, 15, 21 ortak gama zinciridir (Abbas AK., 2007;. Şekerel B.E; Özbal Y., 1994).

Kemokinler

Proinflamatuar sitokinlere benzeyen lökosit göçünü sağlayan protein yapılardır. 4 gruptur. CC, CXC, CX3X, XC- δ . Kendilerine ait reseptörleri bulunur (Özbal Y., 1994).

Doğal Antikorlar

Antijenik uyarı öncesinde var olan, üretilmeleri için antijen maruziyeti gerekliliği bulunmayan ve normalde epitelyal bariyeri geçebilen mikroplara karşı varolan bir savunma mekanizmasını oluşturan antikorlardır (Abbas, 2007). Proteinler yerine lipid ve karbonhidratlar için özelleşmişlerdir (timüs bağımsız antijenler) (Abbas, 2011). Mukoza altında bulunan B1 hücrelerinin ürettiği çevrede sık rastlanan bakterilere özgü IgM ve IgA antikorları ve izohemaglutininler (IgM) doğal antikorlarımızdır. İzotip dönüşümü ve afinite olgunlaşması nispeten daha azdır (Abbas, 2007).

2.1.2.2 B Lenfositler

Antikor üretme yeteneğine sahip, hümmoral bağışıklıktan sorumlu immün sistem hücreleridir. Dolaşımdaki lenfositlerin %5-15'ini oluştururlar. Normal yaşam süreleri 4-8 hafta arasında değişir. Yüzey moleküllerine göre iki farklı fonksiyon gösterirler (Abbas AK. ve ark 2007; Şekerel B.E., 2016).

1: İmmünglobulin eksprese ederler, antikorlar membran bağlı formda yada salgı formundadır.

2: T yardımcı hücrelere peptid antijen sunumu yaparlar. (APC)

Membrana bağlı formda üretilen İmmünglobulinler, B hücre reseptörü olarak görev alır. Membrana bağlı İmmünglobulinler B hücrenin yaşam sinyallerini almasını sağlayarak apoptozise gidişi engeller (Şekerel B.E., 2016). Antijenlerin spesifik olarak bu yüzey reseptörlerine bağlanması naiv B hücrelerinin klonal çoğalmalarını ve antikör salgılayan efektör hücrelere dönüşmelerini başlatır. (Abbas ve ark 2007).

B hücreler; myeloid hücrelerin salgıladığı BAFF (B hücre aktive eden faktör) ve APRİL molekülleri ile, B hücre yüzeylerinde bulunan TACI, BCMA, APRIL, BAFF ve BHR reseptörlerini uyararak B hücrelerinin matürasyon ve farklılaşmasını uyarır(Hammarström, L. E. N. N. A. R. T., & Smith, C. E., 2007, Rich, Robert R. ve ark. 2013).

Uyarılmamış B lenfositlerin yüzeyinde monomerik IgM ve IgD antikörleri, MHC-2 molekülleri, EBV reseptörü, C3B (CR1,CD35), C3d (CR2,CD21) kompleman reseptörleri, Fc reseptörleri, CD19, CD20, CD22 ve mitojen reseptörler bulunur. Yüzey ekspresyonlarına göre B hücrelerin matürasyon değerlendirmesi yapılabilir. Hücre farklılaşmasının farklı safhalarında spesifik olarak eksprese edilen yüzey molekülleri bulunur (Tokgöz G, 1997; Abbas AK., 2007;. Şekerel B.E; Özbal Y., 1994).

pro-B: CD 22, CD 34 (Ağır zincirin V-D-J düzenlenmesi yapılır.)

pre-B-1: CD 10, CD 19, CD 22, CD 34 (Ağır zincirde düzenlenmiş V-D-J bulunur.)

pre-B-2: CD 10, CD 19, CD 20, CD 22 (Hafif zincirin V-J düzenlenmesi yapılır, intrasellüler μ zincir üretilir.)

İmmatüre B: CD 10, CD 19, CD 20, CD 22, IgM (yüzey IgM ekspresyonu, hafif zincirin V-J düzenlenmesi yapılır.)

Matür B: CD 19, CD 20, CD 22, IgM, IgD (IgM ve IgD yüzey ekspresyonları ve hafif zincirin V-J düzenlenmesi yapılır.) (Şekerel B.E. 2016)

B hücrelerin gelişimi 3 evredir. Olgunlaşma dönemi kemik iliğinde geçer ve bu dönemde antijenle karşılaşma yoktur. Olgunlaşma döneminde; İmmünglobulin genlerinin

düzenlenmesi ve ekspresyonu, immatür B hücrelerin proliferasyonu ve matür B lenfositler oluşumu için repertuar seçilir (Şekerel B.E; Buckley HB., 2016).

B lenfositlerin olgunlaşması temel olarak kemik iliğinde gerçekleşir (Abbas, 2007). Aktivasyon ve farklılaşma sekonder lenfoid organlarda, antijene bağlı olarak gerçekleşir. Kemik iliğinde pluripotent kök hücreler IL-7 ile çoğalarak pro-B lenfositlere dönüşürler. Pro-B hücrede ağır zincir gen düzenlenmesi gerçekleşir, pre-B hücreye dönüşür ve pre-B hücrelerde μ zinciri yapılır. Bazı μ ağır zincirleri, vekil hafif zincir polipeptidleri (surrogate hafif zincir) adı verilen proteinle birleşir. Çoğu μ ağır zincirleri sitoplazmada kalır. (Abbas AK., 2007; Şekerel B.E; Buckley HB., 2016). Bu molekül λ ve κ hafif zinciri ile homologdur. μ ve vekil hafif zincir kompleksi pre B reseptörü olarak adlandırılır. Ig α ve Ig β ile birleşen pre B reseptörü hücre içi sinyal oluşturarak B hücresinin apoptozis olmasını engeller. Pre-B hücre sinyali başarılı olanlar immatür B lenfositlere dönüşürler. İmmatür B hücresinde hafif zincir eksprese edilir. Hafif ve ağır zincir biraraya getirilerek IgM oluşur ve yüzeye eksprese edilir. Fonksiyonel IgM molekülü eksprese eden immatür B hücrelere self moleküller tanıtılır, yüksek afinite ile bağlanan B lenfositler apoptozis ile yok edilir. Bu olaya self tolerans denir. Düşük afiniteyle bağlanan immatür hücreler izotip dönüşümü ile IgD molekülünü eksprese ederler (Abbas ve ark 2000; Şekerel B.E; Buckley HB., 2016). IgM ve IgD moleküllerinin birlikte ekspresyonu ile matür B hücresi oluşur ve hücreler fonksiyonel yetenek kazanır. Sekonder lenf nodlarına göç eden B lenfositler lenf nodüllerinde, kortekste primer ve sekonder folliküllerde, dalakta beyaz pulpada lokalize olurlar (Roitt, V., Brostoff, J ve Male, D.2001).

Sekonder lenfoid organlara göç eden B lenfositler; antijenle karşılaşmaları ile birlikte aktivasyonları ve farklılaşmaları gerçekleşir ve uyarılmış B lenfosit veya kısa ömürlü plazma hücresine dönüşürler. Uyarılmış B lenfositleri sekonder foliküldeki germinal merkeze göç ederek çoğalırlar ve sentroblast adını alırlar. Bu hücrelerin çoğalma ve apoptoz yetenekleri vardır. V gen segmentlerinde somatik mutasyonlar gerçekleşir. Ig çeşitliliğinin artmasının dışında folliküler dendritik hücreler tarafından sunulan antijenlere olan afinite artar, bu hücrelere sentrosit adı verilir. Antijenlere yüksek afinite ile bağlanan reseptörleri taşıyan bu sentrositler, antijenle karşılaştıklarında uzun ömürlü plazma hücresi ve bellek hücresine farklılaşırlar. Plazma hücreleri antijene spesifik

antikorlar eksprese ederek antijenlerin eliminasyonunu gerçekleştirirler (Abbas 2000; Şekerel B.E; Buckley HB., 2016).).

B lenfosit maturasyonunun (olgunlaşma) temel olayları; Ig düzenlemesi ve eksprese edilmesidir (Abbas AK., 2007).

İmmatür B aşamasında antikor gen reseptörlerinde somatik mutasyon gerçekleşir. B hücre reseptörü (membran Ig, mlg) IgM için μ ağır zinciri ile λ hafif zinciri birleşir. Ig α , Ig β ve ITAM eklenir. Immature B hücresi self hücreleri tanır ve kemik iliğinden dalağa giderek matür B yapısını kazanır. Tüm lenfoid organlara dağılarak foliküler B hücre adını alır (Şekerel B.E, 2016).

B1: IgM +, CD5+ (ly-1); fetal hayatta karaciğerde üretilir. Mukoza ve peritona göç ederek yerleşir. Reseptör gen çeşitliliği azdır. Hızlı antikor üretirler. Polisakkarid ve lipidleri tanıyarak IgM tipi antikor üretirler (doğal antikor). Mukoza lamina propria da IgA sentezleyen hücreler B1 tipidir (Şekerel B.E. 2016).

B2: IgM+; kemik iliğinde gelişir ve dalakta farklılaşırlar. Dalakta marjinal sinuse yerleşenlerin İmmünglobulin çeşitliliği kısıtlıdır. Doğal antikorlar sentezler, polisakkarid antijenlere hızlı cevap verirler. Kan yoluyla gelen mikroorganizmaya karşı hızlı IgM üreten plazma hücresine döner. Dolaşıma geçen B hücreleri foliküler B2 hücreleri olarak isimlendirilir ve antijenlere yüksek afiniteleri vardır (Şekerel B.E. 2016).

2.1.2.2.1 B Hücrelerin Hümorale İmmün Sistemde Görevleri

Foliküler B hücreler antijen tanıyabilmek için dalak, lenf nodları ve mukozal lenf dokuları arasına yerleşirler. B hücre reseptör kompleksi BHR, Ig α (CD 79a) ve Ig β 'den (CD79b) oluşur. B hücre aktivasyonu için BHR uyarısına eşlik eden ikincil sinyal oluşturacak eş uyarılar gerekir. İkincil sinyal reseptörleri CD19-CD21(CR2)-CD81dir. CR2 reseptörüne patojen üzerinde ki C3d bağlanarak B hücresinin sinyal gücünü artırır (Şekerel B.E. 2016; Abbas AK, 2007).

B hücrelerin B1 ve marjinal türleri; bütün yapıda bulunan, lipid, protein, polisakkarid içeren <70 kD ağırlıklı antijenleri tanırlar ve peptid yapıda antijenleri APC görevi üstlenerek T hücelere sunabilmek için göç ederler (Şekerel B.E. 2016).

İki tür B hücre yanıtı mevcuttur.

1: T hücre bağımsız B hücre yanıtı; kemik iliğinde, dalak, mukoza ve periton boşluğunda polisakkarid ve lipid yapıda çok tekrarlı ortak epitoplulara büyük antijenler, B hücrelerin BHR'lerinin çapraz bağlanmasını sağlayarak IgG2 ve IgM gibi izotip dönüşümü kısıtlı, düşük afiniteli antikorların oluşumunu sağlar (Abbas, 2011). Timustan bağımsız antijenler ile uyarı olur. Mukozal epitel hücreler ve dendritik hücrelerden üretilen BAFF, APRIL, TGF- β ile IgA üretimi oluşur. B1 ve marjinal B hücreler tarafından gerçekleştirilir. B hücre yüzeyindeki TLR uyarısı Ig yapımını hızlandırır. (Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J, 2001; Abbas AK., 2007).

2: T hücre bağımlı B hücre yanıtı; B hücreleri TLR ile ortak epitopu olmayan antijenleri (timus bağımlı antijenler) tanıdıktan sonra aktive olurlar. B hücreleri aktive olduklarında B7 ve MHC reseptörlerinin yapımı artar. T hücreden gelen sitokin uyarıları için gerekli reseptörlerin yapımını artırır. CCR7 uyarısıyla T hücrelerin olduğu alanlara göç ederler (Abbas AK., 2007).

Dendritik hücreler antijeni tanıyarak lenf noduna göç ederler ve kemokinler sayesinde medulla folikül sınırında Th ve B hücre karşılaşır, Th hücelere sunum yaparlar (Abbas, 2011). Aktive T hücresi kemokin reseptörleri, CD28 ve CD40L ekspres eder. Folikül B hücresi MHC-2, CD40 sentezler. Foliküler B hücelere sunum yapar. B hücrelerin ekstrasfoliküler odakta somatik mutasyona girerek kısa ömürlü plazmablasta dönüşenleri dolaşıma geçerek antikor sentezler. Uyarı ile bazı T hücelere, foliküller B hücelere ve Th hücelere yardımı giderler. Foliküler T hüceleri adımı alırlar. B hücrelerini uyararak B hücelerin klonal çoğalmasını sağlarlar. İzotip dönüşümünü somatik mutasyon ile hızlandırır, antijene afinitesi en yüksek antijen spesifik B hücelerin oluşumunu sağlayarak germinal merkezlerin oluşumunu sağlarlar.

Kandaki polisakkarid antijenler marjinal zondaki makrofajlar tarafından, kanda bulunan non-self antijenler plazmositoid dendritik hücreler ile tanınarak dalak marjinal B lenfositlerine ulaştırılır (Abbas AK,2007).

Büyük yapılı mikroorganizmaların determinantları, Ig-Ag kompleksleri lenf nodunda bulunan makrofajlarca tanınarak (Ig-Ag kompleksleri aynı zamanda marjinal B hücreler ve dendritik hücreler yüzeyindeki CR2 ile tanınarak) foliküller B hücrelere ulaştırılır.

Germinal merkezlerin karanlık alanında afinite matürasyonu antijene daha yüksek afinite gösteren antikorların üretilmesi için yapılır. CD40-CD40L bağlantısı ile aktivasyonla indüklenen deaminaz (AID) enzimi B hücrede artar. Bu enzim ile sitozin yerine urasil yerleştirilir, UNG enzimi ile U kaldırılır, abazik alanlar oluşur ve endonükleazlar tarafından abazik alanlar çıkarılır. Sonuçta çift sarmallı kırık DNA kırıkları oluşur. Bu lenfositlere sentroblast denilir. Germinal merkezde aydınlık alanda B hücre ağır zincir izotip değişimi yapılır. Somatik mutasyon yapıldıktan sonra DNA tamir mekanizması ile DNA'lar biraraya getirilir. Yüksek afinitesi olan Ig üreten B hücreleri seçilir ve foliküler dendritik hücreler ve foliküler Th tarafından yaşama sinyalleri alırlar. B hücresinde BCL-2 antiapoptotik proteinleri üretilir, FAS lIgAndı için inhibitör üretilir. Sentrosit hücresi adını alır. Foliküler T hücreler ve antijen yardımıyla seçime uğrarlar. Plazma hücresine dönüşürler. Erken fazda oluşan plazma hücreleri kısa ömürlü, geç dönemde oluşan plazma hücreleri uzun ömürlü hafıza hücresi olup kemik iliğine göç eder, bazıları germinal merkeze yerleşir. (Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J, 2001; Abbas AK, 2007).

MALT'da (mukoza ilişkili lenfoid doku) üretilen İmmünglobulinler mukoza epitel hücrelerini transsitoz ile geçerek lümene ulaşır ve mikroorganizmalar ve toksinleri nötralize eder, opsonizasyon yaparak Fc kısmıyla fagositer hücreleri aktive ederek fagositozu sağlar. Ig-Ag ile kompleman sistemini aktive ederek lizis, inflamasyon, fagositoz oluşturur (Abbas, 2007). Fc parçasının genetik polimorfizmi ve glikolizasyonu ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar fonksiyonlar belirleniyor (Basta M ve Branch DR., 2014).

ADCC (antikor bağımlı sitotoksosite): mikroorganizmaya bağlanan Ig'nin Fc bölümü, NK'nın FcγR3A reseptörü ile tanınarak NK tarafından sitotoksitite ile yok edilir (Rich, Robert R. ve ark. 2013).

Hümmoral İmmünitenin İnhibasyonu (Rich, Robert R. ve ark. 2013)

1: B hücre yüzeyindeki Fcγ inhibitör reseptörüne Ig-Ag kompleksi bağlanınca

2: B hücre yüzeyindeki FcγR2B inhibitör reseptörüne IgG bağlanınca

(reseptör intramembran kısmında yer alan ITIM proteini aktive olur.)

3: T hücrenin CD2 reseptörüne IgG bağlanınca

(T hücre uyarısı azalır.)

4: B hücre yüzeyindeki CD22'nin sialik asit bağlama lektin aktivitesi olunca

(Ig bağlandığında)

2.1.2.2.1 B Hücrelerin Alerjide Fonksiyonları

Dermiste dendritik hücre Th2 yolunu aktive eder, CD40-CD40L (Nk-FB), IL-13, IL-4 ile B hücre aktive olur. STAT-6 yoluyla IgE üretilir ve foliküllerde germinal merkez oluşur. Foliküler Th hücreleri TGF-β, IL-2, IL-4, IL-21 üreterek B hücrelere yardım eder. IL-21 germinal merkez oluşumunun en önemlisidir. IL-21 B hücrelerin Ig salgılayan hücrelere dönmesini sağlayan en önemli uyarandır (Borte S. ve ark., 2009). Eosinofiller ortama gelir. FcεR1 mast, bazofil ve dendritik hücre yüzeyinde bulunur. FcεR2 B hücre yüzeyinde bulunur ve IgE ile reseptöre sabitlenir. IgE salınımının devamını sağlar. Allerjene özgü IgG doğal immün sistem hücrelerini uyararak Th2 yanıtını artırır (Abbas AK, 2007).

2.2 İMMÜNGLOBİNLER

İmmünglobulinler humoral immünitede yer alan önemli savunma elemanlarıdır. B hücrelerinin yüzeyine bağlı olarak veya vücut sıvılarında serbest halde bulunabilirler. Çoğunlukla plazmada olmak üzere dokular ve hücreler arası sıvılarda bulunurlar. Serumda

bulunan proteinlerin %20-25'ini oluştururlar (Özbal Y., 1994). İmmünglobulin ler, simetrik özellik gösteren multidimetrik molekülüdür. İki eşit hafif zincir (22-24kD-210 aa.) ve iki eşit ağır zincir (50-70kD 420 aa.) dört polipeptid zincirden oluşurlar. Hafif ve ağır zincirler birbirine disülfid bağlarla bağlanırlar, 100-110 aminoasitten oluşan bölgeler bağımsız olarak katlanarak İmmünglobulin domainlerini (kangaları) oluştururlar. N-terminalindeki domainler değişken (V) bölgeleri oluştururken, C terminalindeki kangallar sabit (C) bölgeleri oluşturur. Hafif zincirde bir V ve bir C kangalı bulunurken, ağır zincirde bir V, üç C kangalı bulunur. IgE ve IgM beş kangaldan oluşur (+CH4). Eğer İmmünglobulin membrana oturuyorsa, membrana bağlanan 40 aminoasitlik ek bölge içerir. İki ağır zincir birbirine (Id) idiyotipik determinant denilen 15 aminoasitlik çengel ile bağlanır. Bu bölge prolin ve sistein aminoasitleri nedeniyle Y şeklini alır. Antijen bağlanınca açı değişir ve Fc nin biyoelektiriği değişir, böylece uyarı iletilir. İmmünglobulin lere oligosakkaridler %3-12 oranında bağlanır. Galaktoz ile sonlanan ucuna NAMA (N-asetil müranik asit) bağlanır. İmmünglobulinin variable bölgesi 10 aa. rezidusu uzunluğunda kısa segmentler içerir. Bu segmentler üç ayrı hipervariable CDR (complementary determinant region) ve dört ayrı FR (framework region) çatı bölümü içerir. Amino ucundan itibaren CDR1-CDR2-CDR3 şeklinde sıralanırlar. β zincirle 3 boyutlu kıvrılırlar. CDR bölgeleri FR yüksek derecede korunmuş dört bölge ile birbirinden ayrılır. FR segmentleri V segmentlerinin Ig domaini şeklinde katlanmasını sağlar. (Hannet ve ark., 1992, Özbal Y., 1994)

VL ve VH bölgeleri değişkenlik gösteren 3 hipervariable bölgesi ile antijenin 3 boyutlu yapısına komplementar yüzey oluşturmak üzere biraraya gelmiştir. Bu yüzden bu bölgelere tamamlayıcı tanıma bölgeleri (CDR) denir. Değişen bölüm antijen bağlanan bölgedir (Özbal Y., 1994).

Ig Id (İdiyotipik determinant) bölgesinden iki bölgeye ayrılır. Variable bölgesinin bulunduğu tarafına Fab (fragment of antigen binding) denir, Fc(fragment of crystalization) bölgesi sabit bölümdür (Özbal Y., 1994).

Variable bölge dışında sabit bölge bulunur (Constant region). Aminoasit kangallarının bağ oluşturması ile ayrılırlar. Her bölge ayrı görevler için özelleştirilmiştir. CH1, CH2, CH3 bölgeleri bulunur (Özbal Y., 1994).

Tablo 2.2. İmmünglobulin ağır zincirdeki sabit bölgenin fonksiyonları (Özbal Y., 1994).

Ağır zincir parçaları	Bağlantı kurdukları moleküller	Aktive ettikleri hücreler
CH1	C4b	
CH2 (klasik yol)	C1q ,Fc	Nötrofil, killer
CH3	Fc	Makrofaj, Nötrofil, killer

Ig ağır zinciri 14.kromozomda, hafif zincir 22. ve 2. kromozomda yer alır. Hafif zincir λ beş çeşittir. Hafif zincir κ tek tiptir. İnsandaki İmmünglobulinlerin %60'ında κ ve % 40'da λ hafif zinciri bulunur. κ/λ içeren hücre oranı B hücre proliferasyonunun belirleyicisidir (Abbas ve ark 2004).

Variable uçların herhangi bir antijene karşı yüksek spesifitede cevap oluşturması için farklı Ig antijen reseptörleri eksprese etmesi gerekmektedir. Ig genlerinin organizasyonu ve ekspresyonu farklılık gösterir. IgH genleri 14.kromozomda Ig κ 2.kromozomda Ig λ genleri 22. kromozom üzerinde lokalize olmuştur (Abbas AK. ve ark 2007).

Ig κ , Ig λ hafif zincir lokusları V (variable), J (joining), C (constant) gen segmentlerini içerirken, ağır zincir lokusu bu gen segmentlerine ek olarak D (diversity) gen segmentini de içerir (Abbas AK. ve ark 2007). Her zincirin spesifik segmentlerini kodlayan gen segmentleri ardışık olarak tekrar eden çoklu kopyalardan oluşur (Van dongen vd 2003). V gen segmenti gen lokuslarının 5' ucunda yer alır. Ağır zincir lokusunda 46-52'si fonksiyonel olmak üzere 76-82 VH gen segmenti bulunurken, lambda hafif zincir lokusunda 30-33'ü fonksiyonel olmak üzere 73-74 V λ gen segmenti bulunur. V gen segmentleri, sekans homolojilerine bağlı olarak ağır zincir lokusunda yedi alt gruba ayrılırken, lambda hafif zincir lokusunda 11 alt gruba ayrılırlar (Van dongen 2003). V gen segmentleri arasında farklı uzunluklarda, kodlanamayan DNA parçaları bulunur. V gen segmentlerinin 5'ucundaki ekzonlar 20-30 aminoasitlik sinyal peptidlerini kodlar. Bu peptidler yeni sentezlenen polipeptidlerin ribozomlardan ER'ye taşınmasında görev alır (Van dongen, ve ark, 2003)

C gen segmentleri gen lokuslarının 3' ucunda yer alır. Kappa hafif zincir lokusunda bir, lambda hafif zincir lokusunda dört ve ağır zincir lokusunda dokuz C gen segmenti bulunur. Her biri farklı zincir izotip ve alt izotiplerini kodlarlar. Kappa ve lambda C segmentinde tek ekzon bulunur, bu ekzon hafif zincirlerin ekstrasellüler C bölgelerini kodlar. Ağır zincir lokusundaki her C gen segmenti beş ya da altı ekzondan oluşur. Ekzonlardan üç yada dördü ağır zincir izotiplerinin ekstrasellüler C bölgelerini kodlarken (μ ve δ), küçük ekzonlar da transmembran ve sitoplazmik domainlerini içeren C terminal uçlarını kodlarlar (Abbas A.K. 2014). En iyi opsonizasyon yapanlar IgM, IgG1, IgG2'dir (Abbas AK. ve ark 2007)

2.2.1 İmmünglobulin Genlerinin Rekombinasyonu ve Ekspresyonu

Ağır zincir lokusunda VDJ ve hafif zincir lokusunda VJ şeklinde yeniden düzenlenmesi olmadan fonksiyonel antijen reseptörlerinin mRNA'sı sentezlenemez. Başlangıçta birbirinden uzakta bulunan farklı gen segmentlerinin biraraya getirilerek yeniden düzenlemesine somatik rekombinasyon adı verilir. Gelişen B hücrelerinde ilk olarak ağır zincir lokusu rekombinasyona uğrar. İmmünglobulin klonlanma çalışmalarında hedef gen bölgesi olarak kullanılır (Macintyre ve Delabesse 1999). Rekombinaz sinyali ile DNA kırılmaları oluşur (Abbas AK. ve ark 2007).

İki aşamada gerçekleşir. D segmentlerinden biri J gen segmentlerinden herhangi biriyle RAG-2 tarafından birleştirilir. Birleşen gen segmentlerinin arasında kalan DNA bölgesi kesilip çıkarılır. Uç kısımda ki D ve J segmentleri rekombinasyondan etkilenmez. RAG-1 tarafından V segmentindeki genler rekombine edilir. İkinci aşamada 5'ucundan V gen segmentlerinden herhangi biri DJ kompleksine katılır. RAG-1 ve RAG-2 tarafından düzenlenen DNA segmentleri biraraya getirilir. DNA tamir mekanizmaları devreye girer. İki DNA ucuna ku-70 ve ku-80 eklenir. Serbest uçlar homolog olmayan şekilde bağlanır. DNA-PK enzimi (DNA bağımlı protein kinaz) tamir mekanizmasına ait diğer proteinlerin bölgeye gelmesini sağlar. DNA polimeraz ile kalıp DNA kullanılarak çift oluşturulur. Endonükleaz olan Artemis ile nükleotidler çıkarılır. XRCC-4 ve DNA IIGAz-4 enzimi ile genlerin birleşmesi tamamlanır. VDJ gen düzenlenmesi sadece B lenfosit öncüllerinde

gerçekleşir ve İmmünglobulin ekspresyonunda kritik kontrol noktasıdır (Mederios ve Carr 1999). Sonrasında, hafif zincir VJ düzenlenmesi gerçekleşir. D gen segmentini içermediği için tek aşamada gerçekleşir (Reth ve ark.,2004; Mederios ve Carr 1999).

Rekombinaz enzim kompleksi: Lenfositlerde spesifik olarak eksprese edilen RAG-1, RAG-2 ve tüm hücrelerde eksprese edilen DNA tamir komponentlerinden oluşur. Rekombinasyon sinyal sekansları V genlerinin 3' ucunda, J genlerinin 5' ucunda ve D genlerinin her iki ucunda bulunur. RAG-1 ve RAG-2 enzimleri tanıma sekanslarını 12/23 kuralına bağlı olarak tanıyarak bağlanır ve DNA çift sarmalında kırıklar meydana getirilmesiyle rekombinasyon gerçekleşir (Abbas ve ark 2004, Macintyre 1999).

Ig lokuslarının ardışık somatik rekombinasyonu, Ig proteinlerinin ekspresyonu ile kontrol edilir. μ ağır zincir düzenlenmesinde veya ekspresyonunda başarısızlık olduğunda ikinci allelde düzenlenme gerçekleşir. Başarısız olursa apoptoz ile hücre ölümü gerçekleşir. μ sentezi başarılı olursa, Ig hafif zincir sentezinde önce kappa lokusu düzenlenir. Kappa üretimi, lambda lokusunun rekombinasyonunu inhibe eder. Tek bir B hücre klonu hayatı boyunca iki hafif zincirden sadece birini eksprese eder. Hafif zincir izotip dışlanma olarak adlandırılır (Macintyre ve Delabesse 1999; Abbas AK. ve ark 2004). Ig ağır ve hafif zincir gen segmentleri düzenlendikten sonra; düzenlenmiş VJ, proksimal C μ ve C δ genlerini içeren VDJ kompleksi transkribe edilir. Poliadenilasyon sonrası eksprese edilen ağır ve hafif zincir polipeptidleri biraraya getirilerek IgM antijen reseptörü olarak membrane yüzeyine eksprese edilir (Abbas AK ve ark 2004).

İmmünglobulinler IgG, IgA, IgE, IgM, IgD olarak ağır zincirlerine göre beş gruba ayrılır. İmmünglobulin ler globülinlerin (γ , β , α_2 , α_1 , albümin) birleşmesi ile oluşur. İmmünglobulin lerin ana tipi IgG'dir. Class switch rekombinasyonu sırasında ağır zincir değişimleri yapılır (Roitt, V., Brostoff, J ve Male, D.2001). İmmünglobulin A dışında ki İmmünglobulin lerin serum değerlerinin kadınlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (Baskin, Y., Yigitbasi, T., Afacan, G., Akgun, F., ve Dere, R., 2010).

Ig ayırmak için aşağıdaki yöntemler kullanılır: (Özbal Y., 1994; Carroll MC ve Fischer MB, 1997).

1. Eriticilere karşı dayanıklılık
2. Elektroforez hızları
3. Molekül ağırlıkları
4. Çökme hızları 7s-19s (sabitesi -swedberg)
5. Polipeptid zincirindeki kimyasal yapı serum elektroforezi ile ayrılırlar. δ γ α

Tablo 2.3 İmmünglobulin izotiplerinin ağır zincirleri ve alt grupları (Özbal Y., 1994; Buckley R.H ve ark., 2016).

	Uyaran	Ağır zincirler		Ig alt grupları	t ½
IGM	-	Mü	μ	IgM1 -IgM2	4 gün
IGD	-	delta	δ		
IGG	IFN- γ	Gama	γ	IgG1-IgG2-IgG3-IgG4	21-28 gün
IGA	TGF- β	Alfa	α	IgA 1-IgA 2	3 gün
IGE	IL-4	epsilon	ϵ		2 gün (mast yüzeyinde bulunanların ömrü uzundur)(Abbas, 2011).

2.2.2 İmmünglobulin lerin Görevleri (Özbal Y., 1994; Buckley R.H ve ark., 2016; Carroll MC ve Fischer MB, 1997).

1. Toksin ve virüsleri nötralize etmek
2. Kompleman sistemini aktive etmek
3. Oponizasyon, immünkompleks oluşturup makrofaj ile antijen temizliği sağlamak
4. Antikor bağımlı hücrel immüniteyi uyarmak
5. Parazit enfeksiyonlarında etkene karşı direk toksisite oluşturmak

6. Alerjik reaksiyonları başlatmak

7. Presipitasyon (Berger M ve Frank MM.; 1996).

2.2.3 İmmünglobulin D

Yapısı monomerdir. Özellikle; fetus ve yenidoğan B lenfositlerinin yüzeyinde IgM ile birlikte en fazla bulunan İmmünglobulinlerdir. IgD; B hücre yüzeyinde yer alır, salınmaz. B hücrede hazır bulunan IgD uyarı sonrasında switching ile IgA-IgM-IgG antijenlerine uyarana bağlı dönüşür ve salınır. Yarı ömrü üç gündür. Hızla katabolize olur. Komplemanı alternatif yolla aktive edebilir (Özbal Y., 1994; Carroll MC ve Fischer MB, 1997).

2.2.4 İmmünglobulin M

Normal serum reseptörlerinin % 10 kadarını oluşturur. Sentezi IgG ve IgA'ya oranla daha azdır. Pentamer şeklinde bulunur. Yarı ömrü beş gündür. IgM plasentadan geçemez (Özbal Y., 1994; Carroll MC ve Fischer MB, 1997).

IgM'nin Görevleri:

1-Komplemanı klasik yolla fikse eder.

2-Mukoza yüzeylerinde koruyucu görev yapar.

2.2.5 İmmünglobulin G

IgG plasentadan transitoz ile geçer (CH3 parçası nedeniyle). IgG heterodimerdir. IgG kanda bulunan antikör moleküllerinin %70-80 kadarını oluşturur. Plasentadan geçebilen tek antikördür. Vücutta günde yaklaşık olarak 35mg/kg IgG yapılır. Yüksek IgG düzeylerinde katabolizma yüksek, düşük IgG düzeylerinde düzeylerde ise düşüktür. Fc reseptörleri IgG için makrofajlarda, nötrofillerde, trombosit ve lenfositlerde vardır. IgG2'nin Fc reseptörleri trombosit ve lenfositlerde; IgG3 Fc reseptörleri makrofajlarda, nötrofillerde, trombosit ve lenfositlerde; IgG4 Fc reseptörleri trombosit ve lenfositlerde bulunur (Abbas AK. ve ark 2004; Conley ME, Notarangelo LD ve Etzioni, 1999).

IgG'nin Görevleri:

- 1-Klasik yoldan kompleman fiksasyonu sağlar.
- 2-Antibakteriyel lizisi sağlayabilir.
- 3-Antiviral, antitoksik aktiviteye sahiptir.
- 4-Etkili bir opsonindir. İşlev için komplemana ihtiyacı yoktur.

IgG 'nin %60-70 IgG1, %14-20 IgG2,% 2-6 IgG3, kalan miktarı IgG4'dür (Mestecky J 1986). IgG1, IgG2, IgG4 yarı ömrü 21 gündür, IgG3 yarı ömrü 7 gündür (Gülmezoğlu E ve Ergüven S, 1983).

2.2.6 İmmünglobulin E

IgE, Th2 uyarısıyla çoğalır ve helminte bağlanır. Mast ve eosinofiller IgE üzerinden helminte bağlanır. Helmintlere IgE, IgA, IgG' da bağlanır. Eosinofiller FcεRI reseptörü ile bağlantı kurarak granüllerini boşaltır. Mast hücreleri degranüle olur ve salgı artışı ve motilite artışı ile bağırsak lümeninden parazitin atılması sağlanır.(Abbas, 2007). IgE serum İmmünglobulinlerinin %0.004'ünü oluşturur. Yalnızca monomerik yapıda bulunur. Yarı ömrü iki gündür. Bazofiller üzerinde Fc reseptörleri bulunur (Conley ME, Notarangelo LD ve Etzioni, 1999). IgE mast hücresinde üretilerek depo edilir ve uyarı ile ortama salınır (Özbal Y., 1994; Abbas AK, 2007).

IgE'nin Görevleri: (Özbal Y., 1994; Carroll MC ve Fischer MB, 1997).

- 1-Alerjik reaksiyonlarda görev alır.
- 2- Solunum ve sindirim mukozlarının dış yüzeyinde bulunur.
- 3-Komplemanı aktive eder.
- 4- Antikor aracılı hücrel sitotoksosite (helmintlere karşı eosinofilleri aktive ederek).

2.2.7 İmmünglobulin A

Plazmada ikinci en sık (%15) bulunan İmmünglobulindir. %80 monomerik (IgA 1) yapıdadır. Monomerik IgA 160 KD ağırlığındadır. Sekretuar IgA (IgA 2) dimerik olarak salgılanır ve 400 KD ağırlığındadır. J zinciri ile bağlanır. Epitel hücreleri tarafından salgısal parça üretilir. Bu parça ile bazal membranı geçer, solunum ve gastrointestinal sistem lümeninde mukozal immünitede görev alır. Sekretuar IgA serumdan ölçülemez. Serumdaki monomerik IgA düzeyi daha çok sekretuar IgA'nın dolaylı göstergesidir. Sekretuar IgA mukozal İmmünitede önemlidir (Mallekjær, 2002; Cunningham-Rundles C., 2001; Woof M ve Kerr A., 2006; Yel L., 2010). IgA yarı ömrü altı gündür. Kompleman sisteminin klasik yolunu aktive eder. İmmünglobulinlerin VL ve VH ucuna antijen bağlanınca hafif ve ağır zincir arasındaki açı değişir. Mukozadaki antijenlerin dolaşan plazmositleri uyarmasıyla IgA salgınır. IgA Reseptörü; Fc alfa RI (CD89): Fc alfa RI; nötrofil, monosit, makrofaj ve eozinofil gibi myeloid seri hücrelerin yüzeyinde bulunur (Özbal Y., 1994; Carroll MC ve Fischer MB, 1997). IgA serum değerlerini cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir (Baskin, Y., Yigitbasi, T., Afacan, G., Akgun, F., ve Dere, R., 2010).

IgA görevleri ; (Özbal Y., 1994; Carroll MC ve Fischer MB, 1997).

- 1-Mikroorganizmaların pilileri ile mukozaya adezyonunu önler.
- 2-Antijen aglütinasyonuna yol açar.
- 3-İmmün kompleksleri dolaşımdan uzaklaştırır.
- 4-Hücre içi virüslerin nötralizasyonunu sağlar.
- 5-Toksinleri nötralize eder.
- 6- Kompleman sistemini alternatif yönden aktive eder.

2.3. İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARI

2.3.1 Primer İmmün Yetmezlikler

Günümüze kadar 200'den fazla immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır. Primer immün yetmezlik; immün sistemin elemanlarının eksikliği veya fonksiyonel değişikliği ile

meydana gelen savunma zayıflığıdır. Konjenital ve kalıtsal olarak oluşan, erken çocukluk çağında bulgu veren morbidite ve mortaliteye sebep olan hastalıklardır. Erken teşhis ve tedavi ile bu hastalarda mortalite ve komplikasyon gelişmesi önlenerek hastanın hayat koşullarının iyileşebilmesi sağlanır (Buckley R.H ve ark., 2016). Primer immün yetmezlikler IUIS (İnternational Union of İmmundeficiency Societies) sınıflandırması en son 2015 yılında revize edilmiştir. Primer immün yetmezlik tanı öncesinde sekonder immün yetmezliklerin dışlanması gerekir. Hastalığın genetik ve moleküler yapısı çoğunda aydınlatılmıştır. Genetiğin çevresel faktörler ile etkileşimi fenotipik değişkenliğe sebep olmaktadır. Primer immün yetmezlikler, immün sistemin etkilenmiş bileşenine göre sınıflandırılmaktadır (Picard C ve ark, 2015). IUIS primer immün yetmezlik sınıflandırılması 2015’ de revize edilmiş ve 9 kategori olarak sınıflandırılmıştır. Tablo 2.4’de 9 ana grup gösterilmiş ve gruplardaki hastalıklar tablolar olarak listelenmiştir.

Tablo 2.4 2015 IUIS Primer İmmün Yetmezlik sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015).

Kombine immün yetmezlikler

İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları

Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler

İmmün regülasyon hastalıkları

Fagositer hücre hastalıkları

Doğal immün sistem hastalıkları

Otoinflamatuvar hastalıklar

Kompleman eksiklikleri

Primer immün yetmezlik fenokopileri

Tablo 2.5 Kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

**1.Kombine immün yetmezlikler
(Hücrel ve humoral bağışıklığı etkileyen immün yetmezlik)**

T-B+ağır kombine immün yetmezlik	T-B-ağır kombine immün yetmezlik	Daha az ciddi ağır kombine yetmezlik
γc eksikliği	DNA rekombinasyon kusurları	DOCK2 eksikliği
JAK3 eksikliği	RAG 1 eksikliği	CD40 IIgA ve IIgM eksikliği
IL7Rα eksikliği	RAG 2 eksikliği	CD40 eksikliği
CD45 eksikliği	DCLRE1C (Artemis) eksikliği	ICOS eksikliği
CD3δ eksikliği	DNA PKcs eksikliği	CD3γ eksikliği
CD3ε eksikliği	Cernunnos / XLF eksikliği	CD8 eksikliği
CD3ζ eksikliği	DNA IIgA ve IV eksikliği	ZAP-70 eksikliği
Koronin 1A eksikliği	Retiküler disgenesis, AK2 eksikliği	MHC sınıf I eksikliği (TAP-1, TAP2, Tapasin geni, B2M)
	Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği	MHC sınıf II eksikliği (A grubu, B grubu, C grubu, D grubu)
		ITK eksikliği
		MAGT1 eksikliği
		DOCK8 eksikliği
		RhoH eksikliği
		MST1 eksikliği
		TCRα eksikliği
		LCK eksikliği
		MALT1 eksikliği
		CARD11 eksikliği
		BCL10 eksikliği
		IL-21, eksikliği
		IL-21R eksikliği
		OX40 eksikliği
		IKBKB eksikliği
		LRBA eksikliği
		CD27 eksikliği
		NIK eksikliği
		CTPS1 eksikliği
		Omenn sendromu

Tablo 2.6 Sendromik özelliği bulunan kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

2.Sendromik özelliği bulunan kombine immün yetmezlikler

1. Konjenital trombositopeni	AR-DKC nedeniyle telomer uzama regülatör (RTEL1) eksikliği
Wiskott Aldrich Sendromu (WAS)	AD-DKC TERC eksikliğine bağlı
WIP eksikliği	AD-DKC TERS eksikliğine bağlı
2. DNA onarım kusurları	AD-DKC TINF2 eksikliğine bağlı
Ataksi-telenjektazi	AD / AR -DKC nedeniyle TPP1 eksikliği
Nijmegen breakage syndrome	AR-DKC DCLRE1B eksikliğine bağlı
Bloom sendromu	AR-DKC Parn eksikliğine bağlı
Sentromerik instabilite ve yüz anomalisi ile immün yetmezlik (ICF1-ICF-2)	7. Vitamin B12 ve Folat metabolizması Kusuru
PMS2 eksikliği	Transkobalamin 2 (TCN2) eksikliği
RNF168 eksikliği	kalıtsal folat malabsorpsiyon neden SLC46A1 / PCFT eksikliği
MCM4 eksikliği	Metilen-tetrahidrofolat dehidrojenazı 1 (MTHFD1) eksikliği
3: Ek konjenital anomaliler ile 3. Timik kusurları	8. İmmün yetmezlik ile anhidrotik ektodermal displazi (EDA-ID)
DiGeorge sendromu	(EDA-ID. NEMO / IKBKG eksikliği)
CHD7 kusurları nedeniyle ŞARJ sendromu	EDA-ID İkBalfa fonksiyon kazanan mutasyon
SEMA3E kusurları nedeniyle ŞARJ sendromu	9. Kalsiyum kanal defektleri
Kanatlı sarmal eksikliği (çıplak) AAB: sendromik SCID	ORAI-1 eksikliği
4. Bağışıklık-kemik displazileri	STIM1 eksikliği
Kıkırdak saç hipoplazisi	10. Diğer kusurlar
Schimke İmmünoosseous displazi	İmmün yetmezliği olan karaciğer venookluzif hastalık (VODI)
5. Hyper-IgE sendromu (HGHA)	Yüz dismorfizm, immün yetmezlik, livedo, boy kısalığı (FILS) sendromu
AD-HGHA (İş veya Buckley Sendromu)	Birden fazla bağırsak atreziler ile İmmün yetmezlik
Comel-Netherton sendromu	EPG5 eksikliğine bağlı Vici sendromu
PGM3 eksikliği	Purin nükleosit fosforilaz (PNP) eksikliği
6. Konjenital Diskeratoz (DKC) Kemik iliği yetmezliği ve telomere bakımının sağlanamaması	HOIL1 eksikliği
XL-DKC Dyskerin eksikliğine bağlı	HOIP eksikliği
AR-DKC nükleoler protein ailesine bir üyesi 2 (NHP2) eksikliği nedeniyle	Hennekam-lenfanjektazi-lenfödem sendromu
AR-DKC nedeniyle nükleoler protein ailesine bir üyesi 3 (NHP3) ya da NOP10 eksikliği	STAT5B eksikliği

Tablo 2.7 Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerin sınıflandırılması (Picard ve ark 2015)

3. Antikor eksiklikleri

B hücre yetersizliği yada yokluğu ile giden tüm serum İmmünglobulin izotiplerinin eksikliği	B hücre normal, düşük IgA ve IgG değerlerine normal yada yüksek IgM eşlik eden durumlar
μ ağır zincir eksikliği	AID eksikliği
BTK eksikliği	UNG eksikliği
λ5 eksikliği	INO80
Igα eksikliği	MSH6
Igβ eksikliği	
BLNK eksikliği	
PI3KR1 eksikliği	
E47 transkripsiyon faktör eksikliği	
İmmün yetmezlik ve timoma	
Normal yada azalmış B hücresi ile seyreden iki İmmünglobulin izotip düşüklüğü	Normal B hücre ile hafif zincir yada izotip eksiklikleri
Yaygın değişken immün yetmezlik	Aktif PI3K δ
CD19 eksikliği	PI3KR1 fonksiyon kaybı
CD81 eksikliği	Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları
CD20 eksikliği	IGKC eksikliği
CD21 eksikliği	İzole IgG alt sınıf eksikliği
TACI eksikliği	IgA eksikliğine eşlik eden IgG alt sınıf eksikliği
BAFFR reseptör eksikliği	
Tweak eksikliği	
NFKB2 eksikliği	Ig izotipleri ve B hücreleri normal iken spesifik antikor yanıt eksikliği
MOGS eksikliği	İnfantın geçici hipogammaglobunemisi, normal B hücreleri
TRNT1 eksikliği	CARD 11 fonksiyon kazanımı
TTC37 eksikliği	

Tablo 2.8 İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı immün yetmezliklerin sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

4. İmmün regülasyon bozukluğuna bağlı immün yetmezlikler

1. Ailesel hemofagositik (FHL) sendromlar	3. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)
Hipopigmentasyonun bulunmadığı FHL sendromları	ALPS-FAS
Perforin eksikliği (FHL2)	ALPS-FASLG
UNC13D / Munc13-4 eksikliği (FHL3)	ALPS-Caspase10
Sintaksin 11 eksikliği, (FHL4)	ALPS-Kaspaz 8
STXBP2 / Munc18-2 eksikliği (FHL5)	FADD eksikliği
SH2D1A eksikliği (XLP1)	PRKC delta eksikliği
XIAP eksikliği (XLP2)	4. Kolit ile beraber seyreden immün disregülasyon
	IL-10 eksikliği
Hipopigmentasyonlu FHL sendromları	IL-10R α eksikliği
Chediak-Higashi Sendromu	IL-10R β eksikliği
Griselli sendromu Tip2	NFAT5 haploinsufficiency
Hermansky-Pudlac sendromu, tip 2, tip 9	5. Tip 1 interferonopatiler
2. T regülatuar hücrelerde genetik defektler	TREX1 eksikliği, Aicardi-Goutieres sendromu 1 (AGS1)
IPEX, bağışıklık düzensizliği, poliendokrinopati, enteropati X'e bağlı	RNASEH2B eksikliği, AGS2
CD25 eksikliği	RNASEH2C eksikliği, AGS3
CTLA4 eksikliği (ALPSV)	RNASEH2A yetersizlik y AGS4
STAT3 GOF mutasyonları	SAMHD1 eksikliği, AGS5
3. Lenfoproliferasyon ile birlikte yada lenfoproliferasyonun eşlik etmediği otoimmünite	ADAR1 eksikliği, AGS6
APECED (APS-1), kandidiyazis ve ektodermal distrofi ile otoimmün poliendokrinopati	Aicardi-Goutieres sendromu 7 (AGS7)
ITCH deficiency	Bağışıklık düzensizliklerine Spondyloenchondro-displazi (SPENCD)
Tripeptidil-Peptidaz II Eksikliği	STING - ilişkili vaskülopati, infantil başlangıçlı
	ADA2 eksikliği

Tablo 2.9 Fagositer sistem hastalıklarının sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

5.Fagositer sistem hastalıkları

1.Konjenital nütropeniler	2.Motilite defektleri
<i>Elastaz eksikliği (SCN1)</i>	Lökosit adezyon eksikliği tip 1 (LAD1)(LAD2-LAD3)
<i>GFI 1 eksikliği (SCN2)</i>	Rak 2 eksikliği
<i>Kostmann Hastalığı (SCN3)</i>	β -aktin eksikliği
<i>G6PC3 eksikliği (SCN4)</i>	Juvenil lokalize periodontit
<i>VPS45 eksikliği (SCN5)</i>	Papillon-Lefèvre Sendromu
<i>Glikojen depo hastalıkları tip 1b</i>	Spesifik granül eksikliği
<i>Siklik nütropeni</i>	Shwachman-Diamond Sendromu
<i>X'e bağlı nütropeni / myelodisplazi</i>	
<i>P14 / LAMTOR2 eksikliği</i>	3: Oksidatif burst defektleri
<i>Barth Sendromu</i>	Otozomal resesif CGD (CYBA, NCF1, NCF2, NCF4 mutasyonu)
<i>Cohen sendromu</i>	X'e bağlı kronik granüloamatöz hastalık (ÇGD)
<i>Clericuzio sendromu nütropeni poikiloderma</i>	
<i>JAGN1 eksikliği</i>	Diğer defektler
<i>3-Metilglutakonik asidüri</i>	GATA2 eksikliği (Mono MAC sendromu)
<i>G-CSF reseptörü eksikliği</i>	Pulmoner alveoler proteinozis *

Tablo 2.10 Doğal immünite defektlerinin sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

6. İntrinsik ve doğal immünite defektleri

1. Mikobakteriyel hastalığa Medelian Duyarlılık (MSMD)	4. Herpes simpleks ensefaliti (HSE)
<i>IL-12 ve IL-23 reseptör β1 zinciri eksikliği</i>	TLR3 eksikliği
<i>IL-12p40 eksikliği</i>	UNC93B1 eksikliği
<i>IFN-γ reseptör 1 eksikliği</i>	TRAF3 eksikliği
<i>IFN-γ reseptör 2 eksikliği</i>	TRIF eksikliği
<i>STAT1 eksikliği (AD formu)</i>	TBK1 eksikliği
<i>Makrofaj gp91 PHOX eksiklik</i>	5. İnvaziv fungal hastalıklara yatkınlık
<i>IRF8 eksikliği (AD formu)</i>	CARD9 eksikliği
<i>Tyk2 eksikliği</i>	6. Kronik mukokutanöz kandidiyazis (CMC)
<i>ISG15 eksikliği</i>	IL-17RA eksikliği
<i>RORC eksikliği</i>	IL-17RC eksikliği
2. Epidermal displazi verrusiformis	IL-17F eksikliği
<i>EVER1 eksikliği</i>	STAT1 kazanç fonksiyon-
<i>EVER2 eksikliği</i>	ACT1 eksikliği
<i>WHİM (Siğiller, Hipogammaglobulinemi, enfeksiyonlar, Myelokathexis) sendromu</i>	7. TLR sinyal yolu eksikliği
3. Ciddi viral enfeksiyonlara yatkınlık	IRAK-4 eksikliği
<i>STAT1 eksikliği</i>	MyD88 eksikliği
<i>STAT2 eksikliği</i>	8. İzole konjenital aspleni (ICA)
<i>IRF7 eksikliği</i>	9. Trypanosomiazis
<i>CD16 eksikliği</i>	

Tablo 2.11 Otoinflamatuvar hastalıkların sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

7. Otoinflamatuvar hastalıklar

1. İnflammasomeyi etkileyen defektler	2. İnflammasome ilişkisiz durumlar
<i>Ailevi Akdeniz Ateşi</i>	(TNF reseptör-bağlantılı periyodik sendrom (TRAPS))
<i>Mevalonat kinaz eksikliği (Hiper IgD sendromu)</i>	Piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum, Akne (PAPA) sendromu
<i>Muckle-Wells sendromu</i>	Blau sendromu
<i>Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendromu 1</i>	ADAM17 delesyonu
<i>Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendromu 2</i>	Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi (Majeed sendromu)
<i>Yenidoğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık</i>	DIRA İnterlökin-1 reseptör Eksikliği
<i>NOMID ya da kronik infantile nörolojik deri ve eklem sendromu (CINCA)</i>	DITRA - IL-36 reseptör antagonistinin eksikliği
<i>NLR4-MAS (makrofaj aktive sendromu) soğuk ailevi otoinflamatuvar sendromu 4</i>	SLC29A3 mutasyonu
<i>PLAID (PLCγ2 ilişkili antikor eksikliği ve bağışıklık düzensizliği) soğuk ailevi otoinflamatuvar sendromu 3</i>	CAMPS (CARD14 aracılı psöryazi)
<i>APLAID (otoinflamasyon ve PLCγ2 ilişkili antikor eksikliği ve bağışıklık düzensizliği)</i>	Cherubism
	CANDLE kronik atipik nötrofilik dermatit ile lipodistrofi)
	COPA defekti (Coatamer protein kompleksi, alt birim a)

Tablo 2.12 Kompleman eksikliklerinin sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

8. Kompleman eksiklikleri

1. Kompleman kaskadı eleman eksiklikleri	2. Komplemanı düzenleyen faktörlerin eksiklikleri
<i>C1q eksikliği (C1QA, C1QB, C1QC)</i>	C1 inhibitörü eksikliği
<i>C1r eksikliği</i>	Faktör B
<i>C1S eksikliği</i>	Faktör D eksikliği
<i>C4 eksikliği (C4b, C4A)</i>	properdin eksikliği
<i>C2 eksikliği</i>	Faktör I eksikliği
<i>C3 GOF, C3 LOF</i>	Faktör H eksikliği
<i>C5 eksikliği</i>	Faktör H ilişkili protein eksikliği
<i>C6 eksikliği</i>	Thrombomodulin
<i>C7 eksikliği</i>	Kompleman reseptör 3 (CR3) eksikliği
<i>C8 β eksikliği</i>	Membran Kofaktör Protein (CD46) eksikliği
<i>C8 α eksikliği</i>	Membran Kompleks atak (MAC) önleyici (CD59) eksikliği
<i>C9 eksikliği</i>	
<i>MASP2 eksikliği</i>	
<i>Ficolin 3 eksikliği</i>	

Tablo 2.13 Primer immün yetmezlik fenokopilerinin sınıflandırılması (Picard C ve ark 2015)

9. Primer immün yetmezlik fenokopileri

1. Somatic mutasyonlarla ilişkili	2. Otoantikorlarla ilişkili
<i>Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS-SFAS)</i>	Kronik mukokutanöz kandidiyazis (ya da APECED sendromu izole)
<i>Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS-SFAS)</i>	Yetişkin başlangıçlı immün yetmezlik
<i>RAS-ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalığı (RALD)</i>	Tekrarlayan deri enfeksiyonu
<i>Cryopyrinopathy, (Muckle-Wells / CINCA / NOMID benzeri sendrom)</i>	Pulmoner alveoler proteinozis
	Kazanılmış anjioödem
	Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Tablo 2.14 Primer immün yetmezlik düşünölen hastalarda ilk yapılması gereken tanı testleri (Şekerel B.E., 2016).

Birinci Basamak Testler
Tam kan sayımı
İmmüoglobulin ler ve alt grupları: serum IgA-IgM-IgG
İzohemaglutininler (9.ay itibariyle)
Aşı cevabı (tetanoz,pnömokok;2 yaş itibariyle)
Akciğer grafisi
Kompleman düzeyleri
Enfeksiyon kriterleri

Tablo 2.15 Primer immün yetmezlik düşünölen hastalarda yapılması gereken ileri tanı testleri (Şekerel B.E., 2016).

İleri Tanı Testleri
Akım sitometre (Lenfosit alt grupları, Hücreici sitokin tayini, Oksidatif patlama, Apoptozis testi, Hücreici ve hücre yüzey protein tayini)
NBT(Nitrobluetetrazolium testi)
CH50 ve AH50 (Kompleman klasik ve alternatif yol aktivitesi ölçümü)
Lenfosit proliferasyon testi
Moleküler testleri (TREC analizi, Mutasyon analizi (sanger), Exom sequencing)

2.3.2 Sekonder İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezliklerden daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Başlangıçta normal olan immün sistem; infeksiyonlar, ilaçlar, malnütrisyon, cerrahi gibi eksojen faktörlerin etkisi altında yetersiz hale gelmektedir (Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M, 2006). Sekonder immün yetmezlikler; hereditör, metabolik veya infeksiyöz bir hastalık neticesinde de gelişebilmektedir (Alkhater SA, 2009).

Edinsel hipogammaglobulinemi, başka hastalığın seyri esnasında ortaya çıkar. Lösemi, malabsorbsiyon ve steatore, nefrotik sendrom, pernisiyöz ya da hemolitik anemi, mide mukozasında atrofi, metastazlar gösteren kanser olguları gibi idrarla ya da sindirim

yoluyla bol protein kaybına sebep olan durumlar örnek verilebilir (Yong PF, Chee R ve Grimbacher B, 2008 ; Alkhater SA, 2009).

Kanser tedavisinde kullanılan pek çok kemoterapötik ajan kök hücre toksisitesine yol açarak nötrojeni gelişimine neden olmaktadır. Siklosporin ve kortikosteroidler lenfosit ve granülositlerin gelişim ve fonksiyonlarını etkilemektedir. HIV enfeksiyonu CD4 pozitif hücreleri etkileyerek humoral ve hücrel immün yanıtın bozulmasına neden olmaktadır. Makrofajlar ise HIV'in uzun süreli rezervuarlarıdır.(Abbas AK., 2007). Kemik iliği tutulumuna yol açan maligniteler immün sistem ve onun prekürsörlerini negatif yönde etkilemektedir. Bazı kanser türleri ise lenfosit diferansiyasyonunu ve gelişimini etkilemektedir. Radyasyon tedavisi kemik iliği depresyonu ve lenfosit sitotoksitesine yol açmaktadır. Splenektomi kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyona yatkınlığa neden olur. Ağır yanıklar hasarlı deriden İmmünglobulinlerin kaybıyla sonuçlanır (Stiehm ER, 1996;).

Tablo 2.16 Sekonder immün yetmezliğe yol açan bozukluklar (Stiehm ER, 1996; Johnston RB, 1996).

Tutulan Sistem	Hastalık Örnekleri
İnfeksiyöz	Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, HIV enfeksiyonu, kızamık, varicella
Gastrointestinal sistem	Hepatik yetmezlik, hepatit, intestinal lenfanjiyektazi, protein-kaybettiren enteropati
Hematolojik	Aplastik anemi, kanser, graft-vs-host hastalığı, orak hücreli anemi
İatrojenik	Antikonvulsanlar (IgA eksikliğine yol açar), genel anestezi, immüsupresanlar (anti-timosit globulin, kemoterapötikler, kortikosteroidler), radyasyon tedavisi, splenektomi
Endokrin	Diabetes mellitus
Nutrisyonel	Alkolizm, malnutrisyon
Fizyolojik	Fizyolojik immün yetmezlik: Bebeklik, gebelik, yaşlılık
Renal	Nefrotik sendrom, renal yetmezlik, üremi
Romatolojik	Romatoid artrit, SLE
Diğer	Yanıklar, kromozomal anormallikler (Down sendromu), konjenital aspleni, kritik ve kronik hastalıklar, histiyositoz, sarkosidoz

2.3.2. B Hücre İlişkili İmmün Yetmezlikler

B hücre yetmezliği İmmünglobulin değerlerinin azaldığı aylarda semptom vermeye başlar (5-7 ay). B hücre yetmezliğinin ilk değerlendirilmesinde; tam kan sayımı ile lenfosit ve nötrofil sayıları değerlendirilir. En yaygın B hücre yetmezliği IgA eksikliği olduğu için, ilk önce IgA serum değeri değerlendirilir ve sonrasında doğal IgM antikorlarımız olan izohemaglutininlerin değerlendirilmesi yapılır. Konjuge pnömokok aşılamasından 4-6 hafta sonra, konjuge olmayan pnömokok aşısından 2-3 yıl sonra polisakkarid antijen yanıtı ölçülür. Protein antijenlere yanıt olarak oluşan IgG tipi spesifik antikorlar için tetanoz, difteri, hemafilus influenza özgül IgG bakılır. Bu değerlendirme iki yaşından sonra anlamlıdır. Eğer antikor titresi düşükse tekrar aşılması yapılır (Birer ay arayla iki doz). Serum titresi 4-6 hafta sonra kontrol edilir. Hastada protein kaybettiren patolojiler dışlanır. IgG alt grup değerleri ölçülür (Buckley H.R.; 2016).

IgG2 eksikliği olmasına rağmen polisakkarid antijenlere yanıt veren sağlıklı çocuklar görülmüştür. Agammaglobunemisi olan hastalarda flow sitometri ile B hücre (CD19-CD20) ve T hücre değerlendirmesi yapılır (Buckley H.R.; 2016). B hücre yetmezliğinde fizik bulgular; egzema, kronik konjunktivit, alopesi, vitiligo, artrit, ITP dir (Bartlett J. G., L. Goldman ve D. Ausiello, 2004).

Tablo 2.17. Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler (Picard C ve ark 2015)

Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
1. B hücrelerin yokluğu veya ciddi azlığı ile birlikte tüm İmmünglobulinlerin ciddi düşüklüğü Btk eksikliği Mü ağır zincir eksikliği Ig α (CD79a)eksikliği Ig β (CD79b) eksikliği BLNK eksikliği PI3KR1 eksikliği λ 5 eksikliği E47 transkripsiyon faktör eksikliği İmmün yetmezlikle birlikte timoma
2. B hücrelerin normal veya düşük olması ile birlikte iki serum İmmünglobulin isotipinde ciddi düşüklük Yaygın değişken immün yetmezlik ICOS eksikliği CD19 eksikliği TACI eksikliği CD20 eksikliği CD21 eksikliği CD81 eksikliği BAFF reseptör eksikliği TWEAK eksikliği NFKB2 eksikliği MOGS eksikliği TRNT1 eksikliği TTC37 eksikliği
3.Normal /yüksek IgM birlikte IgA ve IgM değerlerinde ciddi düşüklük ve normal B hücresi CD 40L eksikliği CD40 eksikliği AID eksikliği UNG eksikliği
4.İsotip veya hafif zincir eksiklikleri ve Normal B hücresi Ig ağır zincirde mutasyon ve delesyon K κ zincir eksikliği İzole IgG alt grup eksikliği IgA ve IgG alt grup eksikliği Selektive IgA eksikliği Aktif PI3K δ PI3KR1 fonksiyon kaybı
5.Normal ıg değerleriyle birlikte spesifik antikor eksikliği ve normal B hücresi
6.İnfanlarda geçici hipogammaglobunemi ve Normal B hücresi

2.4.1.1 Bruton Hastalığı

Tüm agammaglobunemilerin %85 ini oluşturur. Btk geni Xq22 pozisyonundadır. X'e bağlı resesif kalıttır. Sadece erkek çocuklarda görülür. Btk sitoplazmik kinaz enzimidir. BHR respötörünün gelişiminde önemli rolü vardır. Pre B lenfositlerden immatür B lenfositte farklılaşma olamamaktadır (Kamani ve ark 1994 Buckley H.R.; 2016). Bu yüzden İmmünglobulinler sentezlenememektedir. Btk gen bozukluğunun makrofajlarda TLR sinyal iletimini bozduğu düşünülmektedir. IgG <200 mg/dl ve IgA ve IgM <20 mg/ dl bulunmaktadır. Diğer İmmünglobulin türleri genelde tespit edilememektedir. Hastaların %10'unda IgG, IgA, IgE değerleri beklenenden yüksek olabilmektedir. Periferik kanda CD19 B hücreleri yoktur (Buckley H.R.; 2016; Fried, Ari J.,ve Francisco A.Bonilla, 2009). İzohemaglutinin ve spesifik t antikor değerleride düşüktür yada yoktur (ESID). T hücre fonksiyonları normaldir. Nötropeni sık rastlanan bulgusudur. Hastaların tümünde başvuru sırasında kronik otit mevcuttur ve servikal lenf nodu ve tonsil dokusu küçüktür yada yoktur (Buckley H.R.; 2016). Stafilokok veya pseudomonas sepsisi ile izlenen çocuklarda serum İmmünglobulin düzeyleri ölçülmelidir (Conley ME ve Howard V., 2002). XLA'lı ailelerin bebeklerinin mutlaka değerlendirilmesi ve IVIG tedavisinin 10-12. haftalarda başlanması gerektiği bildirilmiştir (Conley M, Rohrer J ve Minegishi Y., 2000; Eijkhout HW., 2001). Tonsiller hipoplaziktir. Bulgular 5.-6.aylarda piyojenik enfeksiyonlarla başlamaktadır. En sık etkenler streptococcus pneumonia, haemophilus influenza, staphylococcus aureus ve pseudomonas aeruginosa gibi piyojenik bakteriyel organizmalardır. Salmonella enteriti ve tedaviye dirençli giardia lamblia enfeksiyonları sık görülür (Buckley H.R.; 2016). Düzenli IVIG tedavisi alan ve hipogammaglobunemisi devam eden hastalarda giardia lamblia düşünülmelidir (ESID). Bu hastalara kesinlikle canlı polio aşısı ve canlı viral aşılardan yapılamaz. Enfeksiyon dışında bu hastalarda malabsorbsiyon bulguları, büyüme ve gelişme geriliği vardır. Çoğu hastada bronşektazi gelişmektedir. Bu hastalarda gelişebilecek büyük eklemleri tutan oligoartritlerde mikoplazma ve enterovirus akla gelmelidir. Enterovirusler kronik meningoensefalit, dermatomyozit benzeri tablo yapabilmektedir. Aynı bulguların bulunduğu ve Btk gen defektinin gösterilemediği erkek çocuklarında ve klinik benzer olan kız çocuklarında otozomal resesif geçişli agammaglobunemiler araştırılmalıdır.(Şekerel B.E., 2016).

2.4.1.2 YDIY (Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik)

Bozulmuş antikor yanıtı ile seyreden nedeni bilinmeyen heterojen bir grup immünolojik bozukluktur. Sıklığı 1/25000-1/60000 arasında değişmektedir. Çoğu sporadik gelişmektedir. Olguların %10-20'si OD veya OR ailesel geçişe sahiptir (Salman 2005). Bulgular 2-5 yaş ya da 10 yaş civarında ortaya çıkar. Periferik kanda B lenfositler genellikle (%80) normal yada düşük değerde olabilir (Ferry BL. ve ark 2006). Tonsilleri ve lenf nodları vardır. Her iki cinsiyette de görülür (Hammarström, L. E. N. N. A. R. T., & Smith, C. E., 2007).

Tablo 2.18 ESID (European Society for İmmüne Deficiency) YDIY tanı kriterleri (Ameratunga, 2014)

Güçlü tanı	>2 yaş IgG<2SD	IgA & IgM <2SD	İzohemaglutinin Negatif	Spesifik antikor yanıtı yetersizdir.	Diğer hipogammaglobunemi nedenlerinin ekarte edilmesi
Olası tanı	IgG IgA IgM	Herhangi birinde düşüklük	İzohemaglutinin Negatif	Spesifik antikor yanıtı yetersizdir.	Diğer hipogammaglobunemi nedenlerinin ekarte edilmesi

Hastalığın spektrumunda YDIY olan birçok hasta genellikle birkaç kez pnömoni geçirdikten sonra, yaşamın ikinci, üçüncü veya dördüncü dekadında immün yetmezlik tanısını alır. Çocuklar ve daha yaşlı erişkinler de hastalıktan etkilenebilir. Bakteriyel enfeksiyonlar kadar viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlar da sorun olabilir (Buckley H.R.; 2016). Hastaların yaklaşık yarısında IgM düzeyleri normaldir. T hücre sayı ve fonksiyonlarında anormallikler ve B hücre defekti görülür (Hammarström, L. E. N. N. A. R. T., & Smith, C. E., 2007). B hücreleri yok veya düşük düzeylerde olsa da çoğunda B hücre sayıları normaldir.

YDIY'de bakteriyel enfeksiyonlar daha sık görülürken; Kombine İmmün Yetmezlik'te viral enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (Duraisingham SS ve ark., 2015).

Kapsüllü mikroorganizmalar, streptococcus pneumoniae, haemophilus influenza, moraxella catharralis etkenlerine bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfoid hiperplazisi, granülatöz hastalıklar, maligniteler, hastaların yaklaşık %50'sinde otoimmün hastalıklar (JRA, Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları gibi) malabsorbsiyon ile seyreden gastrointestinal bozuklukları ve giardiazis klinikte görülmektedir. Otoimmün hastalıklar kızlarda ve granülatöz bulguları olanlarda daha sık görülür. Sinuzit en sık rastlanan solunum yolu enfeksiyonudur. Tedaviye yanıt vermeyen rinosinuzitlerde antikor eksikliği değerlendirilmelidir (Odat H ve Alqudah M, 2016). Kronik sinuzit İmmün yetmezliği olan hastalarda standart tedavi ile iyileştirilememektedir (Buehring I. ve ark., 1997). Bronşektazi sekel bırakan en önemli komplikasyonlardan biridir. Kronik akciğer hastalığı en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmiş tedavi yöntemleri sebebiyle hastaların yaşam süresi uzamıştır ve buna bağlı olarak yaklaşık %10-20 olguda lenfoid maligniteler (Hodgkin ve non-hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi) gözlenmektedir (Fried, Ari J. ve Francisco A. Bonilla, 2009). H.pylori, CMV, HHV8 gibi etkenlerle gelişen bazı kronik enfeksiyonlar immün disregulasyon nedeniyle lenfoma geliştirmeye eğilimlidir (Narula, Gaurav ve Zinet Currimbhoy, 2008). Akciğerde, lenf düğümlerinde, dalakta, deride, karaciğerde ve böbrekte granülatöz hastalık %10 YDIY hastalığı olanlarda görülür ve önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Splenomegali ve lenfadenopati hastaların % 50'sinde mevcuttur (Hammarström, L. E. N. N. A. R. T., & Smith, C. E., 2007). YDIY'li hastalarda boy kısalığı ve gecikmiş pubertede kemik dansitometresi bakılmalıdır (Kütükçüler., Gulez N., Karaca NE., Aksu G ve Berdeli A; 2012). YDIY hastalarının %30'unda moleküler patoloji aydınlatılmıştır (Castigli, 2006). TACI, BAFF-R B hücre proliferasyonu izotip değişiminde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerdir. ICOS; T ve B hücre ilişkisinde görevlidir. Switch yapmış hafıza B hücresi (CD19+,CD27+,IgD-,IgM-) sayısı azalmıştır (Horn ve ark, 2009; Warnatz ve ark., 2002). B hücresi yüksek ve CD21 düşük olanlarda splenomegali ve granülatöz hastalık görülme oranı yüksek saptanmıştır (Freiburg sınıflaması 2002).

2.4.1.3 IgG Alt Sınıflarının Selektif Eksikliği

IgG değerleri normal seviyede bulunurken, bir ya da daha fazla Ig alt grubunun düşük saptanmasıdır. Total IgG'nin %60-70'ini IgG1, %20-30 unu IgG2, %10 'unu IgG3 ve %1-3 'ünü IgG4 oluşturur. IgG alt grupları için her ülkenin kendine ait yaş gruplarına

göre normalleri kullanılmalıdır (Aksu ve ark,2005). IgG alt grupları %30-40 hastada altı yaş dolayında düzelmektedir. İzlemede IgG3 %30 olguda tamamen düzelirken, IgG2 eksikliği olan olguların hiçbirinde düzelme olmamıştır (Buckley H.R.; 2016; Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, Kutukculer N., 2009). IgG1 düşüklüğü tek başına subgrup eksikliği sayılamaz, çünkü kendisi tek başına hipogammaglobunemi nedenidir. IgG4 sıkça görülen bir alt grup eksikliğidir, fakat klinik semptom yapmaz. Toplumda en sık görülen alt grup eksikliği IgG2 eksikliğidir. Sıklıkla IgA eksikliği ile beraberdir. IgG4 eksikliği de eşlik edebilir. Bakteri proteinleri IgG1 ve IgG3 uyarırken, polisakkaridler IgG2-IgG4 polisakkarid yapısındaki antijenlere karşı savunmayı sağlar (Wilson, M. E. Ve R. G. Hamilton, 1992). IgG alt grup eksikliği IgA eksikliği ve Ataksi -Telenjektazi gibi diğer immün yetmezliklere eşlik edebilir. Türk toplumunda IgG3 eksikliği IgG2'ye oranla daha sık görülür. Bazen sık hastalanmaya neden olabildiği gibi, bazen asemptomatik olabilmektedir (Kutukculer N., Karaca NE., Demircioglu O. veAksu G.; 2007). IgG3 ve pnömokok spesifik IgG düşüklüğü bulunduğu solunum yolu enfeksiyonlarına yakınlık artmaktadır (Barton JC, Bertoli LF, Barton JC ve Acton RT., 2016).

2.4.1.4 Süt Çocuğu Geçici Hipogammaglobunemi

Süt çocuğu doğum sonrasında anneden plasenta yoluyla geçen IgG ile korunurken, birinci aydan itibaren kendi IgG'sini üretmeye başlar. Bazı çocuklarda IgG üretimi üç yaşına kadar gecikebilmektedir. Son yıllardaki araştırmalara göre bazı hastalarda geç çocukluk dönemine, hatta erişkin döneme kadar IgG düşüklüğünün devam edebildiği görülmüştür (Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A ve Reislı I, 2010). Ortalama düzelme yaşınının 30-40 aydır (Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yıldız B, Azarsız E ve Kutukculer N, 2010). Bebeklerde IgG değerleri annedeki serum değerinden biraz daha yüksektir. IgG 25-30 günlük yarılanma ömrü ile gittikçe azalır, bebeklerde 3-12. aylar arasında IgG düzeyleri düşük seyredabilmektedir (Buckley R.H ve ark., 2016). SÇGH retrospektif bir tanıdır. IgG değerlerinin en erken normal değerlere gelen İmmünglobulin olduğu görülmüştür (Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yıldız B, Azarsız E ve Kutukculer N, 2010). Periferik T ve B lenfositleri normaldir. Asemptomatik olabildiği gibi sık yineleyen solunum yolu enfeksiyonları ile önümüze çıkabilir. SÇGH düşünölen 36-48. aya kadar İmmünglobulin seviyesi düzelmeyen hastaların YDIY klinik tablosuna döndükleri bildirilmektedir (Kütükçöler; 2009).

2.4.1.5 IgA eksikliği

2.4.1.5.1 Tanım

İmmün yetmezlikler içinde B hücre yetmezlik sınıfında, en sık rastlanan immün yetmezlik IgA eksikliğidir. Prevelansı 1/600 ve 1/800 dür. En çok Amerikalılar, Avusturyalılar ve Avrupalılarda görülmektedir (Zelazko ve ark.; 1998). IgA eksikliği prevelansı etnik gruplar arasında değişmektedir. İspanyada 1/18550, Asyalılarda 1/600 ve Japonlarda 1/155 görülmektedir. (Pan-hammarstrom Q. ve hammarstrom I., 2008; Pereira IF. ve ark., 1997; Kanoh T. ve ark., 1986; Weber-mzell D. ve ark., 2004.) Serum IgA düzeyi 7 mg/dl'den küçük olup diğer Ig değerlerinin normal olması selektif IgA eksikliğidir. IgA eksikliği spontan iyileşebilmektedir (Blum, Paul M., Richard Hong, ve E. Richard Stiehm., 1982). IgA eksikliği ileri yaşlarda da düzelmemektedir. Serum IgA düzeyi 7 mg/dl'den yüksek ve yaşa göre olması gereken normal değer iki standart sapmasından düşükse parsiyel IgA eksikliği olarak kabul edilir. Parsiyel IgA eksikliği olanları çoğunluğu beş yaşından sonra düzelmektedir (Kütükçüler ve ark, 2007). Semptomlar ilk yıl ortaya çıkmaktadır, fakat IgA seviyesinin düzeyi iki yaşına kadar normal seyredilmektedir. Genellikle iki yaşına doğru serum IgA düzeyinin düşüklüğü dikkat çeker ve hastalar takibe alınır. Hastaların Ig değerlerinin yaşa göre değerlendirilmesi gereklidir. İmmatür immün sistemin gelişimine bağlı olarak Ig değerleri yaşla değişmektedir. Erzurum'da yapılan bir çalışmada serum düzeylerinin yaş ilişkili olduğu ve özellikle dört yaş altında değerlerin daha düşük bulunduğu görülmüştür (Kaya Y, 2005). IgA eksikliği ve yaygın değişken İmmün yetmezliği olan hastaların hafıza B hücrelerinin sağlıklı yaşlılarına göre düşük olduğu gösterilmiştir (Celiksoy MH ve Yildiran A., 2016).

2.4.1.5.2 IgA eksikliğinde Enfeksiyonlar

Giardia etkenli ishaller, enterovirus enfeksiyonları (Brutton hastalarında meningoensefalit yapar (Wood P ve ark., 2007).) ve streptokok, stafilokok, pnömokok etkenli bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Hastaların otoimmünite, lenforetiküler maligniteler, aşı sonrası polio hastalıklarına yatkınlığı olur. Toksoplazma, rubella, CMV enfeksiyonları sonrasında da IgA eksikliği oluşabilmektedir (Stray-pedersen 2000).

Kapsüllü bakteri (H. İnfluenza, S.Pnömoni..) ilişkili üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık artmaktadır (Özbal Y., 1994; Buckley R.H ve ark., 2016).

IgG2-IgG4 eksikliği eşlik eden hastalarda rekürren sinopulmoner hastalıklar, bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen problemler olup, bronşektazi ve tekrarlayan pnömoniler, giardiyaya bağlı kronik ishaller, viral hepatit, meningoensefalit ve septisemi de görülebilir. Bronşektazilerin sık görüldüğü hastalarda hafıza B hücrelerin daha düşük olduğu görülmüş olup, hafıza B hücrelerinin 2 yaş sonrasında takibinin hastalığın klinik seyri açısından anlamlı bilgi sağladığı düşünülmektedir (Aghamohammadi A. ve ark; 2011).

IgA eksikliği olan hastalar da IgG alt grubundan IgG2-IgG4 eksikliği ilişkilidir. IgG değerinin içinde IgG2-IgG4 oranı az olduğu için farkedilmesi zordur, bu yüzden IgG alt gruplarının değerlendirilmesi gerekir. IgG2-IgG4 eksikliği eşlik eden hastalarda rekürren sinopulmoner hastalıklar, bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen problemler olup, bronşektazi ve tekrarlayan pnömoniler, giardiyaya bağlı kronik ishaller, viral hepatit, meningoensefalit ve septisemi de görülebilir. Özellikle IgG2 eksikliği sinopulmoner hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar ve ağır akciğer hastalıklarına yatkınlığı artırdığı için bu hastaların tespiti önemlidir. IVIG tedavisinden fayda görme olasılığı nedeniyle de değerlendirilmesi gerekir (Özbal Y., 1994; Buckley R.H ve ark., 2016). IgA'nın mukozal koruyuculuğu nedeniyle dış çürüklerini engelleyici özelliği bulunmaktadır ve IgA eksikliği bulunan hastalarda dış çürükleri artmaktadır. (Acharya S ve Mandal PK.; 2016).

2.4.1.5.3 IgA Eksikliklerinin İmmünpatogenez

IgA eksikliği ve YDIY mekanizması B hücre farklılaşmasındaki durma nedeniyle olmakta ve B hücre plazma hücrelerine dönmemektedir. Serumdaki Ig miktarı ile hastalığın ciddiyeti aynı düzlemde seyretmemektedir. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda hücresel immün sistem normaldir. Bazı hastalarda IgG alt grup eksikliği görülür. Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların B hücre izotip değişimi sonrasındaki patolojilere bağlı azaldığı düşünülmekteyken, izole IgA eksikliği olan hastaların izotip değişimi öncesinde I α germline transkriptinin azalması nedeniyle olduğu gösterilmiştir (Asano T., 2004).

Patogenez: (Özbal Y., 1994; Buckley R.H ve ark., 2016).

1. İmmünglobulin izotip değişimine bağlı bozukluklar (Dönüşüm bozukluğu)
2. İntrinsik B hücre defekti
3. B hücre farklılaşma bozukluğu
4. Farklılaşma için gerekli sitokin uyarısı yollarında değişim patolojileri
5. T hücre uyarı geçiş bozukluğu CD40L (T-B hücre ilişkisi)
6. 6. kromozom 21.lokus slgAD gen bozukluğu
7. Süpressör T hücre baskısı
8. Aktive olan apoptozis mekanizmaları (Yazdani ve ark; 2016)
9. Tedavi amaçlı kullanılan bazı ilaçlar da IgA eksikliğine yol açar.

Tablo 2.19 IgA eksikliği yapan ilaçlar (Truedsson ve ark., 1995, Hammarstörn 2000)

IgA eksiliği yapan ilaçlar

ACE inhibitörleri (kaptopril)

Romatizmal hastalık ilaçları (penisilamin, altın, sulfasalazin)

Epilepsi ilaçları (fenitoin, karbamazepin, valporik asit,lamotrijin) (Maruyama S, Okamoto Y, Toyoshima M, Hanaya R, Kawano Y, 2016)

Fenitoin (Supressor T hücre aktivasyonu yaparak, B hücrenin plazma hücreğine dönüşümüne engel olur.)

2.4.1.5.4 IgA eksikliğinde Genetik Faktörler

Selektif IgA eksikliği, Selektif IgG Alt Grup Eksikliği ve YDIY'in aynı gen defektleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda IgA taşıyan B hücrelerin çok olması IgA salınım defektini düşündürmektedir. IgA eksikliğinin genetik yapısı halen bilinmemektedir. Sporadik, OD ve OR geçişlerin görülmesi hastalığın çok sayıda genetik anormallikten oluşabileceğini düşündürmektedir. YDIY ile IgA eksikliğinin aynı ailenin farklı bireylerinde görülmesi ve IgA eksikliği ile takipli hastanın daha sonra YDIY'a dönmesi ya da YDIY takipli hastada zamanla izole IgA eksikliği oluşması ortak moleküler defekt olabileceğini düşündürmektedir. HLA-B8, HLA-A1, HLA-DR3, HLA-DQ2 haplotipleri de IgA eksikliğine yatkınlık meydana getirmektedir (Ochs, H. D., Smith, C. E.,

& Puck, J. M,2006; Schroeder ve ark., 1998; Vorechovský I, Webster AD, Plebani A ve Hammarström L.,1999).

2.4.1.5.5 IgA eksikliğinde Alerji

IgA eksikliği olan hastaların alerjik bulgularla kliniğe başvurusu sık görülmektedir (Nurkic J ve ark, 2015). Bazı semptomatik hastalarda IgA eksikliğini kompanse etmek için IgE artar, ciddi astım bulguları görülür (King ve ark; 2002). IgA hastalarının %20'sinde alerjik hastalıklar görülür (Taylor ve ark., 1973). Blokan IgA antikör (IgE ve IgG tipi) düzeyi 1/1000'den yüksek olan hastaların anaflaksi riski yüksektir. Anti-IgA düzeyinin 1/256'dan düşük olması anaflaksi riskini azaltır. Hastaların 3/5'i blokan antikör üretmektedir (King ve ark; 2002). Selektif IgA eksikliği bulunan hastaların klinik olarak alerji şikayetleri ile daha fazla başvurduğu görülmüş (Mohammadinejad P. ve ark.; 2015).

Sürekli enfeksiyon antijenlerinin üretilmesi ve bunların temizlenmesi için üretilen IgA sebebiyle otoimmünite gelişme riski artar. Kronik sinopulmoner ve gastrointestinal hastalıklar lenfadenopati oluşumuna matür B hücre oluşumunun durması neden olmaktadır (King ve ark; 2002). Karın içi lenf nodları lenfoma ile karıştırılabildiği için histolojik değerlendirilme için çıkarılmaktadır. Hastalara ürtiker, egzema, astım, alerjik rinit, konjunktivit ve atopik dermatit eşlik eder. IgA eksikliği olan hastaların izleminde atopik dermatite bağlı cilt lezyonlarının çocukluk çağında sık görülür (Gualdi G ve ark., 2015).

2.4.1.5.6 IgA eksikliğinde Otoantikörler ve Otoimmünite

İmmün yetmezlikte otoİmmünite self antijen toleransının kaybolması ve yok edilemeyen antijene karşı sürekli İmmün uyarının devam etmesi gibi uygun olmayan İmmün yanıtların sonucunda oluşur (Giardino G., 2016). IgA'nın otoİmmünite için Fc Parçası ile ITAM inhibasyonu yaparak otoİmmüniteye karşı koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir (Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M ve Monteiro RC., 2008). ANA, Anti-dsDNA, Anti-Tpo, Anti-Tg gibi antikörlerin bulunma insidansı yüksektir. Otoantikör seviyesi toplumdaki diğer bireylerden daha fazla olmasına rağmen klinik ilişki görülmemektedir. IgA eksikliği olan hastalarda bağ dokusu hastalıkları ve otoantikörlerin sebep olduğu hastalıkların görülme sıklığında artış vardır. IgA eksikliği olanlar ve diğer otoimmün hastalıklara sahip olanlar HLA-B8, HLA-DW3 gibi gen

lokuslarını toplumdaki diğer bireylerden daha fazla eksprese ederler. Bu durum ortak genetik zeminden geldiklerini göstermektedir (Frank MM ve ark., 1995). Otoimmün hastalıklar Konnektif doku hastalığı olanlarda IgM 19s yerine 7s ağırlığında monomerik yapıda bulunmuştur (Roizenblatt S, Goldenberg J, Gabriel A Jr, Hilário MO, Atra E., 1993).

Otoimmün Hemolitik Anemi, Otoimmün Trombositopeni, Juvenil Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritromatozus, Otoimmün Tiroidit, Addison hastalığı, Kronik Nefrit, Dermatomyozit, Evans Sendromu, Pulmoner Hemosideroz, Sarkoidoz, Sjögren Sendromu, HSP (Henoch Sjögren Purpurası), vitiligo görülen hastalıklardır (Camilleri JP, Moore RH, Griffiths DF ve Williams BD., 1992; Singh K., Chang C, Gershwin ME, 2014).

Pernisiyöz Anemi, İnflamatuar Barsak Sendromu, İntestinal Disakkarid Eksikliği, Laktaz Eksikliği, Pankreas Yetmezliği, Çölyak hastalığı, Kronik Aktif Hepatitler, Primer Bilier Siroz gibi hastalıklar da IgA eksikliği bulunan hastalarda daha sık görülebilmektedir.

Çölyak hastalarında anti gliadin IgA değerlendirildiğinde IgA olmadığı için sonuç negatif çıkar, bu hastalara tanı için gliadin IgG, doku transglutaminaz IgG antikorları bakılması (Yel 2010) ve intestinal biyopsi yapılması gerekmektedir.

2.4.1.5.7 IgA eksikliği ve Malignite

IgA eksikliğinde enfeksiyon sıklığı artmakta olup, enfeksiyona bağlı aşırı İmmün sistem uyarılması sonucunda transformasyon mutasyonları, DNA tamir mekanizmasında ki enzim defekleri ve onkojenik virüs enfeksiyonlarına bağlı olarak kanser gelişmektedir (Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M, 2006). Mide ve kolonda Epitelyum Tümör, Adenokarsinom, Hodgkin Lenfoma, ALL(Akut Lenfoblastik Lösemi), Hepatoma, Lenfosarkoma, Melanoma, Multiple Myeloma, Over Tümörleri, Squamoz Hücreli Karsinom, Malign Timoma IgA eksikliği bulunan hastalarda görülen malignitelerdir (King ve ark; 2002).

2.4.1.5.8 IgA eksikliğinin Tedavisi

IgA ve IgG alt grupları eksik olan hastalara IVIG verilebilir. IVIG enfeksiyon sıklığını azaltır ve kişinin hayat kalitesini artırır (Wood ve ark, 2007). Sık sinopulmoner

enfeksiyonu olan hastalara kapsüllü bakteri etkinliği olan antibiyoterapi başlanması, alerjik reaksiyonu olan hastalara antihistaminik tedavi verilmesi hastalığın şiddetini azaltır. Profllaktik tedavinin enfeksiyon sıklığını azaltmakta anlamlı olmadığı görülmüştür (Kutukculer N., Karaca NE., Demircioğlu O. ve Aksu G.; 2007).

IVIG ve kan ürünleri terapötik dozda IgA içerebilmektedir ve anti- IgA gelişmesine neden olabileceği için kullanılmamaktadır. Tüm IgA eksikliği olan hastalarda transfüzyon reaksiyon riski bulunmaktadır. Salgısal IgA yokluğuna bağlı antijenin fazla miktarda emilimi, antijenle bağlanacak antikor miktarında azalma ve anti-IgA antikorlarının oluşmasına bağlı reaksiyonlar meydana gelir (Ferreira A, Garcia Rodriguez MC, Lopez-Trascasa M, Pascual Salcedo D. ve Fontan G, 1988). Verilecek transfüzyonda IgA eksikliği olan başka bireyden hazırlanan ya da yıkanmış kan ürünü kullanılması gerekmektedir (King ve ark; 2002).

3.MATERYAL VE METOD

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji İmmünoloji Polikliniğinde takipli, 2006-2016 yılları arasında başvuran 15000 hastanın dosyada kayıtlı bilgileri retrospektif olarak incelendi. Onsekiz yaş altı toplam 654 hastanın serum IgA değeri yaşa uygun değerlerine göre 2 SD altında olanlar değerlendirmeye alındı. Periferik kan lenfosit alt gruplarında hücre sayımı normal ve plazmada izohemaglutininin titresi $>1/8$ olan hastaların YDIY hastalarından ayrımı yapıldı. Hastalardan 158'nin 4 yaşından sonra takibi yoktu, bu grup çalışmadan dışlandı. Dört yaşından sonra serum IgA değerlerinin düşük olarak devam ettiği görülen 380 hastaya süt çocuğu geçici hipogammaglobulinemi hastalarından ayrımı yapılarak IgA eksikliği tanısı konuldu. Sendromik hastalığı olan hastalar (Down sendromu, Turner Sendromu, Pierre Robin Sendromu...) sendromik özelliği bulunan immün yetmezliklere sahip olabilme ve diğer organ ve sistemlerde kusurlarla birlikte olabilme özellikleri nedeniyle listeden çıkarıldı. Periferik lenfosit alt gruplarında B ve NK hücre değerleri düşük olanlar, oksidatif burst bozukluğu tespit edilenler ve CH50 negatifliği saptanan hastalar değerlendirme dışında bırakıldı.

Bizim çalışmamızda; hastaların cinsiyeti, polikliniğe başvuru yaşı, hastalık başlangıç yaşı, büyüme persentilleri, başvuru şikayetleri, mevcut hastalıkları, kardiyak hastalıkları, otoimmün hastalıkları, cerrahi operasyonları, malign hastalıkları, alerjik hastalıkları ve gıda alerji etkenleri, inhalasyon alerjen türleri, hastanede yatış, hastanemizdeki izlem süreleri, hangi tür hastalıkları sık geçirdikleri, adenoid şikayetinin mevcudiyeti, kullandıkları ilaçları, profilaksi verilme süresi ve aşı uygulamasının mevcudiyeti, IgA serum değerinde düzelme olup olmaması, başlangıçta eşlik eden panhipogammaglobunemi mevcudiyeti, IV İmmünglobulin tedavi kullanımı açısından bilgiler toplandı. Laboratuvar testleri; tam kan sayımı ile lenfopeni ve nütropeni mevcudiyeti, nefelometrik olarak IgA, IgM, IgG, IgE serum değerleri, IgG alt gruplarının değerleri, izohemaglutinin değerleri, akım sitometri ile periferik serum lenfosit alt grupları değerlendirildi. Hastaların IgA serum değerlerine göre parsiyel ve izole IgA eksikliği sınıfı belirlendi. IgA değerlerinin takip süresince değişimi kaydedildi. Ailede akrabalık ve ailede mevcut özellikli hastalıklar YDIY ve IgA arasında belirtilen genetik ilişki ve ailesel yatkınlık nedeniyle araştırıldı.

Hastaların nötrofil değerleri ölçüldü. Serumda nötrofil sayısı $<1500/\text{mm}^3$ ölçülen değerler nötropeni olarak değerlendirildi. Nötropeni değerlerine göre; hafif nötropeni $1000-1500/\text{mm}^3$, orta nötropeni $500-1000/\text{mm}^3$, ağır nötropeni $<500/\text{mm}^3$ olarak sınıflandırıldı. Bir yaş altındaki hastalarda serum lenfosit değeri $<3000/\text{mm}^3$, 1 yaş üstündeki hastalarda serum lenfosit değeri $<1500/\text{mm}^3$ ölçülmesi lenfopeni olarak değerlendirildi.

Kan lenfosit sayımı akım sitometre ile yapıldı. İkinciöğulları ve arkadaşlarının çalışmasında belirlenen lenfosit yüzey belirteçlerin standart sapma değerleri referans alındı ve standart sapma değerlerin dışında kalan hastalar IgA eksikliği grubundan çıkarıldı. Bazı hastalarımızda enfeksiyon döneminde periferik lenfosit sayılarının değiştiği görüldü. Kontrollerde normal referans aralığında oldukları görülen hastalarımız çalışmaya dahil edildi. IgA ve YDIY arasındaki genetik benzerliğe bağlı dönüşüm olabilmesi nedeniyle hastalar YDIY dönüşümü açısından yakın takibe alındı.

Tablo 3.1 Yaşa göre serum lenfosit ve lenfosit yüzey belirteçlerinin düzeyleri (İkinciöğulları ve ark. 2004)

	Kord kanı	0-1 yaş	1-2 yaş	2-6 yaş	6-10 yaş	10-18 yaş
Lökosit	7.0-17.6	5.6-13.11	4.4-12.9	4.0-10.4	3.7-11.1	4.3-11.4
Lenfosit	3.3-7.1	3.2-10.8	2.2-8.1	1.5-5.2	1.5-7.6	1.7-5.7
CD3+CD4+	1.1-3.7	1.4-5.2	0.7-4.5	0.6-2.0	0.5-2.7	0.6-2.4
CD3+CD8+	0.4-1.6	0.6-3.0	0.4-3.2	0.3-1.3	0.3-2.1	0.4-1.5
CD3-CD16-CD56+	0.2-1.7	0.2-1.8	0.2-1.3	0.2-1.2	0.2-0.9	0.2-1.0
CD19+	0.3-1.4	0.5-3.6	0.5-3.6	0.3-1.2	0.2-2.2	0.2-1.3
CD20+	0.5-1.6	0.5-3.1	0.5-3.3	0.3-1.1	0.2-2.0	0.2-1.3

Nefelometrik değerlendirme ile ölçülen İmmünglobulin değerleri Tezcan ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu Türk çocuklarındaki normal değerler kullanılarak değerlendirildi. IgA referans değerleri Tablo 3.2 de gösterildi. İmmünglobulin ler için ± 2 SD'ya göre normal referans aralığı kabul edildi. Yaşa göre serum İmmünglobulin değerleri 2SD değerinin altında kalanlar İmmünglobulin eksikliği olarak değerlendirildi. IgA serum düzeyi <7 mg/dl olan hastalara İzole IgA eksikliği tanısı konuldu. Serum IgE düzeyleri için

daha önce tanımlanan normal IgE değerleri kullanıldı (Smith P.H. ve Ownby D.R., 2015). Tüm hastalar 4 yaşından sonra IgA dışındaki İmmünglobulin değerlerinin normale döndüğü görülerek izole ve parsiyel IgA eksikliği tanısı aldı.

Tablo 3.2 Referans aralıkları: Serum IgA Düzeyleri (mg/dL) (Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F ve Sanal O, 1996)

Yaş	Ortalama	ALT-ÜST Sınırlar	± 2 SD Sınırları
Kord kanı		<1,9-13,4	
0-30 gün		<1,9-13,4	
31-60 gün	16	9,52-28	9-30
61 gün- 5 ay	31	14,4-75,8	13,5-72
6-8 ay	30	5,44-62,2	7-123
9-12 ay	34	16,1-55,9	17-69
13-24 ay	56	33,9-89,1	30-107
25-36 ay	86	29-340	26-296
37-48 ay	103	50,5-266	44-244
49-72 ay	126	64,6-297	57-282
7-8 yıl	146	68,7-332	70-303
9-10 yıl	156	67,6-498	62-390
11-12 yıl	170	67,7-340	67-433
13-14 yıl	211	97,8-456	96-465
15-16 yıl	211	94,1-482	100-447
>16 yıl	229	136-383	139-378
Anne kanı	213	63,3-418	89-513

İstatistiksel Analiz: SPSS 20.0 WINDOWS İstatistik programına kaydedilen 380 hastanın bilgileri analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik ile ortalama, ortanca, yüzde, ortanca ±SD değerlendirmeleri yapıldı. Normal dağılım değerlendirilmesi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. χ^2 testi, normal dağılımı olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bilgiler için student T testi kullanıldı P<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

İmmünoloji polikliniğine 2006-2016 yılları arasında başvuran hastalarımızın %2,53'sini IgA eksikliği oluşturmaktaydı (380/15000). Hastalarımızın 193 'ü (50,8) kız, 187'si (49,2) erkek olup toplam 380 hastamız IgA eksikliği tanısı almıştı. K/E oranı 1,03 idi. Her iki cinsiyet arasında görülme sıklığında anlamlı fark görülmedi (p: 0,18, p>0,05). Hastaların ortalama tanı yaşı $7,5\pm 4,3$ olarak değerlendirildi. Kız hastalarda tanı yaşı $7,9\pm 4,3$ yaş, erkek hastalarda tanı yaşı $6,9\pm 4,3$ yaş olarak görüldü (p: 0,67). En çok tanı alma yaşı 4-7 yaş arasındaydı (171 hasta;%45). Enfeksiyon başlama yaşı $4,3\pm 4,6$ yaş idi. Kız hastalarda enfeksiyon başlama yaşı $4,8\pm 4,7$ yaş, erkek hastalarda $3,9\pm 4,4$ yaş görüldü (p: 0,22). IgA eksikliği saptanan hastaların 35'i (%9) asemptomatik olup rutin laboratuvar testleri sırasında tanı almıştı. IgA eksikliği bulunan hastalarda izlem süresi 0-10 yıl olarak değişmekte olup ortanca ve standart sapma değeri $2,05\pm 2,39$ yıl olarak görüldü (p: 0,99). İki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi. Tablo 4.1 de IgA eksikliği olan hastaların hastalık süreçlerinin değerlendirilmesi özetlendi.

Tablo 4.1 IgA eksikliği olan hastaların hastalık süreçlerinin değerlendirilmesi

	Kız (193)	Erkek (187)	Toplam (380)	Min-mak	P
Tanı yaşı	$7,9\pm 4,3$ yaş	$6,9\pm 4,3$ yaş	$7,5\pm 4,3$ yaş	0,6-18 yaş	0,22
Enfeksiyon başlama yaşı	$4,8\pm 4,7$ yaş	$3,9\pm 4,4$ yaş	$4,3\pm 4,6$ yaş	0-11 yaş	0,67
İzlem süresi	$2,05\pm 2,39$ yıl	$2,05\pm 2,22$ yaş	$2,00\pm 2,31$ yaş	0 – 10 yıl	0,99

On sekiz yaşında IgA eksikliği tanısı alan 3 hastamız mevcuttu. Altmış iki hastamız (%16,3) 4 yaş altında ön tanı ile takibe alınıp dört yaşından sonra IgA eksikliği tanısı aldı. Parsiyel IgA eksikliği olan 55(%16,7) hasta 4 yaş altında başvurmuştu. Dört yaş altında izleme alınan 7 (%11,2) hastamız izole IgA eksikliği tanısı aldı.

Tablo 4.2 IgA eksikliği olan hastalarda cinsiyete göre değerlendirilen özelliklerin karşılaştırılması

	Kız (193,%50,8)	Erkek (186,49,2)	IgA eksikliği tanılı tüm hastalarımız	P değerleri
Enfeksiyon başlama yaşı<1yaş	58 /(%30)	63 /(%33,8)	121 /(31.8)	0,42
Başvuru yaşı <4 Yaş	26 /(%13,4)	36 / (%19,3)	62 / (%16,3)	0,16
Başvuru yaşı >4 Yaş	166 /(%86)	150 / (%80,6)	316 / (%83.1)	0,25
Büyüme geriliği	14 / (%7,2)	15 /(%8)	29 / (%7.6)	0,68
Lenfopeni	9 / (%4.6)	8 / (%4.3)	17 /(%4,4)	0,89
Nötropeni	6 / (%3.1)	3 / (%1.6)	9 / (%2.3)	0,34
IgA değerleri	45,49±26,00 mg/dL	36,39±26,25 mg/dL	42,00±26,75	0,10
IgG düşüklüğü	14 / (7,2)	30 /(%16,1)	34 / (%8,9)	0,72
IgA seviyesi düzelme	24 / (12,4)	15 / (%8)	39 / (%10,2)	0,30
IgM düşüklüğü	9 / (%4.6)	18 / (%9,6)	27 / (%7.1)	0,48
IgG1 düşüklüğü	9 / (%4.6))	8 / (%4,3))	17 (%4,4)	0,23
IgG2 düşüklüğü	1 / (%0,5))	1 / (%0,5)	2 (%0,5)	0,42
IgG3 düşüklüğü	6 / (%4,1))	10 / (%5,3)	16 (%4,2)	0,51
IgG4 düşüklüğü	8 / (%4,1)	8 / (%4.3)	16 (%4,2)	0,50
Yüksek IgE	50 / (29,6)	70 / (%43,8)	120 / (%36,5)	0,08
İzohemaglutinin düşüklüğü	13 / (%6,7)	18 / (%9,6)	31 / (%8,1)	0,38
Alerjik hastalık	129 / (%64,7)	103 / (%53,2)	232/ (%61,4)	0,37
İnhalasyon alerjisi	51 / (%26,4)	31 / (%16,6)	82 / (%21,5)	0,71
Gıda alerjisi	18 / (%9,3)	18 / (%9,6)	36 / (%9,5)	0,86
İnhalasyon ve gıda alerjisi birlikteliği	10 / (%5,2)	11 / (%5,9)	21 (%5.5)	0,70
Otoimmün	27 / (%13,7)	25 / (%13,4)	52 / (%13.6)	0,35
Kanser	2 / (%1)	2 / (%1)	4 / (%1)	0,68
Kalp hastalığı	7 / (%3.6)	2 / (%1)	9 / (%2.3)	0,46
Cerrahi	2 / (%1)	4 / (%2)	6 / (%1.5)	0,60
Hastanede yatış	47 / (%24,3)	67 / (%36)	114 / (%30)	0,71
Ailede akrabalık	10 / (%5,2)	27 / (%14,5)	37 / (%9.7)	0,72

IgA eksikliği olan hastaların özellikleri cinsiyet dağılımına göre incelendi. IgA eksikliğinin kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). IgA eksikliği olan tüm hastaların %31,8'inin ($n: 121$), kız hastaların %30'unun ($n: 58$) ve erkek hastaların %33,8'inin ($n: 63$) enfeksiyon başlama öyküsü bir yaş altında idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,42$, $p>0,05$). IgA eksikliği olan tüm hastaların %16,3'ü ($n: 62$), kız hastaların %13,4'ü ($n: 26$) ve erkek hastaların %19,3'ü ($n: 36$) 4 yaşından önce başvurmuş idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,16$,

p>0,05). Tüm hastaların %83,1'inin (316), kız hastaların %86'sının (n: 166) ve erkek hastaların %80,6'sının (n: 150) başvuru yaşı dört yaş sonrası idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,25, p>0,05). Büyüme geriliği tüm IgA eksikliği olan hastaların %7,6'sında (n: 29), kız hastaların %7,2'sinde (n: 14) ve erkek hastaların %8'inde (n: 15) mevcut idi (p: 0,68). Lenfopeni tüm IgA eksikliği hastalarımızın %4,4'ünde, kız hastaların %4,6'sında (n: 9) ve erkek hastaların %4,3'ünde (n: 8) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,89, p>0,05). Nötropeni tüm IgA eksikliği hastalarının %2,3'ünde (n: 9), kız hastaların %3,1'inde (n: 6) ve erkek hastaların %1,6'sında (n: 3) görüldü ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,34, p>0,05). IgA düzeylerine bakıldığında tüm IgA eksikliği olan hastalarda 42,00±26,75 mg/dL, kız hastalarda 45,49±26,00, erkek hastalarda 36,39±26,25 olarak görüldü ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,10 p>0,05). IgG düşüklüğü tüm IgA eksikliği olan hastaların %8,9'unda (n: 34), kız hastaların %7,2'sinde (n: 14) ve erkek hastaların %16,1'inde (n: 30) eşlik etmekte idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,72 p>0,05). IgG alt grup düşüklüklerine bakıldığında ise IgG1 düşüklüğü tüm IgA eksikliği hastalarının %4,4'ünde (n: 17), kızların %4,6'sında (n: 9), erkeklerin %4,3'ünde (n: 8) (p: 0,23); IgG2 düşüklüğü tüm IgA eksikliği hastalarının %0,5'inde (n: 2), kızların %0,5'inde (n: 1), erkeklerin %0,5'inde (n: 1) (p: 0,42); IgG3 düşüklüğü tüm IgA eksikliği hastalarının %4,2'sinde (n: 16), kızların %4,1'inde (n: 6), erkeklerin %5,3'ünde (n: 10) (p: 0,51); IgG4 düşüklüğü ise tüm IgA eksikliği hastalarının %4,2'sinde (n: 16), kızların %4,1'inde (n: 8), erkeklerin %4,3'ünde (n: 8) (p: 0,50) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.(p>0,05). IgM düşüklüğü tüm IgA eksikliği hastalarının %7,1'inde (n: 27), kızların %4,6'sında (n: 9), erkeklerin %9,6'sında (n: 18) var idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,48 p>0,05). Yüksek IgE görülme sıklığına bakıldığında tüm IgA eksikliği hastalarının %36,5'inde (n: 120), kızların %29,6'sında (n: 50), erkeklerin %43,8'inde (n: 70) eşlik ettiği görüldü ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,08 p>0,05). Takipte IgA değerlerinde düzelme açısından incelendiğinde tüm IgA eksikliği hastalarının %10,2'sinde (n: 39), kızların %12,4'ünde (n: 24), erkeklerin %8'inde (n: 15) düzelme görüldü ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,30 p>0,05). İzohemaglutinin düşüklüğü tüm IgA eksikliği hastalarının %8,1'inde (n: 31), kızların %6,7'sinde (n: 13), erkeklerin %9,6'sında (n: 18) var idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,38 p>0,05). Tüm IgA

hastalarının %61,4'ünde (n: 232) alerjik hastalık, %13,6'sında (n: 52) otoimmün hastalık, %1'inde (n: 4) kanser, %2,3'ünde (n: 9) kalp hastalığı var idi. Alerjik hastalık beraberliği kız hastalarda %64,7 (n: 129) ve erkek hastalarda %53,2 (n: 103) (p: 0,37), otoimmün hastalık beraberliği kızlarda %13,7 (n: 27) ve erkeklerde %13,4 (n: 25) (p: 0,35), kanser varlığı kızlarda %1 (n: 2) ve erkeklerde %1 (n: 2) (p: 0,68), kalp hastalığı kız hastalarda %3,6 (n: 7) erkek hastalarda %1 (n: 2) (p: 0,46) idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Cerrahi öyküsü tüm IgA eksikliği hastalarımızda %1,5(n: 6), kız hastalarımızda %1(n: 2), erkek hastalarımızda %2 (n: 4) iken (p: 0,60); hastanede yatış tüm IgA hastalarımızın %30'unda (n: 114), kız hastalarımızın %24,3'ünde (n: 47), erkek hastalarımızın %36'sında (n: 67) mevcut idi (p: 0,71) ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Tüm IgA eksikliği hastalarımızın %9,7'sinde (n: 37), kız hastalarımızın %5,2'sinde (n: 109) ve erkek hastalarımızın %14,5'inde (n: 27) ailede akrabalık öyküsü var idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,72 p>0,05). İstatiksel değerlendirmede kız ve erkek cinsiyet karşılaştırmasında hastalarımızda anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.3 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği bulunan hasta grupları arasında lenfosit ve nötrofil ortanca ve standart sapma değerlerinin karşılaştırılması

	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği p değeri
Lenfosit (mm ³)	3278±1175	3254±1689	3253±1625 /p: 0,9
Nötrofil (mm ³)	4623±2553	4131±1905	4200±2012/ p: 0,10

Hastalarımızın nötrofil ve lenfosit değerleri karşılaştırıldı. Nötrofil ortanca değeri 4200±2012 mm³ idi. En düşük değer 400 mm³, en yüksek değer 16000 mm³ görüldü. Lenfosit ortanca değeri ve standart sapması 3253±1625 mm³ olarak hesaplandı. Lenfosit değerleri 190-12000 mm³ arasında değişim gösteriyordu. İzole IgA eksikliği olan hastalarda lenfosit ortanca değeri ve standart sapması 3278±1175 mm³, nötrofil değeri 4623±2553 mm³ olarak değerlendirildi. Parsiyel IgA eksikliği bulunan hastalarda lenfosit ortanca ve standart sapma 3254±1689 mm³ olarak değerlendirilirken, nötrofil standart sapması 4131±1905 mm³ olarak değerlendirildi. Lenfosit için p: 0,90 olarak değerlendirildi

ve nötrofil p değeri 0,10 olarak görüldü. Nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı yönünden izole ve parsiyel IgA eksikliği grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.4 IgA eksikliği bulunan gruplar arasında dermografik özelliklerin değerlendirilmesi

	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	P değeri
<i>Enfeksiyon başlama yaşı</i>	2,89±3,55	4,5±4,71	p: 0,15
<i>1 yaş altına enfeksiyonu başlayanlar</i>	21 / (%40,3)	100 / (%30,4)	p: 0,14
<i>Tanı yaşı</i>	7,17±3,59	7,50±4,47	p: 0,55
<i>Ön tanı <4 yaş altında alarak takip edilenler</i>	8 / (%15,3)	55 / (%16,7)	p: 0,76
<i>Panhipogammaglobunemi ile başlayanlar</i>	2 / (%3,8)	43 / (%13,1)	p: 0,07
<i>Cinsiyet</i>	K: 22(%42,3) E: 30(%57)	K: 171 (%52,1) E: 156(%47,5)	p: 0,18
<i>İzlem süresi</i>	1,69±1,83	2,1±2,37	p: 0,23 (2,05±2,31)
<i>Sık hastalanma (en sık şikayet)</i>	20 / (%38,4)	96 / (%29,2)	p: 0,18
<i>Bronşit (en sık geçirilen hastalık)</i>	20 / (%38,4)	144 / (%44)	p: 0,51
<i>Kilo persentili <3</i>	5 / (%9,6)	29 / (%8,8)	p: 0,77
<i>Hastaneye yatış</i>	10 / (%19,2)	65 / (%19,8)	p: 0,82
<i>Hastanede yatış sayısı</i>	0,84±1,57	1,31±2,3	P: 0,32 1,24±2,21
<i>Alerji</i>	30/ (%57,6)	202 / (%61,5)	p: 0,83
<i>Astım</i>	22 / (%42,3)	104 / (%31,7)	p: 0,14
<i>Inhalasyon alerjisi</i>	3 / (%5,7)	79 / (%24)	p: 0,59
<i>Gıda alerjisi</i>	7 / (%13,4)	33 / (%10)	p: 0,99
<i>Gıda ve inhalasyon alerjisi birlikteliği</i>	1 / (%1,9)	20 / (%6)	p: 0,83
<i>Adenoid hiperplazisi</i>	2/ (%3,8)	37 / (%11,2)	p: 0,99
<i>Kardiyak hastalıklar</i>	0	9 / (%2,7)	P: 0,48
<i>Otoimmün hastalıklar</i>	4 / (%7,6)	53 / (%16,1)	p: 0,48
<i>Malign hastalıklar</i>	1 / (%1,9)	3 / (%0,9)	p: 0,36
<i>Cerrahi müdahale</i>	1 / (%1,9)	5 / (%1,5)	p: 0,12
<i>Proflaksi</i>	21 / (%40,3)	70 / (%21,3)	p: 0,02
<i>Aşılama</i>	9 / (%17,3)	60 / (%18,2)	p: 0,88
<i>IgA düzeyleri</i>	8±5,6	47,4±24,7	P<0,001
<i>Düzelme yaşı</i>	0	7.3±2.3	P<0,001
<i>Gruplar arasında geçiş</i>	13 / (%25)	6 / (%1,8)	P<0,001
<i>IVIG desteği alanlar</i>	1 / (%1,9)	4 / (%1,2)	P: 0,52
<i>Akraba evliliği</i>	10 / (%19,2)	27 / (%8,2)	p: 0,75
<i>Nötrofil düşüklüğü</i>	1 / (%1,9)	8 / (%2,4)	p: 0,17
<i>Lenfosit düşüklüğü</i>	1 / (%1,9)	16 / (%4,8)	p: 0,79
<i>IgG düşüklüğü</i>	2 / (%3,8)	42 / (%12,8)	44 /361 p: <0,64
<i>IgG1 düşüklüğü</i>	2 / (%3,8)	15 / (%4,5)	17 /99 n p: 0,47

<i>IgG2 düşüklüğü</i>	0	2 / (%0,6)	2 /98 n p: 0,51
<i>IgG3 düşüklüğü</i>	2 / (%3,8)	14 / (%4,2)	16/ 101n p: 0,12
<i>IgG4 düşüklüğü</i>	3 / (%5,7)	13 / (%3,9)	16 /98n p: 0,52
<i>IgM düşüklüğü</i>	3 / (%5,7)	24 / (%7,3)	27/337n p: 0,19
<i>IgE yüksekliği</i>	14 / (%30,4)	106 / (%37,5)	p: 0,29
<i>Izohemaglutinin düşüklüğü</i>	6 / (%11,5)	25 / (%7,6)	p: 0,21

Enfeksiyon başlama yaşı izole IgA eksikliğinde $2,89\pm 3,55$, parsiyel IgA eksikliğinde $4,5\pm 4,71$ olarak görüldü ve ikisi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Enfeksiyon başlama yaşı birin altında olan izole IgA eksikliğinde %40,3 (n: 21), parsiyel IgA eksikliğinde %30,4 (n: 100) hasta var idi ve ikisi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Tanı yaşı izole IgA eksikliğinde $7,17\pm 3,59$, parsiyel IgA eksikliğinde $7,50\pm 4,47$ olarak görüldü ve ikisi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Dört yaş altında ön tanı alan izole IgA eksikliğinde %15,3 (n: 8), parsiyel IgA eksikliğinde %16,7 (n: 55) hasta var idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Diğer İmmünglobulin düzeylerinde eksiklik ile beraber izleme alınan ve takibinde IgA eksikliği tanısı konulan hastaların %3,8'i (n: 2) izole IgA eksikliği, %13,1'i (n: 43) parsiyel IgA eksikliği ile takipliydi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p: 0,05$ $p>0,05$). Diğer İmmünglobulin düzeylerinde düşüklük ile takibe alınan hastaların daha çok parsiyel IgA eksikliği grubunda olduğu istatistiksel olarak gösterildi. İzlem süresi izole IgA eksikliğinde $1,69\pm 1,83$, parsiyel IgA eksikliğinde $2,1\pm 2,37$ olarak görüldü ve iki grup arasında izlem açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın izlem süresi $2,05\pm 2,31$ idi ($p: 0,23$). IgA eksikliğindeki her iki alt grupta da en sık başvuru şikayeti sık hastalanma idi, İzole IgA eksikliğinde %38,4 (n: 20), parsiyel IgA eksikliğinde %29,2 (n: 96) hasta var idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). En sık geçirilen hastalık olan bronşit izole IgA eksikliğinde %38,4 (n: 20), parsiyel IgA eksikliğinde %44 (n: 144) var idi ve iki grup arasında bronşit sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Vücut ağırlığı %3'ün altında olan hastalara bakıldığında izole IgA eksikliğinde %9,6 (n: 5), parsiyel IgA eksikliğinde %8,8 (n: 29) var idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaneye yatış izole IgA eksikliği

hastalarımızın %19,2'inde (n: 10), parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın %19,8'sinde (n: 65) var idi ve iki grup arasında hastaneye yatış açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaneye yatış sayısı izole IgA eksikliği hastalarında $0,84\pm 1,57$ iken, parsiyel IgA eksikliği hastalarında $1,31\pm 2,3$ idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın izlem süresi $1,24\pm 2,21$ idi ($p: 0,32$). İzole IgA eksikliğinde alerji %57,6 (n: 30), astım %42,3 (n: 22), inhalasyon alerjisi %5,7 (n: 3), gıda alerjisi %13,4 (n: 7), gıda ve inhalasyon alerjisi birlikteliği %1,9 (n: 1), adenoid hiperplazisi %3,8 (n: 2) hastada var iken: parsiyel IgA eksikliğinde alerji %61,5 (n: 202), astım %31,7 (n: 104), inhalasyon alerjisi %24,(n: 79), gıda alerjisi %10 (n: 33), gıda ve inhalasyon alerjisi birlikteliği %6 (n: 20), adenoid hiperplazisi %11,2 (n: 37) hastada var idi. İzole IgA eksikliğinde kardiyak hastalık görülme sıklığı %0, otoimmün hastalık görülme sıklığı %7,6 (n: 4), malign hastalık görülme sıklığı %1,9 (n: 1) iken, parsiyel IgA eksikliğinde kardiyak hastalık görülme sıklığı %2,7 (n: 9), otoimmün hastalık görülme sıklığı %16,1 (n: 53), malign hastalık görülme sıklığı %0,9 (3) idi, ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Cerrahi müdahale açısından bakıldığında izole IgA eksikliği hastalarımızın %1,9'unda (n: 1), parsiyel IgA eksikliğinde %1,5 (n: 5) var idi ve iki grup arasında cerrahi müdahale açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Profilaksi başlama izole IgA eksikliğinde %40,3 (n: 21) ve parsiyel IgA eksikliğinde %21,3 (n: 70) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. ($p<0,05$). Aşılama izole IgA eksikliği hastalarımızın %17,3'üne (n: 9) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın %18,2'sine (n: 60) yapılmıştı ve aşılama açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). IgA düzeyleri izole IgA eksikliğinde $8\pm 5,6$, parsiyel IgA eksikliğinde $47,4\pm 24,7$ idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Düzeltme yaşı açısından bakıldığında izole IgA eksikliği hastalarımızın hiçbirinde düzeltme görülmezken, parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın düzeltme yaşı 7.3 ± 2.3 idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Gruplar arası geçiş izole IgA eksikliğinden %25 (n: 13) ve parsiyel IgA eksikliğinden %1,8 (n: 6) olarak görüldü ve gruplar arası geçiş açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Akraba evliliği izole IgA eksikliğinde %19,2 (n: 10) ve parsiyel IgA eksikliğinde %8,2 (n: 27) mevcut idi, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). IgA eksikliği olan hastaların %9,7'sinde anne-baba akrabalığı tespit edilmiştir (n: 37). IVIG tedavi ihtiyacı açısından izole IgA

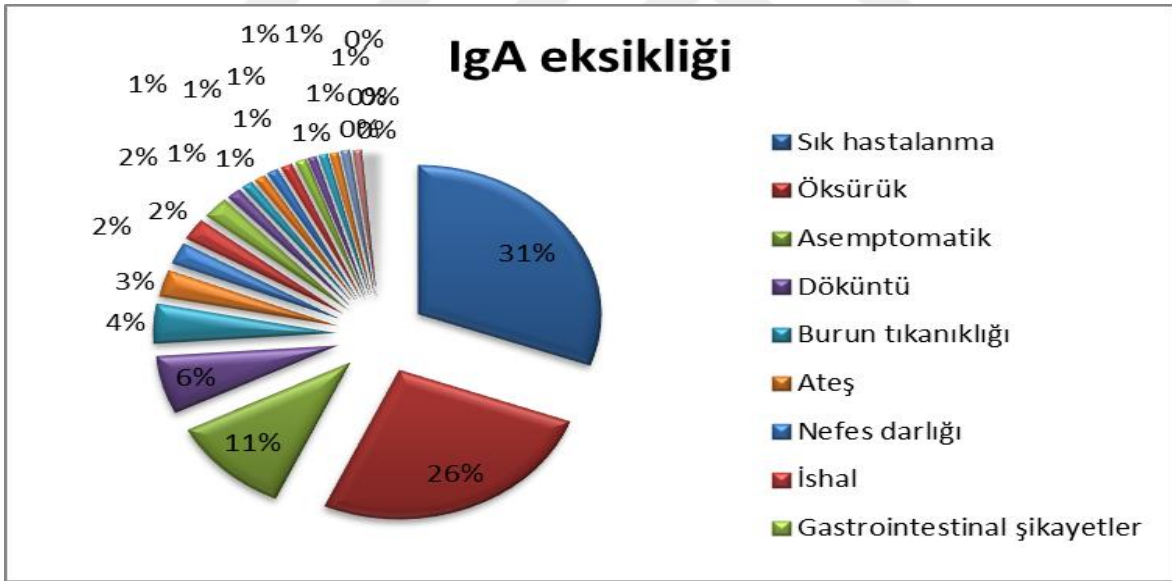
eksikliğinde %1,9 (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliğinde %1,2 (n: 4) mevcut idi, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Başvuru sırasında ve takipte saptanan laboratuvar testleri incelendiğinde; nötrofil düşüklüğü izole IgA eksikliğı hastalarında %1,9 (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliğı hastalarında %2,4 (n: 8) ($p: 0,17$), lenfosit düşüklüğü izole IgA eksikliğı hastalarında %1,9 (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliğı hastalarında %4,8 (n: 16) idi ($p: 0,40$) ve iki grup arasında lenfosit düşüklüğü, nötrofil düşüklüğü açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). IgG düşüklüğü izole IgA eksikliğı hastalarında %3,8 (n: 2) ve parsiyel IgA eksikliğı hastalarında %12,8 (n: 42) idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$). IgG alt gruplar karşılaştırıldığında ise; izole IgA eksikliğı hastalarında IgG1 düşüklüğü %3,8 (n: 2), IgG2 düşüklüğü 0, IgG3 düşüklüğü %3,8 (n: 2), IgG4 düşüklüğü %5,7 (n: 3) ve parsiyel IgA eksikliğı hastalarında IgG1 düşüklüğü %4,5 (n: 15), IgG2 düşüklüğü %0,6 (n: 2), IgG3 düşüklüğü %4,2 (n: 14), IgG4 düşüklüğü %3,9 (n: 13) idi ve iki grup arasında IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düşüklüğü açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). IgM düşüklüğü izole IgA eksikliğinde %5,7 (n: 3) ve parsiyel IgA eksikliğinde %7,3 (n: 24) idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). IgE yüksekliğı izole IgA eksikliğinde %30,4 (n: 14) ve parsiyel IgA eksikliğinde %37,5 (n: 106) idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İzohemaglutinin düşüklüğü izole IgA eksikliğinde %11,5 (n: 6) ve parsiyel IgA eksikliğinde %7,6 (n: 25) görüldü, iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5 IgA eksikliği olan hastalarda başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması

ŞİKAYETLER	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği	P değeri
Sık hastalanma	20	96	116	0,18
Öksürük	8	91	99	0,85
Asemptomatik	4	37	41	0,47
Döküntü	3	21	24	0,86
Burun tıkanıklığı	0	16	16	0,33
Ateş	2	9	11	0,65
Nefes darlığı	1	8	9	0,82
İshal	3	6	9	0,35
Kusma	2	7	9	0,35
Hırıltı	1	4	5	0,52
Kaşıntı	1	3	4	0,44
Oral aftöz lezyonlar	1	3	4	0,44
Büyüme geriliği	1	3	4	0,44
Göz iltihabı	0	4	4	
Boğaz enfeksiyonu	0	4	4	
Ailede immün yetmezlik bulunması	3	0	3	
Geniz akıntısı	0	3	3	
Ödem	0	3	3	
Halsizlik	0	3	3	
Kanama	0	3	3	
Öksürük	1	0	1	
Kilo fazlalığı	0	1	1	
Nefes darlığı	0	1	1	
Hastanede yatış öyküsü	0	1	1	
Lenfadenopati	1	0	1	

Hastaların polikliniğimize en sık başvuru şikayeti 116 / (%31,3) hastada ki sık hastalanma idi. İzole IgA eksikliği olan hastaların 20'sinde (%38), parsiyel IgA eksikliği olanların 97'sinde (%29) en sık başvuru şikayeti sık hastalanma idi ve iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İkinci en sık şikayet 99 (%26) hastada saptanan öksürük idi. İzole IgA eksikliği olan hastaların 8'inde (%38), parsiyel IgA eksikliği olanların 91'inde (%29) en sık ikinci başvuru şikayeti öksürük idi ve iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Klinik şikayeti olmayıp tesadüfi tespit edilen hasta sayısı 41 / (%10,7) olup, İzole IgA eksikliği olan 4 (%7,6) hasta, parsiyel IgA eksikliği olan 37 (%9,7) hasta bulunmaktaydı. İki hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Döküntü, burun tıkanıklığı, ateş, nefes darlığı, ishal, kusma, ishal, hırıltı, kaşıntı, oral aftöz lezyonlar, büyüme geriliği, göz iltihabi, boğaz iltihabi, ailede immün yetmezlik bulunması, geniz akıntısı, ödem, halsizlik, kanama, öksürük, kilo fazlalığı, nefes darlığı, hastanede yatış öyküsü, lenfadenopati diğer kliniğe başvuru şikayetlerini oluşturmakta olup, iki hasta grubu arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Şikayetlerin orantısal karşılaştırılması tablo 4.1 de gösterilmiştir.



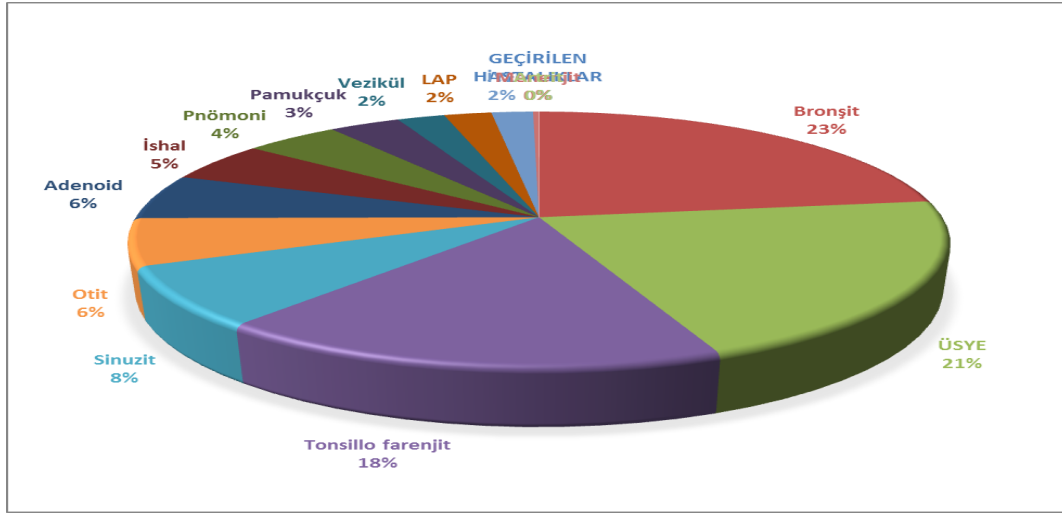
Şekil 4.1 IgA eksikliği bulunan hastaların şikayetlerinin oransal karşılaştırılması

Tablo 4.6 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların geçirdiği hastalıkların karşılaştırılması

GEÇİRİLEN HASTALIKLAR	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği	P değeri
Bronşit	20/(%38,4)	144/(%43,9)	164/(%43,1)	0,51
ÜSYE	17/(%32,7)	140/(%42,6)	157/(%41,3)	0,16
Tonsillo farenjit	23/(%44,2)	121/(%36,8)	144/(%37,8)	0,31
Sinuzit	8/(%15,4)	48/(%14,7)	56/(%14,7)	0,89
Otit	7/(%13,4)	36/(%10,9)	43/(%11,3)	0,60
Adenoid	2/(%3,8)	37/(%11,3)	41/(%10,7)	0,99
İshal	11/(%21,2)	25/(%7,6)	36/(%8,4)	0,05
Pnömoni	4/(%7,7)	27/(%8,3)	32/(%8,4)	1
Pamukçuk	6/(%11,5)	20/(%6,1)	26/(%6,8)	0,15
Vezikül	0/(%0)	12/(%3,7)	12/(%3,1)	0,38
LAP	5/(%9,6)	12/(%3,7)	17/(%4,4)	0,68
İYE	0	14/(%4,3)	14/(%3,6)	0,23
Menenjit	0	2/(%0,6)	2/(%0,5)	1
Artrit	0	0	0	---

İzlem sırasında en sık geçirilen hastalık 164 (%43,1) hastada saptanan bronşitti. ÜSYE 157 (%41,3) hastanın şikayeti olarak 2. sırada yer alırken, tonsillofarenjit 144 (%37,8) hastanın şikayeti olarak 3. en sık şikayetti. Veziküllü cilt enfeksiyonları, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonu sadece parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda görüldü. İzole IgA eksikliği olan ve parsiyel IgA eksikliği olan hastalar arasında geçirilen hastalıklar açısından ishal enfeksiyonu dışında anlamlı fark görülmedi (p: 0,25, p>0,05). İshal

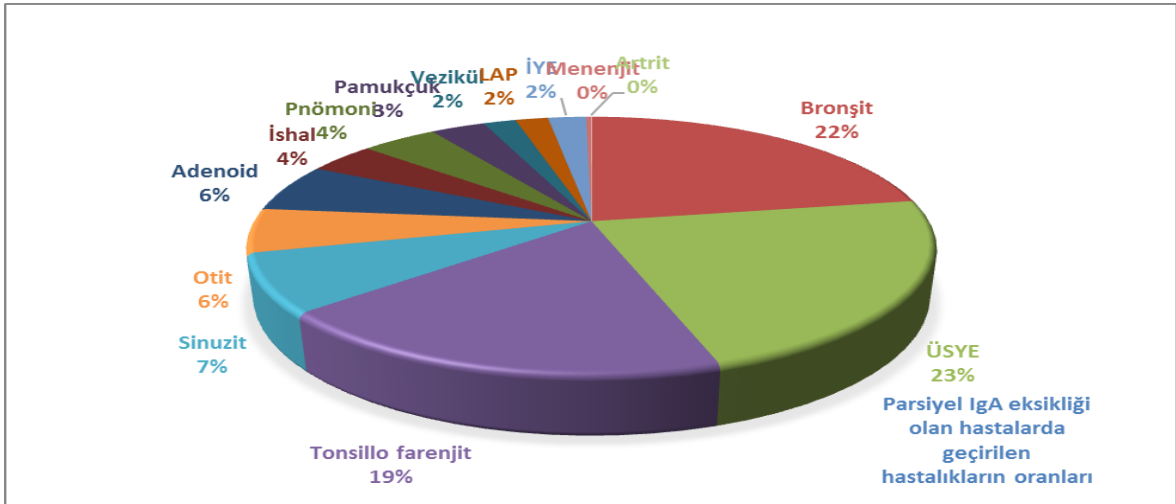
enfeksiyonu izole IgA eksikliği bulunan hastalarda daha sık görülmekteydi (p: 0,05). Geçirilen hastalıklara göre oranların karşılaştırılması şekil 4.3 te verilmiştir.



Şekil 4.2 IgA eksikliği bulunan hastaların geçirdiği hastalıkların oransal karşılaştırılması



Şekil 4.3 İzole IgA eksikliği bulunan hastaların geçirdiği enfeksiyonların oransal karşılaştırılması



Şekil 4.4 Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda geçirilen hastalıkların oransal karşılaştırılması

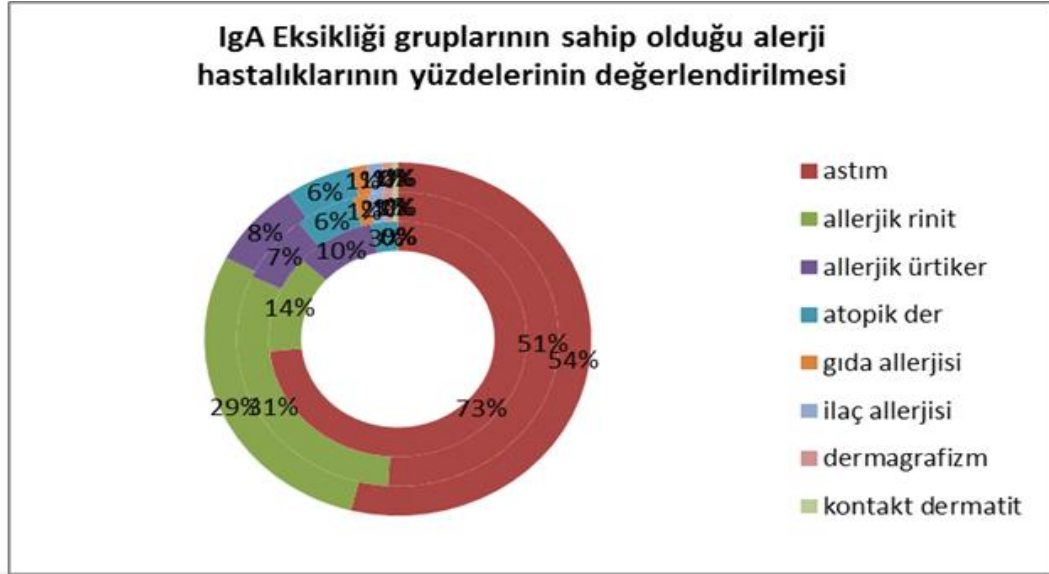
Yoğun bakım yatışı olan 5 hastamız vardı ve IgG subgrup ölçümü yapılmamıştı. İzole IgA eksikliği olan 2 ve parsiyel IgA eksikliği olan 3 hastamız mevcuttu. Hastaların lenfosit sayıları normaldi. Yoğun bakım yatışı olan hastalarımızın enfeksiyon döneminde; bir hastamızda nötropeni üç hastamızda panhipogammaglobunemi mevcuttu. Takip sırasında; bu hastalardan biri izole IgA eksikliği, ikisi parsiyel IgA eksikliği tanısı aldı.

Tablo 4.7 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu alerjik hastalıkların orantısal karşılaştırılması

ALERJİ HASTALIKLARI	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği	P değeri
Astım	22	102	124	0,10
Alerjik rinit	4	62	66	0,11
Alerjik ürtiker	3	15	18	0,70
Atopik dermatit	1	12	13	0,52
Gıda alerjisi	0	3	3	
İlaç alerjisi	0	3	3	
Dermagrafizm	0	2	2	
Kontakt dermatit	0	1	1	

Toplam 230 hastamızda alerjik hastalık mevcuttu (%60,5). Astım 124 hastada (%32,6) bulunup en sık eşlik eden alerjik hastalıktı. İzole IgA eksikliği olan 30 (%57) hastada alerjik hastalık mevcut olup, 22 (%42) hastada astım bulunmaktaydı. Parsiyel IgA eksikliği tanılı hastaların 202'sinde (%61,5) alerjik hastalık mevcut olup, 104 hastada (%31,7) astım vardı. İki hasta grup arasında ki kare testi yapılmış ve anlamlı fark saptanmadı (p: 0,14 p>0,05). İkinci en sık alerji hastalığı 66 hasta ile (%17,3) alerjik rinitti. İzole IgA eksikliği olan hastaların 4'ünde (%7,9), parsiyel IgA eksikliği olanların 62'sinde (%18,9) alerjik rinit mevcuttu ve iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Üçüncü en sık alerji hastalığı alerjik ürtiker olup 18 (%4,7) hastamızda görüldü. İzole IgA eksikliği olana hastaların 3'ü (%5,7) ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların 15'inde (%4,5) inde vardı ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).). Atopik dermatit izole IgA eksikliği hastalarımızın %1,9'unda (n: 1), parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın %3,6'sinde (n: 12) var idi ve iki grup arasında atopik dermatit hastalığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Bu alerji hastalıklarının dışında hastalarımızda ilaç alerjisi, gıda alerjisi,dermagrafizm ve kontakt dermatit görüldü. Hasta sayıları ve gruplar arasında istatistik anlamlılık tablo 4.2 de gösterildi. İki hasta grup arasında anlamlılık bazı hasta gruplarında hasta bulunmaması nedeniyle değerlendirilemedi. Şekil 4.6 IgA eksikliği olan hastalar ile izole IgA eksikliği olan ve parsiyel IgA eksikliği olan hastalar arasında orantısız karşılaştırmayı göstermektedir.

Hastaneye yatış izole IgA eksikliği hastalarımızın %19,2'inde (n: 10), parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın %19,8'sinde (n: 65) var idi ve iki grup arasında hastaneye yatış açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).



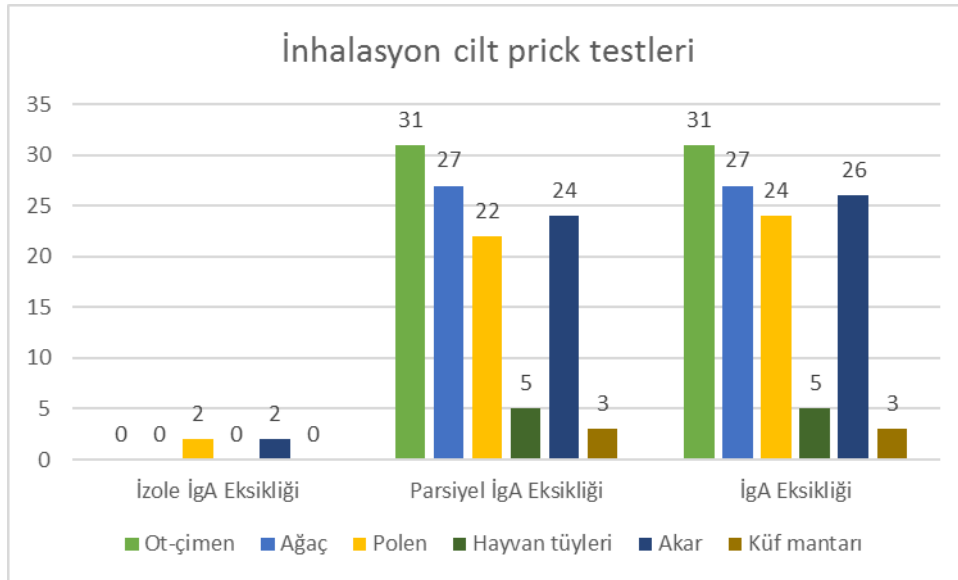
Şekil 4.5 IgA eksikliği olan tüm hastalar ile izole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların alerjik hastalık oranlarının değerlendirilmesi

İnhalasyon alerjisi 82 hastamızda vardı. Cilt prick testleri yada plazma spesifik IgE testleri kullanılarak alerjen türleri belirlendi. İzole IgA hastalarında polen ve akar alerjisi dışında allerjen görülmedi. Bazı hastalarımızda birden fazla allerjen türüne karşı alerji bulunması nedeniyle, allerjenler hastalardan bağımsız olarak kategorize edilerek değerlendirilmiştir.

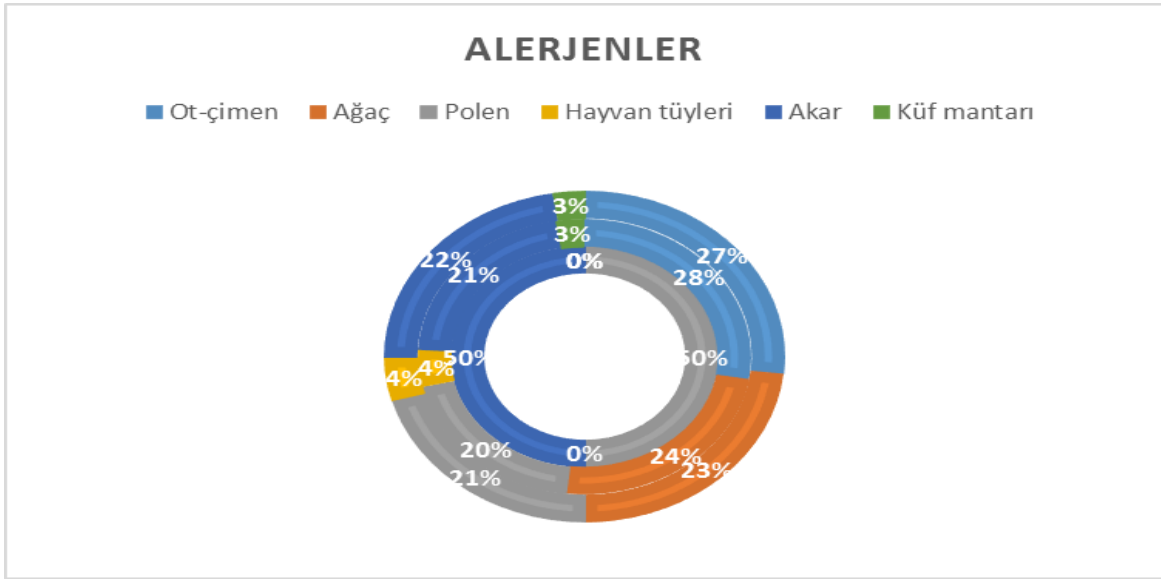
Tablo 4.8 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların allerjen florasının cilt prick test sonuçları değerlendirilerek orantısal karşılaştırılması

Allerjenler	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği	P değeri
Ot-çimen	0	31	31	0,02
Ağaç	0	27	27	0,15
Polen	2	22	24	0,55
Hayvan tüyleri	0	5	5	1
Akar	2	24	26	0,35
Küf mantarı	0	3	3	1

Cilt prick testinde ot-çimen alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %8,1'inde, izole IgA eksikliği hastalarının 0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %9,4'ünde (n: 31) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Cilt prick testinde ağaç alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %7,1'inde, izole IgA eksikliği hastalarının 0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %8,2'ünde (n: 27) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cilt prick testinde polen alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %6,3'ünde (n: 24), izole IgA eksikliği hastalarının %3,8'inde (n: 2) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %6,7'sinde (n: 22) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cilt prick testinde akar alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %6,8'inde (n: 26), izole IgA eksikliği hastalarının %3,8'inde (n: 2) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %7,3'ünde (n: 24) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cilt prick testinde hayvan tüyü alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %1,3'ünde (n: 5) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %1,5'inde (n: 5) mevcut idi. İzole IgA eksikliği hastalarında mevcut değildi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cilt prick testinde küf mantarı alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %0,7'sinde (n: 3) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,9'unda (n: 3) mevcut idi. İzole IgA eksikliği hastalarında mevcut değildi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arası karşılaştırma şekil ... da gösterilmiştir.



Şekil 4.6 İnhalasyon cilt prick testlerinin IgA eksikliği bulunan hastalarda karşılaştırılması



Şekil 4.7 IgE eksikliği hastalarının cilt prick testinde tespit edilen allerjenlerinin orantısal değerlendirilmesi

Kanda spesifik IgE taraması ile tanı konulan alerji hastalarımızın değerlendirilmesi tablo 4.8 de gösterilmiştir.

Tablo 4.9 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu inhalasyon spesifik IgE orantısal karşılaştırılması

Inhalasyon spesifik IgE	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği ³	IgA eksikliği ²	p değeri
İnhalasyon testi 1	0	6	6	
İnhalasyon testi 2	0	2	2	
İnhalasyon testi 1-2	1	3	4	0,33

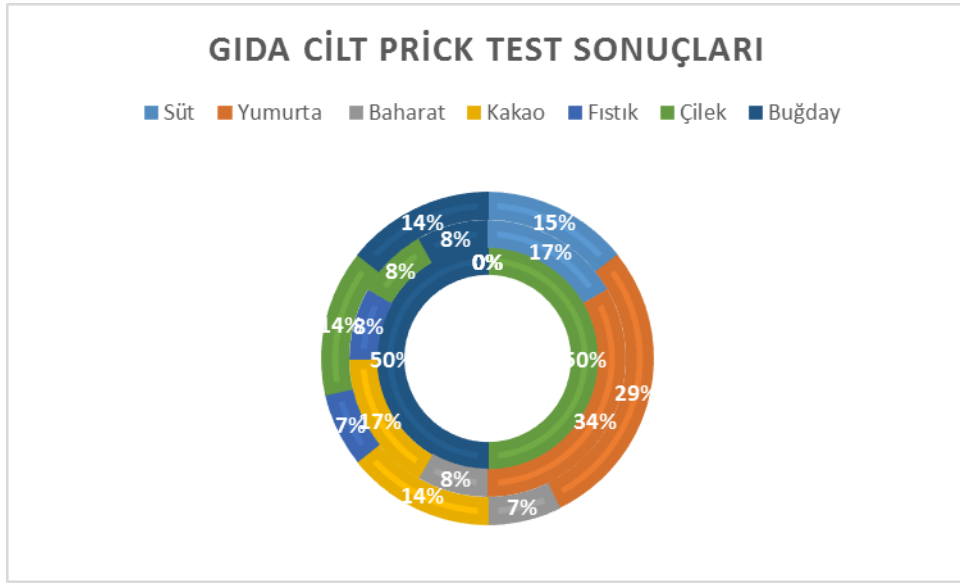
İnhalasyon 1 spesifik IgE testi pozitif bulunan hastalarımız; tüm IgA eksikliği hastalarımızın %1,5'ini (n: 6) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %1,8'ini (n: 6) oluşturmakta idi. İzole IgA eksikliği hastalarında mevcut değildi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). İnhalasyon 2 spesifik IgE testi pozitif bulunan hastalarımız; tüm IgA eksikliği hastalarımızın %0,5'inde (n: 2) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,6'sında (n: 2) mevcut idi. İzole IgA eksikliği hastalarında mevcut değildi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). İnhalasyon 1 ve 2 spesifik IgE

testi pozitif bulunan hastalarımız; tüm IgA eksikliği hastalarımızın %1'inde (n: 4) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,9'unda (n: 3) mevcut idi. İzole IgA eksikliği hastalarının %1,9'da (n: 1) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.10 Cilt prick testinde izole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların gıda alerjenlerinin değerlendirilmesi

Gıda alerjileri	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği
Süt	0	2	2
Yumurta	0	4	4
Baharat	0	1	1
Kakao	0	2	2
Fıstık	0	1	1
Çilek	1	1	2
Buğday	1	1	2

Gıda alerjisi 40 hastamızda vardı. Cilt prick testleri yada alerji spesifik IgE testleri kullanılarak alerji türleri değerlendirildi. İzole IgA hastalarında çilek ve buğday alerjisi dışında allerjen görülmedi. Cilt prick testinde yumurta alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %1'inde (n: 4), izole IgA eksikliği hastalarının 0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %1,2'inde (n: 4) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cilt prick testinde süt ve kakao alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %0,5'inde (n: 2), izole IgA eksikliği hastalarının 0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,6'sında (n: 2) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cilt prick testinde fıstık ve baharat alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %0,2'inde (n: 1), izole IgA eksikliği hastalarının %0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,3'sinde (n: 1) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cilt prick testinde çilek ve buğday alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %0,5'inde (n: 2), izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,3'ünde (n: 1) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). IgA eksikliği grupları arasında orantısal karşılaştırma şekil 4.8 da gösterilmiştir.



Şekil 4.8 Cilt prick testinde izole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların gıda alerjenlerinin oransal değerlendirilmesi

IgA eksikliği grupları arasında cilt prick gıda alerjenlerinin orantısal karşılaştırılması

Kanda spesifik IgE taraması ile allerjen türleri belirlenen IgA eksikliği tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızın değerlendirilmesi tablo ... de gösterilmiştir.

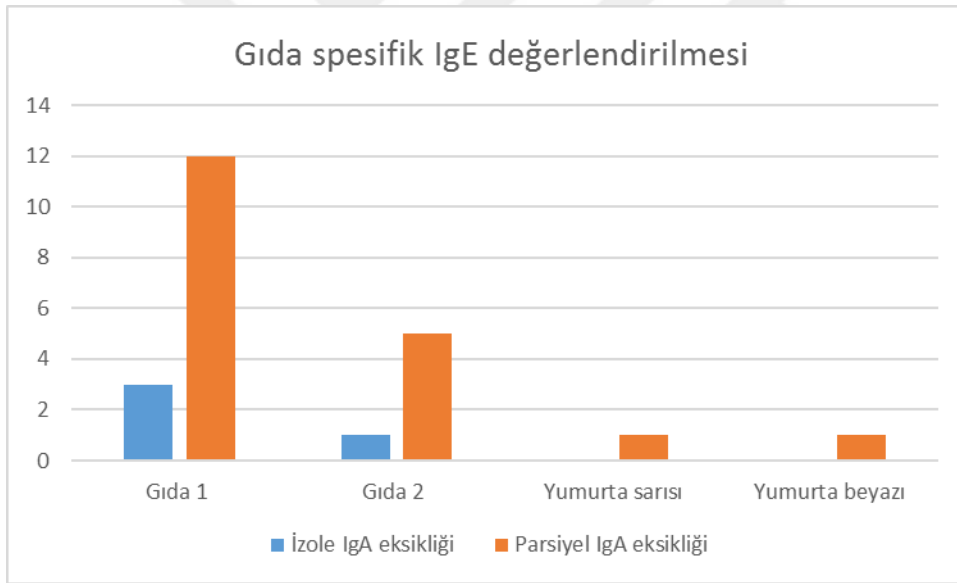
Tablo 4.11 IgA eksikliği hastalarında gıda spesifik IgE pozitifliği bulunan hasta sayılarının ve p değerlerinin karşılaştırılması

Gıda alerjileri	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği	P değeri
Gıda 1	3	12	17	0,71
Gıda 2	1	5	6	0,58
Yumurta beyazı	1	1	2	0,25
Yumurta sarısı	0	1	1	

Gıda 1 spesifik IgE testi pozitif bulunan hastalarımız; tüm IgA eksikliği hastalarının %4,4'ünde (n: 17), izole IgA eksikliği hastalarının %5,7'sinde (n: 3) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %3,6'sında (n: 12) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Gıda 2 spesifik IgE testi pozitif bulunan hastalarımız; tüm IgA

eksikliği hastalarının %1,5'inde (n: 6), izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %1,5'inde (n: 5) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Yumurta beyazı spesifik IgE testi pozitif bulunan hastalarımız; tüm IgA eksikliği hastalarının %0,5'inde (n: 2), izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,3'ünde (n: 1) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Yumurta sarısı spesifik IgE testi pozitif bulunan hastalarımız; tüm IgA eksikliği hastalarının %0,2'sinde (n: 1), izole IgA eksikliği hastalarının %0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,3'ünde (n: 1) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Şekil 4.9 IgA eksikliği hastalarının gıda spesifik IgE pozitifliği bulunan hasta sayılarının karşılaştırılması



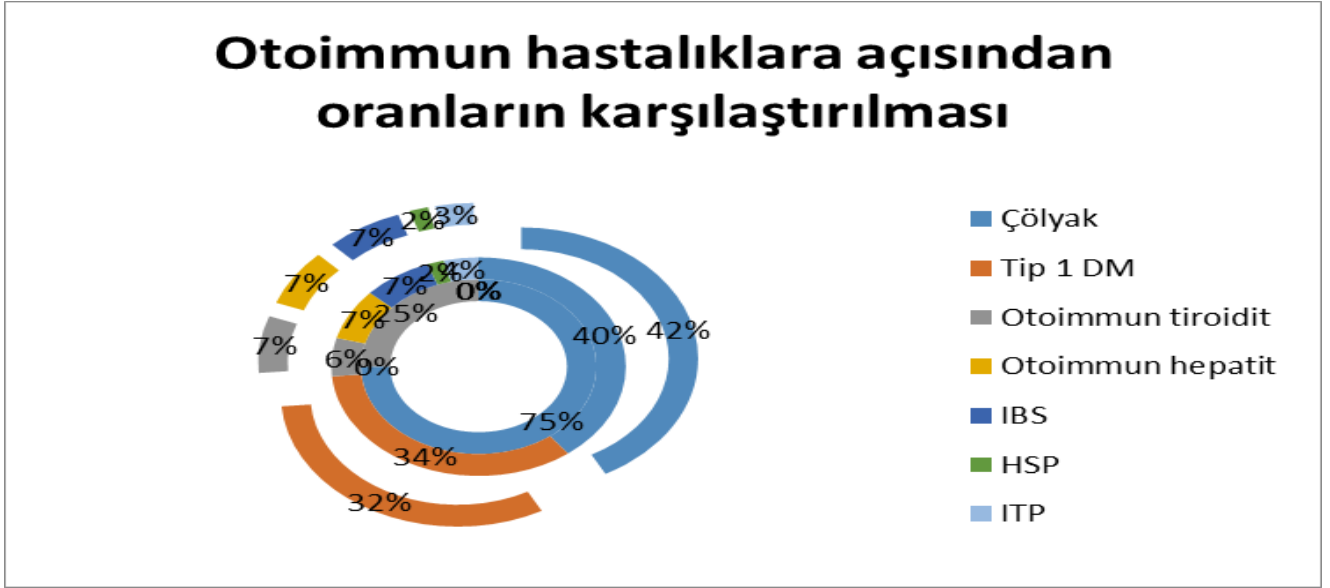
İzole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1), parsiyel IgA eksikliği hastalarının %6'sında (n: 20) gıda ve inhalasyon alerjisi birlikte görüldü ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p: 0,83 p>0,05$).

Tablo 4.12 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu otoimmün hastalıkların orantısal karşılaştırılması

Otoimmün hastalıklar	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	P değeri
Çölyak	3	21	1
Tip 1 DM	0	18	0,15
Otoimmün tiroidit	1	3	0,44
Otoimmün hepatit	0	4	1
IBS	0	4	1
HSP	0	1	1
ITP	0	2	1

Dört hasta İzole IgA eksikliği olmak üzere 57/(%15) IgA eksikliği bulunan hastamızda otoimmün hastalık mevcuttu ve izole IgA eksikliği hastalarının %7,6'sında (n: 4) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %16,1'inde (n: 53) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalarımız da en sık bulunan otoimmün hastalık %6,3'ünde bulunan (n: 24) çölyak hastalığı idi ve izole IgA eksikliği hastalarının %5,7'sinde (n: 3) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %6,4'ünde (n: 21) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). İkinci en sık görülen otoimmün hastalık %4,7'sinde bulunan (n: 18) hastamızda tip 1 diyabet mellitus idi ve izole IgA eksikliği hastalarının %0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %5,4'ünde (n: 18) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Otoimmün tiroidit hastalarımızın %1'inde (n: 4), izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %1'inde (n: 3) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Otoimmün hepatit ve IBS hastalarımızın %1'inde (n: 4), izole IgA eksikliği hastalarının %0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %1,2'sinde (n: 4) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Çölyak, otoimmün tiroidit ve tip 1 diyabet mellitus hastalığının birlikte görüldüğü 2 hastamız mevcuttu. ITP hastalarımızın %0,5'inde (n: 2), parsiyel IgA eksikliği

hastalarının %0,6'sinde (n: 2) mevcut iken HSP hastalarımızın %0,2'sinde (n: 1), parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,3'ünde (n: 1) mevcut idi ve iki hastalık izole IgA eksikliği bulunan hastalarda görülmedi. İki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Otoimmün hastalıklar açısından IgA eksikliği bulunan İzole ve parsiyel IgA eksikliği bulunan gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görülmedi ($P>0,05$).

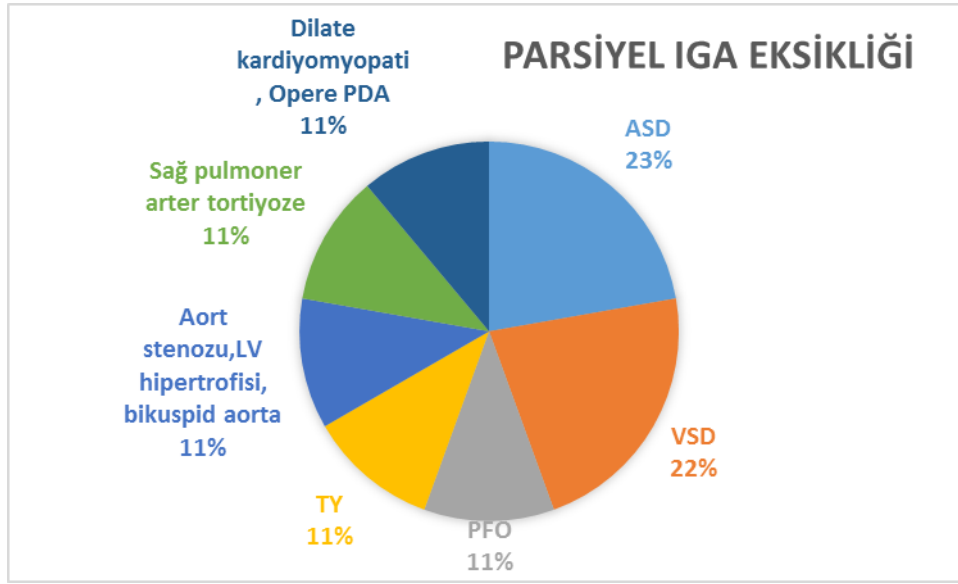


Şekil 4.10 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu otoimmün hastalıkların orantısal karşılaştırılması

Tablo 4.13 Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda bulunan kardiyak hastalıkların değerlendirilmesi

Kardiyak hastalıklar	Parsiyel IgA eksikliği
ASD	2
VSD	2
PFO	1
TY	1
Aort stenozu, LV hipertrofisi, bikuspid aorta	1
Sağ pulmoner arter tortiyoze	1
Dilate kardiyomyopati, Opere PDA	1

Dokuz hastamızda (%2,3) kardiyak hastalıkların bulunduğu ve tüm hastalarımızın parsiyel IgA eksikliği olduğu görüldü. ASD ve VSD; IgA eksikliği olan hastaların %0,5'inde (n: 2), parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,6'sında (n: 2) mevcut idi. Dilate kardiyomyopati ve opere PDA, tortiyoze sağ pulmoner arter, Aort stenozu, LV hipertrofisi ve bikuspid aorta, TY ve PFO parsiyel IgA eksikliği bulunan hastaların %0,3'ünde (n: 1) mevcut idi. İzole IgA eksikliği grubunda hasta bulunmaması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılmadı. İzole IgA eksikliği olan hastalara kardiyak patolojilerin eşlik etmediği görüldü

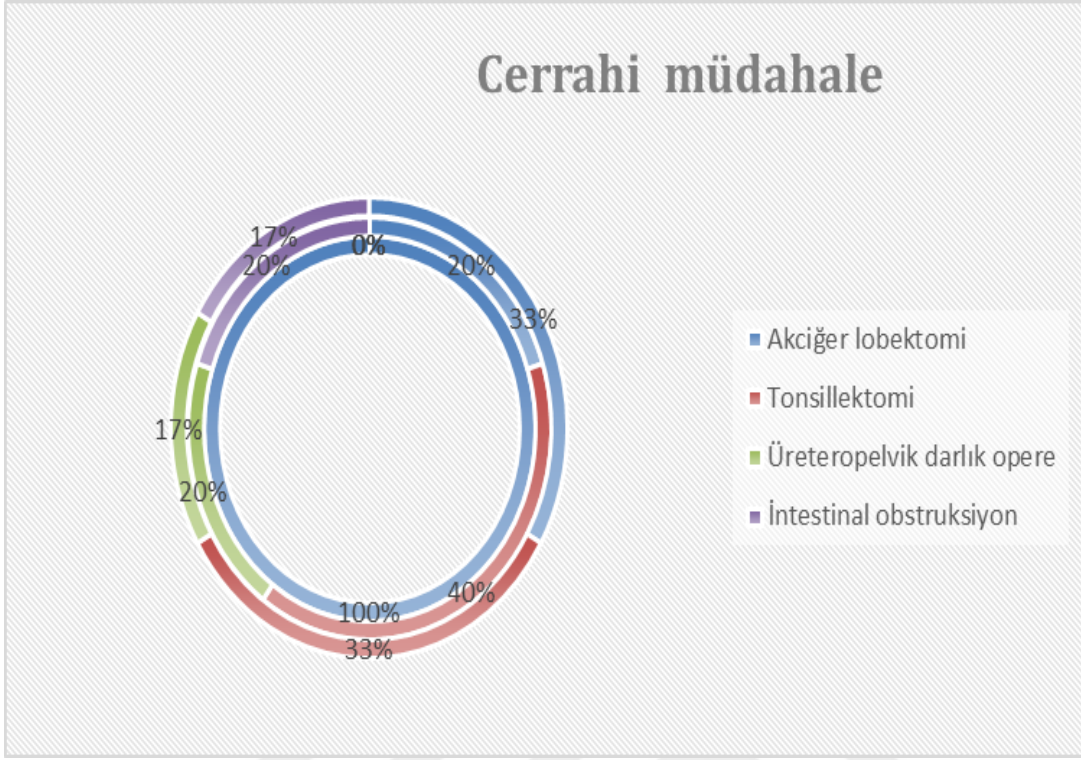


Şekil 4.11 Parsiyel İga eksikliği olan hastalarda kardiyak hastalık oranları

Bir hasta izole İga eksikliği olmak üzere 6/(%1,5) İga eksikliği bulunan hastamızda cerrahi operasyon öyküsü mevcuttu ve izole İga eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel İga eksikliği hastalarının %1,5'inde (n: 5) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,58 p>0,05). Hastalarımız da en sık bulunan cerrahi müdahale %0,5'inde bulunan (n: 2) tonsillektomi ve akciğer lobektomisi idi ve akciğer lobektomisi karşılaştırıldığında iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Opere ureteropelvik darlık ve opere intestinal obstrüksiyon izole İga eksikliği hastalarının %0'ında (n: 0) ve parsiyel İga eksikliği hastalarının %0,3'ünde (n: 1) mevcut idi ve iki hasta grup arasında istatistik değerlendirme anlamlı değildi.

Tablo 4.14 İzole İga eksikliği ve parsiyel İga eksikliği olan hastaların sahip olduğu cerrahi müdahalelerin karşılaştırılması

Geçirilen cerrahi müdahale	İzole İga eksikliği	Parsiyel İga eksikliği	İga eksikliği
Akciğer lobektomi	1	1	2
Tonsillektomi	0	2	2
Üreteropelvik darlık opere	0	1	1
İntestinal obstrüksiyon	0	1	1



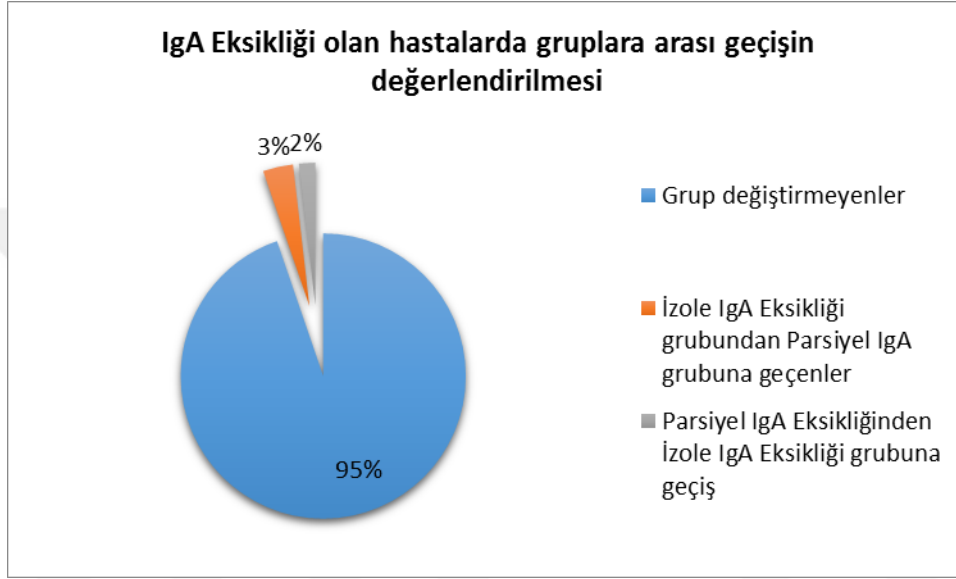
Şekil 4.12 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu cerrahi müdahale açısından oransiyel karşılaştırılması

Tablo 4.15 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu malign hastalıkların karşılaştırılması

Kolonda polip	2
ALL	1
Kemik tümörü(diz)	1

Bir hasta İzole IgA eksikliği olmak üzere 4/(%1) IgA eksikliği bulunan hastamızda malign hastalık mevcuttu ve izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,9'unda (n: 3) malign hastalık mevcut idi ve iki hasta grup

arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,56 p>0,05). İki hastamızda kolonda polip mevcuttu ve izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,3'ünde (n: 1) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,25 p>0,05). ALL ve kemik tümörü parsiyel IgA eksikliği bulunan hastaların %0,3'ünde (n: 1) mevcuttu.

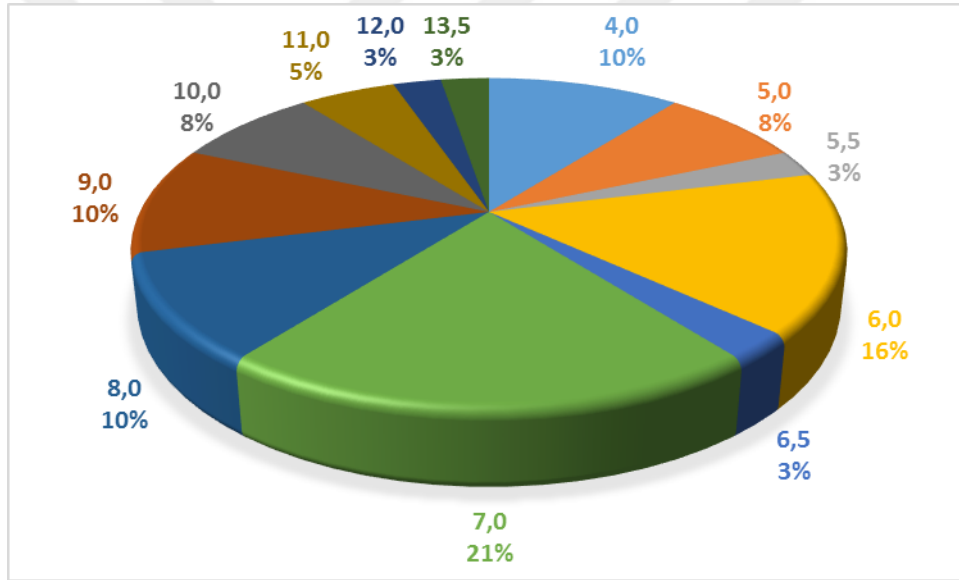


Şekil 4.13 İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların grup değişimlerinin değerlendirilmesi

Takip sırasında, İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği grubuna dahil olan hastaların bazılarında IgA değerlerinin zamanla değiştiği ve gruplar arasında geçişin olduğu görüldü. IgA eksikliği olan hastaların %5'inde (n: 19) gruplar arasında geçişin olduğu görüldü. İzole IgA eksikliğinde %23 (n: 12) ve parsiyel IgA eksikliğinde %2,1 (n: 7) mevcut idi, iki hasta grup arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı (p<0,001). Gruplar arasında geçişin minimum 6 aylık maksimum 13 yaşında olduğu görüldü. Parsiyel IgA eksikliğinden izole IgA eksikliğine geçişin 2.5-10 yaş arasında olduğu görüldü. İzole IgA eksikliğinden parsiyel IgA eksikliğine geçişin sıklıkla 2 yaş altında olmasına rağmen, 6 ay ve 13 yaş arasında değişimin gerçekleştiği görüldü. Gruplar arasında geçiş yapan hastaların yaş ortalaması 5,55±3,03 olarak görüldü. İzole IgA eksikliği grubundan parsiyel IgA eksikliği grubuna geçiş yapan hastaların yaş ortalaması 5,17±3,30, parsiyel IgA

eksikliği bulunan grubundan izole IgA eksikliği grubuna geçiş yapan hastaların yaş ortalaması $6,21 \pm 2,48$ görüldü. İzole IgA eksikliğinden parsiyel IgA eksikliğine dönüşüm süresi $3,5 \pm 2$ yıl olarak görüldü.

Parsiyel IgA eksikliği olan 39 hastamızda (%11,9) IgA düzelmiş olup, en çok düzelmenin 7 yaşında (n: 8) gerçekleştiği görüldü. En geç düzelme yaşı ise bir hastamızda 13.5 olarak görülmüştür. Çalışmamızda ortalama düzelme yaşı $7,3 \pm 2,3$ yıl olarak değerlendirildi ve izole IgA eksikliği olan hastaların hiç birinde IgA eksikliğinin düzelmediği, düzelmenin sadece parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda olduğu görüldü. Sonuç olarak, izole IgA eksikliğinden parsiyel IgA eksikliğine IgA düzeyinin artması ile geçiş olduğu, serum IgA seviyesinin -2 SD ve 7 mg/dL arasına yükseldiği fakat, normal aralığa ulaşamadığı anlaşılmıştır ($p < 0,001$).



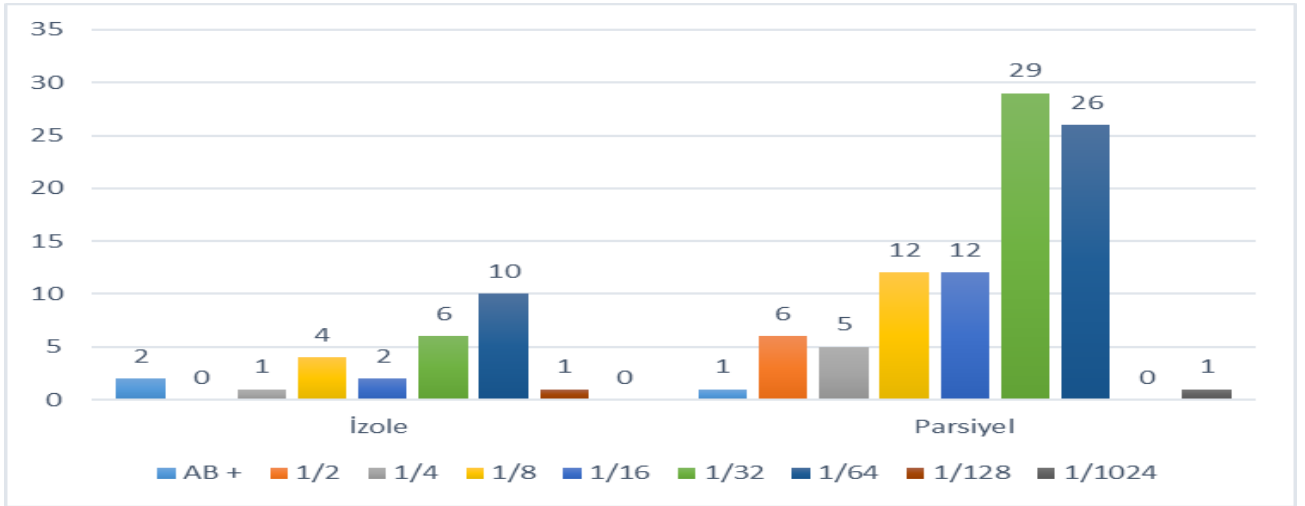
Şekil 4.14 Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların serum IgA seviyelerinin düzelme yaşlarının grafiksel değerlendirilmesi

Tablo 4.16 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların sahip olduğu izohemaglutinin değerlerinin karşılaştırılması

<i>İZOHEMAGLUTİNİN</i>		<i>İzole IgA eksikliği</i>	<i>Parsiyel IgA eksikliği</i>	<i>IgA eksikliği</i>
<i>İZOHEMAGLUTİNİN BAKILMAYANLAR</i>	<i>DEĞERİ</i>	26	232	258
<i>İZOHEMAGLUTİNİN NORMAL</i>	<i>TİTRESİ</i>	19	70	89
<i>İZOHEMAGLUTİNİN YETERSİZ</i>	<i>TİTRESİ</i>	5	23	28
<i>AB+</i>		1	2	3

Şekil 4.17 Parsiyel ve İzole IgA eksikliği olan hastalarda izohemaglutinin titrelerinin gruplara göre değerlendirilmesi

Hastalarda değerlendirilen diğer parametre doğal IgM tipi antikorlarımız olan izohemaglutinin titresi toplam 120 / (%31) hastada değerlendirilmiş olup, izohemaglutinin titresi yetersiz 31 hastamız bulunuyordu ve IgA eksikliği bulunan hastaların %8,1'ünü oluşturmaktaydı. İzole IgA eksikliği hastalarının %9,6'sında (n: 5) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %7'sinde (n: 23) izohemaglutinin ölçümü mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,21 p>0,05). Titresi ölçülen hastalarımızın %9,6'sında (n: 3) AB kan grubu mevcut idi. 1/8 ve 1/8 altında izohemaglutinin seviyesi bulunan hastaların izohemaglutinin cevabı yetersiz sayıldı. Takipte, izohemaglutinin titresi düşük olanların %71'inde (n: 20) izohemaglutinin titrelerinin düzelmediği, %14'ünde izohemaglutinin titresinin azaldığı ve kalan %14'ünde 3-7 yaş aralığında izohemaglutinin titresinin düzeldiği görüldü. Ortalama düzelleme yaşı 4,87 idi.

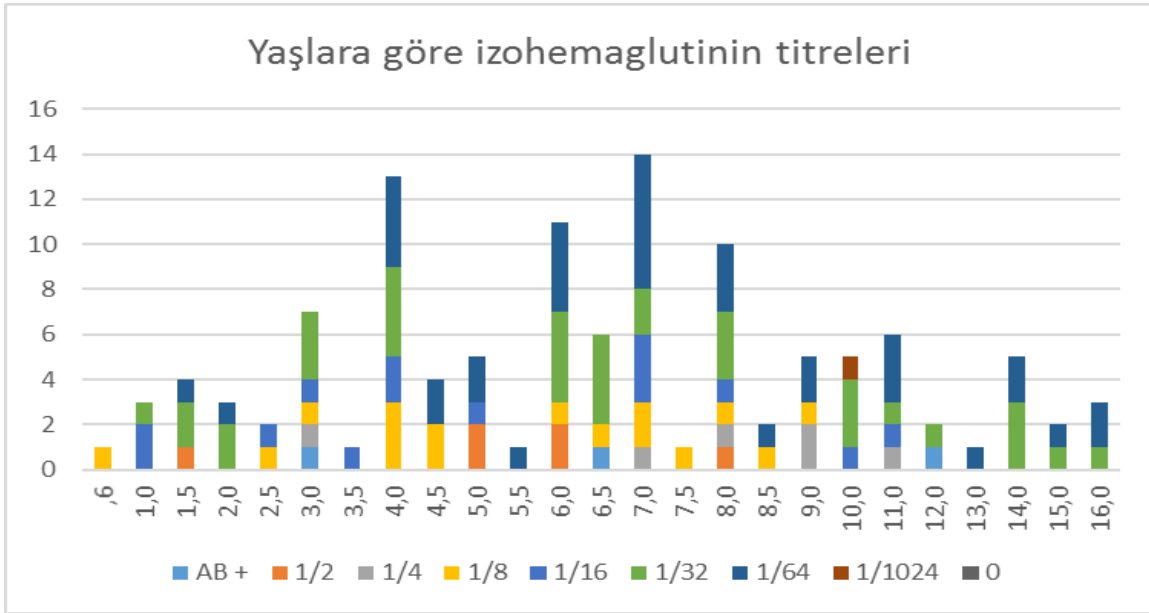


Şekil 4.15 İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının izohemaglutinin titrelerinin karşılaştırılması

İzohemaglutinin titreleri genel olarak değerlendirildiğinde; 1/64 titresinin tüm IgA eksikliği bulunan hastaların %9,4’de (n: 36), izole IgA eksikliği bulunan hastaların %19,2’sinde (n: 10) ve parsiyel IgA eksikliği bulunan hastaların %7,9’unda (n: 26) bulunduğu görüldü ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,10 p>0,05).

1/32 izohemaglutinin titresinin tüm IgA eksikliği bulunan hastaların %9,1’de (n: 35), izole IgA eksikliği bulunan hastaların %11,5’inde (n: 6) ve parsiyel IgA eksikliği bulunan hastaların %8,8’inde (n: 29) bulunduğu görüldü ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,53 p>0,05).

1/1024, 1/128, 1/16, 1/8, 1/4, 1/2 izohemaglutinin titreleri iki grup arasında ki kare ile değerlendirildi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



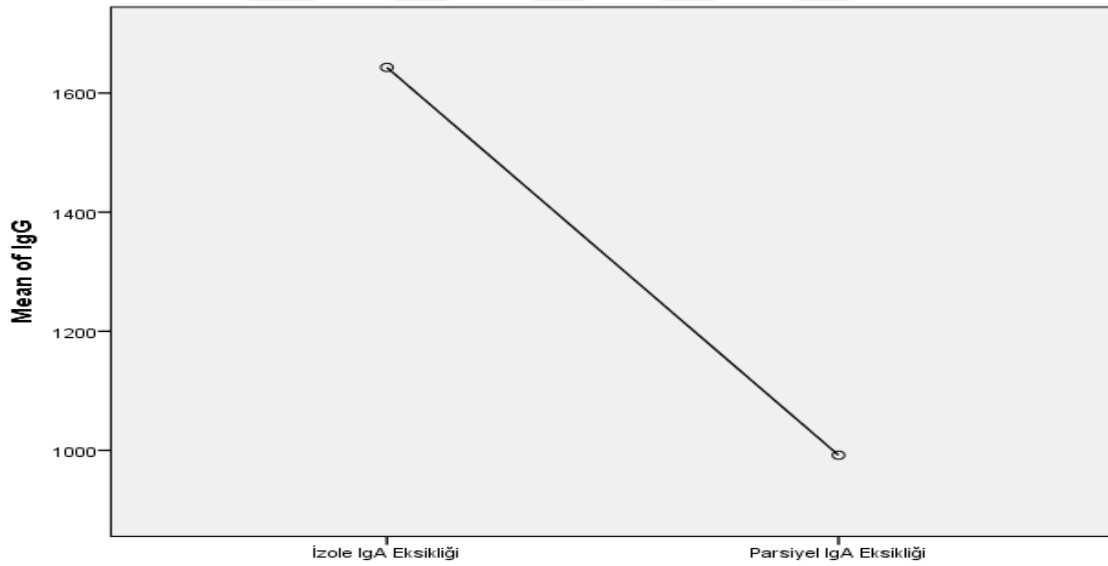
Şekil 4.16 Yaşa göre izohemaglutinin değerlerinin değişiminin grafiksel değerlendirilmesi

Yaşa göre izohemaglutinin titreleri değerlendirildiğinde; hastaların %2,6'sında (n: 10) 12 yaş sonrasında izohemaglutinin titresinin 1/16 ve üzerinde bulunduğu görüldü. IgA eksikliği bulunanların %17,1'i (n: 65) ve izohemaglutinin titresini değerlendirilenlerin %54,1'inin 4-8 yaş aralığında bulunduğu dikkati çekmiştir.

Tablo 4.17 IgA eksikliği bulunan hastalarda serum İmmünglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	Minimum g/L	Maksimum g/L	Ortanca ±SD g/L	İzole IgA eksikliği g/L	Parsiyel IgA eksikliği g/L	P değeri
IgA	3	310	42.00±26.75	8,00±5,64	47,41±24,71	<0,001
IgG	184	12100	1085,67±745,03	1643,13±1556	991,85±431,75	<0,001
IgM	17	501	112,47±50.30	114,35±40,67	112,16±51,78	0,78

IgA eksikliği olan hastalarda eşlik eden IgM, IgE, IgG düzeylerinin değerlendirilmesi yapıldı. Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın IgA ortanca ve standart sapma değeri 42.00 ± 26.75 , izole IgA eksikliği hastalarında $8,00 \pm 5,64$ parsiyel IgA eksikliği hastalarında $47,41 \pm 24$ idi ve iki hasta grup arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). IgA değeri 3-310 g/L arasında değişmekte idi. Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın IgG ortanca ve standart sapma değeri $1085,67 \pm 745,03$, izole IgA eksikliği hastalarında $1643,13 \pm 1556$, parsiyel IgA eksikliği hastalarında $991,85 \pm 431,75$ idi ve iki hasta grup arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). IgG değeri 184-12100 g/L arasında değişmekte idi. Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda IgG değeri daha düşük görülmüştür. IgG düşüklüğü bulunan 44 hastadan 8'inde (%18), aynı kontrolde bakılan IgG1 ve IgG3 değerlerinin de düşük olduğu görüldü. İzole IgA eksikliği hastalarında %3,8'inde (n: 2), parsiyel IgA eksikliği hastalarında %1,8'inde (n: 6) idi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,30$ $p > 0,05$).



Şekil 4.17 Parsiyel ve İzole IgA eksikliği olan hastalarda IgG titrelerinin karşılaştırılması

Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın IgM ortanca ve standart sapma değeri $112,47 \pm 50,30$, izole IgA eksikliği hastalarında $114,35 \pm 40,67$, parsiyel IgA eksikliği

hastalarında $112,16 \pm 51,78$ idi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). IgM değeri $17-501$ g/L arasında değişmekte idi.

Üç yüz yirmi dokuz hastada IgE titreleri yaşa göre değerlendirildi. İzole IgA eksikliği olanların 14 'ünde ($\%30,4$), parsiyel IgA eksikliği olanların 106 'sında ($\%37,5$) olmak üzere toplam 120 ($\%31,5$) hastada IgE titreleri yüksek görüldü. İki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p: 0,27$ $p > 0,05$). İki yüz dokuz hastamızda ($\%55$) IgE seviyesi normal değerlendirildi. En yüksek IgE seviyesi 4290 IU/ml olup, 8 hastamızda >1000 IU/ml seviyesinde IgE değerleri mevcuttu. Serum IgE seviyesi izole IgA eksikliği hastalarında $107,87 \pm 248,93$ IU/ml iken, parsiyel IgA eksikliği hastalarında $135,70 \pm 392,57$ IU/ml idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,64$ $p > 0,05$). Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın serum IgE seviyesi $131,81 \pm 375,63$ IU/ml idi. IgE yüksekliği ve alerjik hastalıklar açısından istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p: 0,37$ $p < 0,05$). IgA eksikliği olan hastaların $\%22,6$ 'sında ($n: 86$) IgE yüksekliğinin eşlik ettiği alerjik hastalık bulunurken, izole IgA eksikliği hastalarının $\%23$ 'ünde ($n: 12$), parsiyel IgA eksikliği olanların $\%22,5$ 'inde ($n: 74$) IgE yüksekliğinin eşlik ettiği alerjik hastalık mevcuttu ve iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p: 0,35$ $p > 0,05$).

Tablo 4.18 Gruplar arasında IgE değerlerinin hasta sayısı ve serum değerleri yönüyle karşılaştırılması

	Normal IgE IU/ml	Yüksek IgE IU/ml	IgE değeri IU/ml
İzole IgA eksikliği	32 / %69,6	14 / %30,4	$107,87 \pm 248,93$
Parsiyel IgA eksikliği	177 / %62,5	106 / %37,5	$135,70 \pm 392,57$
IgA eksikliği	209 / %63,5	120 / %36,5	$131,81 \pm 375,63$
P değeri	0,93	0,27	0,64

IgA eksikliği tanısı öncesinde; süt çocuğu geçici hipogammaglobunemi tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinde, hastalarımızın IgA serum

değerinin yaşa göre 2 SD altında olmasına eşlik eden diğer İmmünglobulin eksiklikleri olduğu görüldü. Yaşa göre serum IgM ve IgA değeri 2 SD altında bulunan hastalar tüm IgA eksikliği hastalarımızın %8'inde, izole IgA eksikliği bulunan hastaların %6,3'ünde (n: 3) ve parsiyal IgA eksikliği bulunan hastaların %8,3'ünde (n: 24) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,68, p>0,05). IgA eksikliği bulunan hasta IgA eksikliği tanısı alan hastalar retropektif incelendiğinde en sık eşlik eden İmmünglobulin düşüklüğünün 44 (%12,2) hasta ile IgG olduğu görüldü. Yaşa göre serum IgG ve IgA değeri 2 SD altında bulunan hastalar tüm IgA eksikliği hastalarımızın %12,2'sinde, izole IgA eksikliği bulunan hastaların %3,8'inde (n: 2) ve parsiyal IgA eksikliği bulunan hastaların %13,6'sında (n: 42) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,61, p>0,05). Enfeksiyon ve şikayet açısından değerlendirildiğinde IgG seviyesi düşük başlayan IgA eksikliği tanısı alanlar ile IgG değerleri normal değer aralığında seyredenler arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p: 0,14 p>0,05). IgE eksikliği için 2,5 IU/dL sınır kabul edildi ve bizim hastalarımızda 5 IU/dL altında IgE serum değeri görülmedi. Panhipogammaglobunemi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %8'inde (n: 19), izole IgA eksikliği bulunan hastaların %7,7'sinde (n: 3) ve parsiyal IgA eksikliği bulunan hastaların %6,6'sında (n: 16) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,78 p>0,05).

Yaşa göre serum IgG ve IgA değeri 2 SD üstünde bulunan hastalar tüm IgA eksikliği hastalarımızın %3,6'sında (n: 13), izole IgA eksikliği bulunan hastaların %13,5'unda (n: 7) ve parsiyal IgA eksikliği bulunan hastaların %1,9'unda (n: 6) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptandı (p: 0,01 p<0,05). Yaşa göre serum IgM ve IgA değeri 2 SD üstünde bulunan hastalar tüm IgA eksikliği hastalarımızın %1'inde (n: 3), izole IgA eksikliği bulunan hastaların %1,9'unda (n: 1) ve parsiyal IgA eksikliği bulunan hastaların %0,6'sında (n: 2) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,35 p>0,05). IgM ve IgG seviyesi 2 SD altında bulunan hastalar ile -2 SD ve + 2 SD arasında bulunanlar arasında geçirilen hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede p: 0,35 ve 1 arasında idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

IgM değerleri -2SD ve +2SD arasında bulunanlar; tüm IgA eksikliği hastalarımızın %91'ini (n: 307), izole IgA eksikliği bulunan hastaların %93,8'ini (n: 45) ve parsiyal IgA eksikliği bulunan hastaların %91,7'sini (n: 265) oluşturmakta idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,97 p>0,05). IgG değerleri -2SD ve +2SD arasında bulunanlar; tüm IgA eksikliği hastalarımızın %84,2'sini (n: 304), izole IgA eksikliği bulunan hastaların %82,7'sini (n: 43) ve parsiyal IgA eksikliği bulunan hastaların %84,5'ini (n: 261) oluşturmakta idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,93 p>0,05).

Tablo 4.19 IgA eksikliği tanısı öncesinde eşlik eden İmmünglobulin izotiplerindeki seviyelerin değerlendirilmesi

		IgM		IgG		IgE	Panhipogammaglobunemi	
2 SD altında	İzole IgA eksikliği	27 (%8)	3 (%6,3)	44 (%12,2)	2 (%3,8)	0	19 (%8)	3 (%7,7)
	parsiyal IgA eksikliği	P: 0,68	24 (%8,3)	P: 0,61	42 (%13,6)		P: 0,78	16 (%6,6)
-2SD ve +2SD arasında	İzole IgA eksikliği	307 (%91)	45 (%93,8)	304 (%84,2)	43 (%82,7)	209 (%63,5)		
	parsiyal IgA eksikliği	P: 0,97	265 (%91,7)	P: 0,93	261 (84,5)			
2 SD üstünde	İzole IgA eksikliği	3 (%1)	1 (%1,9)	13 (%3,6)	7 (%13,5)	120 (%36,5)		
	parsiyal IgA eksikliği	P: 0,35	2 (%0,6)	P: 0,01	6 (%1,9)			

Tablo 4.20 IgG eksikliğine eşlik eden subgrup eksikliklerinin değerlendirilmesi

	IgG1 eksikliği	IgG2 eksikliği	IgG3 eksikliği	IgG4 eksikliği	Toplam
İzole IgA eksikliği	0	0	0	0	0/7
Parsiyel IgA eksikliği	7/15	½	3/14	5/13	16/44

Tüm IgA eksikliği tanılı hastaların %13,4'ünde (n: 51) subgrup eksikliği bulunmakta olup, izole IgA eksikliğinde %13 (n: 7) ve parsiyel IgA eksikliğinde %13,4 (n: 44) idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,99 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde IgG eksikliği ile birlikte IgG1-IgG2-IgG3-IgG4 subgrup eksikliği görülme sıklığı %0 iken; parsiyel IgA eksikliğinde IgG1 subgrup eksikliği görülme sıklığı %2,1 (n: 7), IgG2 subgrup eksikliği görülme sıklığı %0,3 (n: 1), IgG3 subgrup eksikliği görülme sıklığı %0,9 (n: 3), IgG4 subgrup eksikliği görülme sıklığı %1,5 (n: 5) idi, ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,33 p>0,05). Çalışmamızda; IgG2 eksikliği ve IgG4 eksikliği bulunan hastalarımızda ishal, menenjit, sinopulmoner hastalıklar görülmedi. Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarımızın %0,6'sında (n: 2) IgG subgrup değerlerinin tamamı eksikti ve bu hastaların PLAG değerleri normaldi, lenfopeni mevcut değildi ve hastanede yatış öyküleri yoktu.

Tüm IgA eksikliği hastalarımızın %1'i (n: 4), izole IgA eksikliği hastalarımızın %1,9'u (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın %0,9'u (n: 3) yoğun bakımda yatırılmıştı. İki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,42 p>0,05). Yoğun bakım yatışı olan hastalarımızda lenfopeni mevcut değildi. Hastalarımızdan birinde nötropeni, diğer üç hastamızda panhipogammaglobunemi mevcuttu ve yaşla birlikte IgA serum değeri dışındaki laboratuvar değerleri düzeldi. Bu bulgular, IgA eksikliğinin primer enfeksiyonu ağırlaştırmadığı, eşlik eden bulguların durumu ağırlaştırdığını düşündürdü.

PLAG (periferik lenfosit alt grupları) CD3-CD4-CD8-CD19-CD16-CD56 değerleri 71 hastamızın dosyasında mevcuttu tüm IgA eksikliği hastalarımızın %18,6'sında, izole IgA eksikliği bulunan hastaların %34'ünde (n: 18) ve parsiyel IgA eksikliği bulunan hastaların %16,1'inde (n: 53) mevcut idi. PLAG değeri bozuk olan hastalar diğer immün yetmezlikler açısından değerlendirildi.

Tablo 4.21 Gruplar arasında proflaksi ve tedavi oranlarının karşılaştırılması

	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği
Proflaktik antibiyoterapi	20 / (%38,4) 0,98±1,57 yıl	71 / (%21,6) 1,15±1,48 yıl	91 / (%23,9) 1,11±1,50 yıl
Grip aşısı	9 / (%17,3)	56 / (%17)	67 / (%17,6)
Pnömonokok aşısı	0	2 / (%0,6)	2 / (%0,5)
Grip ve Pnömonokok aşısı	0	2 / (%0,6)	2 / (%0,5)
IVIG tedavisi	1 / (%1,9)	4 / (%1,2)	5 / (%1,3)

IgA eksikliği tanısı koyulan hastalarımızın %23,9'una (n: 91) enfeksiyon sıklığını azaltmak amacıyla trimetoprim - kotrimaksazol (5mg/kg/doz) haftada 3 gün proflaksi dozu olarak verildi ve proflaksi süresi 1,11±1,50 yıl idi. İzole IgA eksikliği hastalarının 38,4'ünde (n: 20) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %21,6'sında (n: 71) proflaktik tedavi verildi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,54 p>0,05). Hastalarımızın 31'i kontrol muayenesine gelmediği için tedavide proflaksi süreci değerlendirilmesi yapılamadı. Proflaksi süresi 0-8 yıl arasında değişiyordu. Proflaksi süresi izole IgA eksikliği bulunan hasta grubunda 0,98±1,57 yıl, parsiyel IgA eksikliği hasta grubunda 1,15±1,48 yıl idi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,54 p>0,05). Bir yıldan az proflaksi verdiğimiz hasta sayısı 79 (%20,7) idi.

IgA eksikliği hastalarının %17,6'sında (n: 67) proflaksi amacıyla grip aşısı uygulandı. İzole IgA eksikliği hastalarının %17,3'ünde (n: 9) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %17'sinde (n: 56) proflaktik aşı verildi ve iki grup arasında anlamlı bir fark

saptanmadı (p: 0,24 p>0,05). Pnömonokok aşısı yaptırılan 4 hastamız mevcut ve iki hastamız iki aşırı beraber yaptırmıştı.

Beş hastamıza (%1,3) mevcut klinikleri nedeniyle IVIG tedavisi verilmişti. İzole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların %1,2'sinde (n: 4) IVIG tedavisi almıştı. İki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,56 p>0,05). İzlem sırasında; IVIG alan parsiyel IgA eksikliği bulunan hastaların IVIG destek tedavisi aldığı dönemde izole IgA eksikliği tanısı ile takipli olduğu ve izole IgA eksikliğinden parsiyel IgA eksikliğine geçiş yaptığı görüldü. Dört hastamız (%80) IgG ve IgA eksikliğinin olduğu ve ağır enfeksiyon kliniğinin bulunduğu dönemde IVIG tedavisi almıştı. Akciğer lobektomisi bulunan ve oksijen desteği alan parsiyel IgA eksikliği bulunan hastamıza klinik destek amacıyla IVIG tedavisi düzenlenmişti.

Tablo 4.22 IgA eksikliği hastalarının ilaç kullanımlarının değerlendirilmesi

İlaçlar	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği
Karbamazepin	1	2	3
Fenobarbital	1	0	1
Fenitoin	1	2	3
Valporik asit	1	3	4
Levotiroksin	0	3	3
Kolşisin	0	1	1
Takrolimus	0	1	1
Deltakortil	0	1	1
Mesalazin	0	1	1
Mikofenolat	0	2	2
Azotioprin	0	1	1
Siklosporin	0	1	1
Toplam	4	18	22

Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın %5,7'sinde (n: 22) ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. İzole IgA eksikliğinde %7,6 (n: 4), parsiyel IgA eksikliğinde %5,4 (n: 18) hastada ilaç kullanımı mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,52 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve valporik asit %1,9 (n: 1), hastada var iken; parsiyel IgA eksikliğinde valporik asit ve levotiroksin %0,9 (n: 3), karbamazepin, fenitoin ve mikofenolat %0,6 (n: 2), kolşisin, takrolimus, deltakortil,

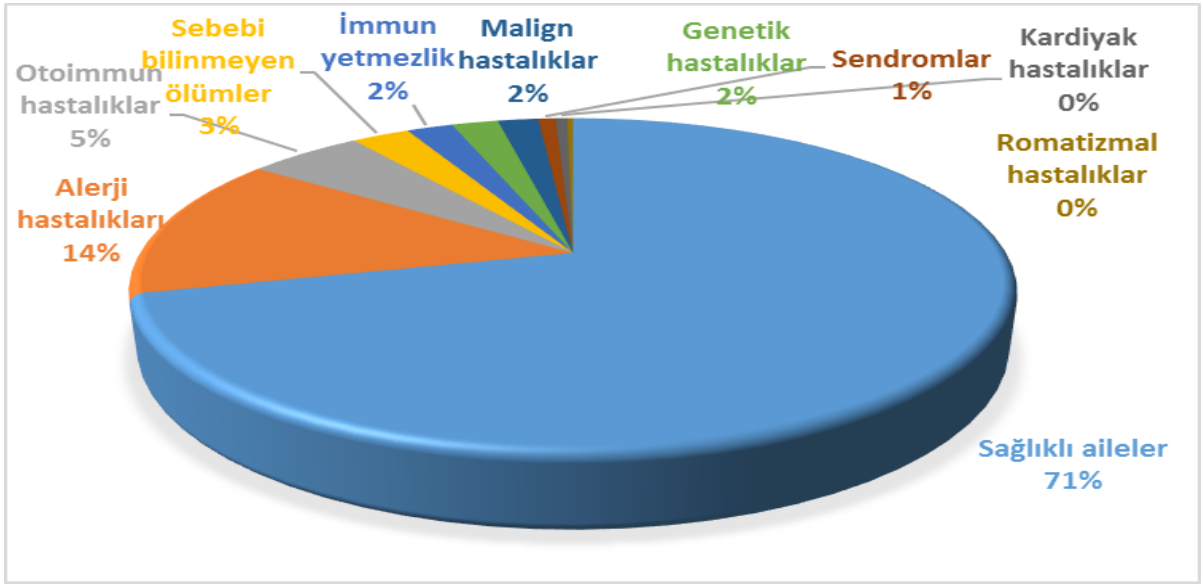
mesalazin, azotioprin ve siklosporin %0,3 (n: 1), fenobarbital %0 (n: 0) hastada var idi. Antiepileptik ilaç kullanan 11 hastamızda IgG2 ve IgG4 eksikliği görülmedi. (p<00,5).

Ailelerden alınan anamnezler ile hastalıklar ana kategorilere ayrıldı ve istatistiksel değerlendirme yapıldı. Alerji hastalıkları; alerjik rinit, alerjik ürtiker, astım ve gıda alerjisi, Otoimmün hastalıklar; Skleroderma, Psöriazis, Epidermolizis bülloza, Behçet hastalığı, Çölyak hastalığı, ITP, Diyabet Mellitus ve hipotiroidi, İmmün yetmezlikler; YDIY, IgA eksikliği, sınıflanmamış immün yetmezlik ve Digeorge sendromu, Genetik hastalıklar; G6PD eksikliği, musküler distrofi ve FMF, Malign hastalıklar; kolon kanseri, larinks kanseri, akciğer ve meme kanseri birlikteliği, lösemi ve cilt ve meme kanseri birlikteliği, Sendromlar; Down sendromu, Digeoge sendromu, Kalp damar hastalıkları; VSD, vaskülit olarak gruplandırıldı.

Tablo 4.23 IgA eksikliği ile takipli hastaların ailelerinde bulunan hastalıkların ana kategorilere göre karşılaştırılması

Ailelerde bulunan hastalıklar	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği	P değeri
Sağlıklı aileler	36 / (%69,2)	242 / (%73,7)	278 / (%73,1)	0,15
Alerji hastalıkları	2 / (%3,8)	52 / (%15,8)	54 / (%14,2)	0,18
Otoimmün hastalıklar	2 / (%3,8)	18 / (%5,4)	20 / (%5,2)	1
Sebebi bilinmeyen ölümler	3 / (%5,7)	7 / (%2,1)	10 / (%2,6)	0,14
İmmün yetmezlik	5 / (%9,6)	3 / (%0,9)	8 / (%2,1)	0,02
Genetik hastalıklar	2 / (%3,8)	6 / (%1,8)	8 / (%2,1)	0,30
Malign hastalıklar	1 / (%1,9)	7 / (%2,1)	8 / (%2,1)	1
Sendromlar	2 / (%3,8)	1 / (%0,3)	3 / (%0,7)	0,50
Kardiyak hastalıklar	0	2 / (%0,6)	2 / (%0,5)	
Romatizmal hastalıklar	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	

Dosya kayıtlarından elde ettiğimiz bilgilere göre; tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın ailelerinde bulunan hastalıklar değerlendirildiğinde; en sık %73,1 (n: 278) ile sağlıklı ailelerin bulunduğu; izole IgA eksikliği grubunda %69,2'sini (n: 36) ve parsiyel IgA eksikliği grubunda hasta yakınlarının %73,7'sini (n: 242) sağlıklı ailelerin oluşturduğu görüldü. İki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,15 p>0,05). IgA eksikliğinde alerji hastalıkları %14,2 (n: 52), otoimmün hastalıklar %5,2 (n: 20), sebebi bilinmeyen ölüm hikayesi %2,6 (n: 10), malign hastalık %2,1 (n: 8), immün yetmezlik %2,1 (n: 8), sendromlar %0,7 (n: 3), genetik hastalıklar %2,1 (n: 8), kardiyak hastalıklar %0,6 (n: 2) ve romatizma hastalıkları %0,2 (n: 1) hastada mevcuttu. İzole IgA eksikliğinde %3,8 (n: 2), parsiyel IgA eksikliğinde %15,8 (n: 52) hasta ailesinde alerji hastalıkları mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,18 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde %3,8 (n: 2), parsiyel IgA eksikliğinde %5,4 (n: 18) hasta ailesinde otoimmün hastalıkları mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 1 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde %5,7 (n: 3), parsiyel IgA eksikliğinde %2,1 (n: 7) hasta ailesinde sebebi bilinmeyen ölüm mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,14 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde %9,6 (n: 5), parsiyel IgA eksikliğinde %0,9 (n: 3) hasta ailesinde immün yetmezlik mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görüldü (p: 0,02 p<0,05). İzole IgA eksikliğinde %3,8 (n: 2), parsiyel IgA eksikliğinde %1,8 (n: 6) hasta ailesinde genetik hastalık mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,30 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde %1,9 (n: 1), parsiyel IgA eksikliğinde %2,1 (n: 7) hasta ailesinde malign hastalık mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 1 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde %3,8 (n: 2), parsiyel IgA eksikliğinde %0,3 (n: 1) hasta ailesinde sendromik hastalıklar mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,5 p>0,05). İzole IgA eksikliğinde %0 (n: 0), parsiyel IgA eksikliğinde %0,6 (n: 2) hasta ailesinde kardiyak hastalıklar mevcuttu ve iki hasta grup arasında fark değerlendirilemedi. İzole IgA eksikliğinde %0 (n: 0), parsiyel IgA eksikliğinde %0,3 (n: 1) hasta ailesinde romatizma hastalıkları mevcuttu ve iki hasta grup arasında fark değerlendirilemedi.



Şekil 4.19 IgA eksikliği bulunan hastaların ailelerinde bulunan hastalıkların grafiksel ve oransal değerlendirilmesi

Tablo 4.24 IgA eksikliği bulunan hastaların ailelerinde bulunan hastalıkların değerlendirilmesi

Ailede bulunan hastalıklar	İzole IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	IgA eksikliği	p değeri
Toplam	52	328	380	
Sağlıklı aileler	36 / (%69,2)	242 / (%73,7)	279 / (%73,4)	0,15
Astım	2 / (%3,8)	23 / (%7)	25 / (%6,5)	0,48
Alerjik rinit	0	11 / (%3,3)	11 / (%2,8)	
Sebebi bilinmeyen ölüm	3 / (%5,7)	7 / (%2,1)	10 / (%2,6)	1
Alerjik ürtiker	0	7 / (%2,1)	7 / (%1,8)	
Diyabet mellitus	1 / (%1,9)	5 / (%1,5)	6 / (%1,5)	1
FMF	2 / (%3,8)	4 / (%1,2)	6 / (%1,5)	0,19
Hipotiroidi	0	6 / (%1,8)	6 / (%1,5)	
YDIY	3 / (%5,7)	0	3 / (%0,7)	
Çölyak hastalığı	1 / (%1,9)	2 / (%0,6)	3 / (%0,7)	0,38
Lösemi	1 / (%1,9)	2 / (%0,6)	3 / (%0,7)	0,38
Akciğer ve meme kanseri	0	2 / (%0,6)	2 / (%0,5)	
Down sendromu	1 / (%1,9)	1 / (%0,3)	2 / (%0,5)	1
IgA eksikliği	0	2 / (%0,6)	2 / (%0,5)	
Sınıflanmamış immün yetmezlik	1 / (%1,9)	1 / (%0,3)	2 / (%0,5)	1
Ankilozan spondilit	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Behçet hastalığı	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Digeoge sendromu	1 / (%1,9)	0	1 / (%0,2)	
Epidermolizis büllöza	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
G6PD eksikliği	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Gıda alerjisi	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
ITP	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Kolon kanseri	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Larink kanseri	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Cilt kanseri ve meme kanseri	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Muskuler distrofi	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Psöriazis	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Skleroderma	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
Venöz yetmezlik	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	
VSD	0	1 / (%0,3)	1 / (%0,2)	

Şekil 4.19 IgA eksikliği bulunan ailelerde bulunan hastalıklar

IgA eksikliği bulunan hastaların ailelerinde bulunan hastalıkların ayrıntılı değerlendirilmesi tablo ... da gösterildi. Dosya kayıtlarından elde ettiğimiz bilgilere göre;

tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın ailelerinde bulunan hastalıklar değerlendirildiğinde; en sık %73,4 (n: 279) ile sağlıklı ailelerin bulunduğu; izole IgA eksikliği grubunda %69,2'sini (n: 36) ve parsiyel IgA eksikliği grubunda hasta yakınlarının %73,7'sini (n: 242) sağlıklı ailelerin oluşturduğu görüldü. İki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,15 p>0,05).

İzole IgA eksikliğinde astım %3,8 (n: 2), alerjik rinit % 0 (n: 0), alerjik ürtiker % 0 (n: 0), gıda alerjisi % 0 (n: 0) hastada var iken; parsiyel IgA eksikliğinde astım %7 (n: 23), alerjik rinit %3,3 (n: 11), alerjik ürtiker %2,1 (n: 7), gıda alerjisi %0,3 (n: 1) hastada var idi. İki grup hasta arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,13 (astım) p>0,05). Sekiz (%2,1) ailemizde immün yetmezlik olduğu görüldü. İzole IgA eksikliği grubunda bulunan hastaların ailelerinde YDIY %5,7 (n: 3), sınıflanmamış immün yetmezlik %1,9 (n: 1), Digeorge sendromu %1,9 (n: 1) hastada var iken; parsiyel IgA eksikliği grubunda bulunan hastaların ailelerinde YDIY %0 (n: 0), IgA eksikliği %0,6 (n: 2), sınıflanmamış immün yetmezlik %0,3 (n: 1), hastada var idi. İki grup hasta arasında anlamlı fark görüldü. (p: 0,02 p<0,05). İmmün yetmezlik değerlendirmesinde bazı gruplarda yeterli sayıda karşılaştırma için eleman mevcut değildi. İzole IgA eksikliği grubunda bulunan hastaların ailelerinde lösemi %1,9 (n: 1) mevcut iken; parsiyel IgA eksikliği grubunda bulunan hastaların ailelerinde lösemi %0,6 (n: 2), karaciğer kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri ve meme kanseri birlikteliği, meme kanseri ve cilt kanseri birlikteliği %0,3 (n: 1) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,15 p>0,05).

IgA eksikliğinde sebebi bilinmeyen ölüm hikayesi %2,6 (n: 10), diyabet mellitus ve FMF %1,5 (n: 6), hipotiroidi %1,5 (n: 6), Çölyak hastalığı %0,7 (n: 3), Down sendromu %0,5 (n: 2), Ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, Digeorge sendromu, Epidermolizis büllöza, G6PD eksikliği, ITP Musküler distrofi, Psöriazis, Skleroderma, Venöz yetmezlik ve VSD %0,2 (n: 1) hasta ailesinde mevcuttu. İzole IgA eksikliğinde sebebi bilinmeyen ölüm hikayesi %5,7 (n: 3), FMF %3,8 (n: 2), diyabet mellitus, çölyak hastalığı, Down sendromu, Digeorge sendromu %1,9 (n: 1) hasta ailesinde mevcuttu. Parsiyel IgA eksikliğinde sebebi bilinmeyen ölüm hikayesi %2,1 (n: 7), diyabet mellitus %1,5 (n: 6) FMF %1,2 (n: 4), hipotiroidi %1,8 (n: 6), Çölyak hastalığı %0,6 (n: 2), Down sendromu, Ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, Digeorge sendromu, Epidermolizis büllöza, G6PD

eksikliği, ITP Musküler distrofi, Psöriazis, Skleroderma, Venöz yetmezlik ve VSD %0,3 (n: 1) hasta ailesinde mevcuttu. İki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan IgA eksikliği tanısı ile takip edilen hastaların 187'si (%49.2) erkek, 193'ü (%50.8) kızdı. (E/K: 1,03). İzole IgA eksikliği olan hastaların ise 22'si (%48) erkek, 30'u (%52) kızdı. Parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda ise 171(%52,1) kız ve 156 (%47,5) erkek hasta mevcuttu. Cinsiyetler gruplar içerisinde birbirlerine yakın oranda dağılmaktaydı ve bu nedenle gruplar arasında cinsiyete göre farklılık oluşmadı ($p=0,18$).

2. Enfeksiyon başlama yaşı izole IgA eksikliğinde $2,89\pm 3,55$ yıl, parsiyel IgA eksikliğinde $4,5\pm 4,71$ yıl olarak görüldü ve ikisi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,15$). Enfeksiyon başlama yaşı birin altında olan izole IgA eksikliğinde %40,3 (n: 21), parsiyel IgA eksikliğinde %30,4 (n: 100) hasta var idi ve ikisi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

3. Tanı yaşı izole IgA eksikliğinde $7,17\pm 3,59$, parsiyel IgA eksikliğinde $7,50\pm 4,47$ olarak görüldü ve ikisi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,55$ $p>0,05$). Dört yaş altında izleme alınan izole IgA eksikliğinde %13,4 (n: 7), parsiyel IgA eksikliğinde %16,7 (n: 55) hasta var idi ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4. İzlem süresi izole IgA eksikliğinde $1,69\pm 1,83$, parsiyel IgA eksikliğinde $2,1\pm 2,37$ olarak görüldü ve iki grup arasında izlem açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,23$).

5. Vücut ağırlığı %3'ün altında olan hastalara bakıldığında izole IgA eksikliğinde %9,6 (n: 5), parsiyel IgA eksikliğinde %8,8 (n: 29) var idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

6. Çalışmaya alınan IgA eksikliği olan hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında en sık başvuru şikayetinin sık hastalanma 116 (%31.3) olduğu görüldü. İzole IgA eksikliği

olan hastaların 20'sinde (%38), parsiyel IgA eksikliği olanların 96'sında (%29) en sık başvuru şikayeti sık hastalanma idi ve iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı (p: 0,18). Bunu 99 (%26) hastamızda öksürük, 41 hastamızda (%10,7) klinik bulgusu olmayıp tesadüf laboratuvar testleriyle düşük IgA değerleri bulunarak yönlendirilen hastaların başvurusu izledi. Gruplar arasında başvuru şikayetlerine göre farklılık oluşmadı (p=0,340).

7. İzlem sırasında en sık geçirilen hastalık 164 (%43,1) hastada saptanan bronşitti. ÜSYE 157 (%41,3) hastanın şikayeti olarak 2. sırada yer alırken, tonsillofarenjit 144 (%37,8) hastanın şikayeti olarak 3. en sık şikayetti. Veziküllü cilt enfeksiyonları, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonu sadece parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda görüldü. İzole IgA eksikliği olan ve parsiyel IgA eksikliği olan hastalar arasında geçirilen hastalıklar açısından ishal enfeksiyonu dışında anlamlı fark görülmedi (p: 0,25). İshal enfeksiyonu izole IgA eksikliği bulunan hastalarda daha sık görülmekteydi (p: 0,05).

8. İzole IgA eksikliğinde kardiyak hastalık görülme sıklığı %0, otoimmün hastalık görülme sıklığı %7,6 (n: 4), malign hastalık görülme sıklığı %1,9 (n: 1) iken, parsiyel IgA eksikliğinde kardiyak hastalık görülme sıklığı %2,7(n: 9), otoimmün hastalık görülme sıklığı %16,1 (n: 53), malign hastalık görülme sıklığı %0,9 (3) idi, tüm bu hastalıklar içinde sadece kardiyak hastalık izole hasta grubunda görülmedi. iki grup açısından anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

9. Çalışmaya alınan IgA eksikliği olan hastaların alerjik hastalık sahip olma sıklığına bakıldığında 232 hasta (%61) idi ve en yüksek oran 124 (%32,6) hasta ile astım olarak görüldü. Bunu 66 (%17,3) hasta ile alerjik rinit, 18 (%4,7) hasta alerjik ürtiker ile başvuru izledi. İzole IgA eksikliği hastaları ile parsiyel IgA eksikliği hastaları arasında tüm alerji hastalıklar açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p: 0,85) İzole IgA eksikliğinde alerji hastalıkları %57,6 (n: 30), astım %42,3 (n: 22), inhalasyon alerjisi %5,7 (n: 3), gıda alerjisi %13,4 (n: 7), gıda ve inhalasyon alerjisi birlikteliği %1,9 (n: 1), adenoid hiperplazisi %3,8 (n: 2) hastada var iken: parsiyel IgA eksikliğinde alerji hastalıkları %61,5 (n: 202), astım %31,7 (n: 104), inhalasyon alerjisi %24,(n: 79), gıda alerjisi %10 (n: 33), gıda ve inhalasyon alerjisi birlikteliği %6 (n: 20), adenoid hiperplazisi %11,2 (n: 37) hastada var idi.iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p>0,05)

10. IgA eksikliği tanısı ile takip edilen hastaların inhalasyon alerji türleri cilt prick testi yada plazma spesifik IgE testi ile değerlendirilmiş olup; izole IgA eksikliği bulunan grupta cilt prick testinde akar ve polen alerjisi pozitif bulunmuş olup, spesifik IgE testinde bir hastada inhalasyon 1-2 testi birlikte pozitif görülmüştür. Cilt prick testinde ot-çimen alerjisi tüm IgA eksikliği hastalarımızın %8,1'inde, izole IgA eksikliği hastalarının 0'ında (n: 0) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %9,4'ünde (n: 31) mevcut idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Diğer allerjenlerde iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

11. Tüm IgA eksikliği hastalarımızın %10,5'inde gıda alerjisi mevcuttu. IgA eksikliği tanısı ile takip edilen hastaların gıda alerji türleri cilt prick testi yada plazma spesifik IgE testi ile değerlendirilmiş olup; cilt prick testinde gıda alerjisi 14 hastada pozitif iken; spesifik IgE testinde pozitiflik 26 hastada mevcut idi. İzole IgA eksikliği bulunan grupta cilt prick testinde çilek ve buğday alerjisi pozitif bulunmuş olup, spesifik IgE testinde; gıda 1 testi pozitif 3 hasta, gıda 2 ve yumurta beyazı pozitif 1 hasta görüldü ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

12. Dört hasta İzole IgA eksikliği olmak üzere 57/(%15) IgA eksikliği bulunan hastamızda otoimmün hastalık mevcuttu ve izole IgA eksikliği hastalarının %7,6'sında (n: 4) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %16,1'inde (n: 53) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalarımız da en sık bulunan otoimmün hastalık %6,3'ünde bulunan (n: 24) çölyak hastalığı idi ve izole IgA eksikliği hastalarının %5,7'sinde (n: 3) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %6,4'ünde (n: 21) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

13. Dokuz hastamızda (%2,3) kardiyak hastalıkların bulunduğu ve tüm hastalarımızın parsiyel IgA eksikliği olduğu görüldü. ASD ve VSD; IgA eksikliği olan hastaların %0,5'inde (n: 2), parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,6'sında (n: 2) mevcut idi. İzole IgA eksikliği grubunda yeterli hasta bulunmaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Parsiyel IgA eksikliğinde izlemde saptanan kardiyak hastalık oranı daha yüksekti. Bu durum bu gruptaki hasta sayısının fazla olması ile açıklanabilir.

14. Çalışmaya alınan İzole IgA eksikliği hasta grubunda IgG serum düzeyi 1085,67±745.03 IU/mL ölçüldü. Parsiyel IgA eksikliği hasta grubunda serum IgG düzeyi 991.85±431,75 IU/mL ölçüldü. İzole IgA eksikliği grubunda serum IgG düzeyi 1643,13±1,55 IU/mL ölçüldü. Çalışmada IgG serum düzeyleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklıydı (p=0,001).

15. Çalışmaya alınan IgA eksikliği olan hastaların İmmünglobulin A değerlerinin yaşla beraber değiştiği gözlemlendi. Grupların arasında geçiş izlendi. Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların 7'sinde (%2.1) izole IgA eksikliğine dönüş izlendi. İzole IgA eksikliği olan hastaların ise parsiyel IgA eksikliği grubuna geçiş oranı 12 (%23) olarak görüldü.

16. Bir hasta izole IgA eksikliği olmak üzere 6/(%1,5) IgA eksikliği bulunan hastamızda cerrahi operasyon öyküsü mevcuttu ve izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %1,5'inde (n: 5) mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,58 p>0,05).

17. Bir hasta İzole IgA eksikliği olmak üzere 4/(%1) IgA eksikliği bulunan hastamızda malign hastalık mevcuttu ve izole IgA eksikliği hastalarının %1,9'unda (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %0,9'unda (n: 3) malign hastalık mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,56 p>0,05).

18. Hastaneye yatış izole IgA eksikliği hastalarımızın %48'inde (n: 25), parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın %44,2'sinde (n: 145) var idi ve iki grup arasında hastaneye yatış sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

19. Takip sırasında, İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği grubuna dahil olan hastaların bazılarında IgA değerlerinin zamanla değiştiği ve gruplar arasında geçişin olduğu görüldü. IgA eksikliği olan hastaların %5'inde (n: 19) gruplar arasında geçişin olduğu görüldü. İzole IgA eksikliğinde %23 (n: 12) ve parsiyel IgA eksikliğinde %2,1 (n: 7) mevcut idi, iki hasta grup arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı (p<0,001).

20. IgA düzelme yaşı 7,3±2,3 yıl olarak değerlendirildi ve izole IgA eksikliği olan hastaların hiç birinde IgA eksikliğinin düzelmediği, düzelmenin sadece parsiyel IgA

eksikliği olan hastalarda olduğu görüldü. Sonuç olarak, izole IgA eksikliğinden parsiyel IgA eksikliğine IgA düzeyinin artması ile geçiş olduğu, serum IgA seviyesinin -2 SD ve 7 mg/dL arasına yükseldiği fakat, normal aralığa ulaşamadığı anlaşılmıştır ($p<0,001$).

21. İzole IgA eksikliği hastalarının %9,6'sında (n: 5) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %7'sinde (n: 23) izohemaglutinin ölçümü mevcut idi ve iki hasta grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,21$ $p>0,05$). Takipte, izohemaglutinin titresi düşük olanların %71'inde (n: 20) izohemaglutinin titrelerinin düzelmediği, %14'ünde izohemaglutinin titresinin azaldığı ve kalan %14'ünde 3-7 yaş aralığında izohemaglutinin titresinin düzeldiği görüldü. Ortalama düzelme yaşı 4,87 idi.

22. Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın IgA ortanca ve standart sapma değeri $42,00\pm 26,75$, izole IgA eksikliği hastalarında $8,00\pm 5,64$ parsiyel IgA eksikliği hastalarında $47,41\pm 24$ idi ve iki hasta grup arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). IgA değeri 3-310 g/L arasında değişmekte idi.

23. Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın IgG ortanca ve standart sapma değeri $1085,67\pm 745,03$, izole IgA eksikliği hastalarında $1643,13\pm 1556$, parsiyel IgA eksikliği hastalarında $991,85\pm 431,75$ idi ve iki hasta grup arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). IgG değeri 184-12100 g/L arasında değişmekte idi. İzole IgA eksikliğinde serum IgG düzeyleri anlamlı seviyede yüksekti. Kompensatuar yükseklik olabileceğini düşünüyoruz.

24. IgG düşüklüğü bulunan 44 hastadan 8'inde (%18), aynı kontrolde bakılan IgG1 ve IgG3 degerlerinin de düşük olduğu görüldü. İzole IgA eksikliği hastalarında %3,8'inde (n: 2), parsiyel IgA eksikliği hastalarında %1,8'inde (n: 6) idi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,30$ $p>0,05$).

25. Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın IgM ortanca ve standart sapma değeri $112,47\pm 50,30$, izole IgA eksikliği hastalarında $114,35\pm 40,67$, parsiyel IgA eksikliği hastalarında $112,16\pm 51,78$ idi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). IgM değeri 17-501 g/L arasında değişmekte idi.

26. Üç yüz yirmi dokuz hastada IgE titreleri yaşa göre değerlendirildi. İzole IgA eksikliği olanların 14'ünde (%30.4), parsiyel IgA eksikliği olanların 106'sında (%37.5) olmak üzere toplam 120 (%31.5) hastada IgE titreleri yüksek görüldü. İki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,27 p>0,05).

27. Serum IgE seviyesi izole IgA eksikliği hastalarında 107,87±248,93 IU/ml iken, parsiyel IgA eksikliği hastalarında 135,70±392,57 IU/ml idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,64 p>0,05). Tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın serum IgE seviyesi 131,81±375,63 IU/ml idi. IgE yüksekliği ve alerjik hastalıklar açısından istatistiksel anlamlılık görülmedi (p: 0,37 p<0,05).

28. IgA eksikliği olan hastaların %22,6'sında (n: 86) IgE yüksekliğinin eşlik ettiği alerjik hastalık bulunurken, izole IgA eksikliği hastalarının %23'ünde (n: 12), parsiyel IgA eksikliği olanların %22,5'inde (n: 74) IgE yüksekliğinin eşlik ettiği alerjik hastalık mevcuttu ve iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,35 p>0,05).

29. Profilaksi başlama izole IgA eksikliğinde %40,3 (n: 21) ve parsiyel IgA eksikliğinde %21,3 (n: 70) idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Aşılama izole IgA eksikliği hastalarımızın %17,3'üne (n: 9) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarımızın %18,2'sine (n: 60) yapılmıştı ve aşılama açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

30. Nötrofil düşüklüğü izole IgA eksikliği hastalarında %1,9 (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarında %2,5 (n: 8), lenfosit düşüklüğü izole IgA eksikliği hastalarında %1,9 (n: 1) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarında %5 (n: 16) idi ve iki grup arasında lenfosit düşüklüğü, nötrofil düşüklüğü açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

31. IgG alt gruplar karşılaştırıldığında ise; izole IgA eksikliği hastalarında IgG1 düşüklüğü %3,8 (n: 2), IgG2 düşüklüğü 0, IgG3 düşüklüğü %26 (n: 14), IgG4 düşüklüğü %5,7 (n: 3) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarında IgG1 düşüklüğü %4,5 (n: 15), IgG2 düşüklüğü %0,6 (n: 2), IgG3 düşüklüğü %0,6 (n: 2), IgG4 düşüklüğü %3,9 (n: 13) idi ve iki grup arasında IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düşüklüğü açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

32. Akraba evliliği izole IgA eksikliğinde %2,6 (n: 10) ve parsiyel IgA eksikliğinde %7,1(n: 27) mevcut idi, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

33. İzole IgA eksikliği olan hastalarda serum IgA düzeyi takip süresince yaşa göre normal değerlere gelmedi. Bu durum izlem süresinin kısalığı ve bu hasta grubunda IgA düzeyinin normale dönme süresinin daha uzun olmasıyla açıklanabilir.

34. İzole IgA eksikliği olan hastaların parsiyel IgA eksikliğine değişim süresi $3,5 \pm 2$ yıl olarak görüldü. Parsiyel IgA eksikliğinden izole IgA eksikliğine dönme süresi $1,37 \pm 1,75$ yıl olarak görüldü. İki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

34. IgA eksikliği tanısı koyulan hastalarımızın %23,9'una (n: 91) enfeksiyon sıklığını azaltmak amacıyla trimetoprim - kotrimaksazol (5mg/kg/doz) haftada 3 gün profilaksi dozu olarak verildi ve profilaksi süresi $1,11 \pm 1,50$ yıl idi. İzole IgA eksikliği hastalarının %38,4'ünde (n: 20) ve parsiyel IgA eksikliği hastalarının %21,6'sında (n: 71) profilaktik tedavi verildi ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,54$ $p>0,05$). Profilaksi süresi izole IgA eksikliği bulunan hasta grubunda $0,98 \pm 1,57$ yıl, parsiyel IgA eksikliği hasta grubunda $1,15 \pm 1,48$ yıl idi ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p: 0,54$ $p>0,05$).

35. Dosya kayıtlarından elde ettiğimiz bilgilere göre; tüm IgA eksikliği bulunan hastalarımızın ailelerinde bulunan hastalıklar değerlendirildiğinde; en sık %73,1 (n: 278) ile sağlıklı ailelerin bulunduğu; izole IgA eksikliği grubunda %69,2'sini (n: 36) ve parsiyel IgA eksikliği grubunda hasta yakınlarının %73,7'sini (n: 242) sağlıklı ailelerin oluşturduğu görüldü. İki hasta grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p: 0,15$ $p>0,05$).

36. IgA eksikliğinde alerji hastalıkları %14,2 (n: 52), otoimmün hastalıklar %5,2 (n: 20), sebebi bilinmeyen ölüm hikayesi %2,6 (n: 10), malign hastalık %2,1 (n: 8), immün yetmezlik %2,1 (n: 8), sendromlar %0,7 (n: 3), genetik hastalıklar %2,1 (n: 8), kardiyak hastalıklar %0,6 (n: 2) ve romatizma hastalıkları %0,2 (n: 1) hastada mevcuttu. Aile hastalıkları açısından sadece izole IgA eksikliğinde %9,6 (n: 5), parsiyel IgA eksikliğinde %0,9 (n: 3) hasta ailesinde immün yetmezlik mevcuttu ve iki hasta grup arasında anlamlı fark görüldü ($p: 0,02$ $p<0,05$).

5.TARTIŞMA

İzole IgA eksikliği ve Parsiyel IgA eksikliği hastalarının mevcut hastalıkları ve eşlik edebilecek diğer durumlar açısından farklılıklar bulundurması durumunun mevcudiyetini araştırdık. IgA düzeyinin hasta grupları açısından oluşturabileceği ek hastalıkları değerlendirmek ve ailesel geçiş açısından farklılık bulundurmasını değerlendirmek istedik.

İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi'ne başvuran sık hastalanma şikâyeti olan hastalarda 2014 yılında yapılan değerlendirmede IgA eksikliği tanısı %26,3 (61/232) olarak bulunmuş. Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi poliklinik başvurusunda bulunan hastaların %2,7' sinde IgA eksikliği gösterilmiştir. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü olan immünoloji polikliniğine başvuran ve birincil immün yetersizlik için uyarıcı bulguları olan 232 çocuğun %26,3 (n=61) ile selektif IgA eksikliği olarak görülmüş (Aldırmaz ve ark., 2014). Bu çalışmada 1-6 yaş arasında olan hastalar değerlendirilmiştir (Sarıkaya H., 2008). Bizim çalışmamızda, İmmünoloji polikliniğine başvuran hastalarımızın %2,53'sini IgA eksikliği oluşturmaktaydı (380/15000). Cerrahpaşa çalışmasında yüksek bulunan değerlerin seçili hastalarda çalışılmasının nedeniyle olabileceği düşünüldü.

IgA eksikliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada klinik şikayeti olan 57 hastanın erkek oranı %65 olarak bulunmuş (Abolhassani H1,2,ve ark,2015). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 193 'ü (50,8) kız, 186 (49,2) erkek olup toplam 380 hastamız mevcuttu. K/E oranı 1,03 idi. Bu farklılığın, toplumsal özelliğimizden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Antikor eksikliği olan 5-18 yaş arasında 113 hasta ve aileleri alerji hastalıkları ve bronşiyal hiperaktivite için değerlendirilmiştir (Özcan ve ark, 2015). Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $10,8 \pm 3,8$ değerlendirilmiştir. %41.6 hasta parsiyel IgA eksikliği iken, %14,2 izole IgA eksikliği tanısı almıştı. Ortalama IgE değeri ve eosinofil sayısı, gruplar arasında farklı görülmemiş olan bu çalışmada parsiyel IgA eksikliği olan 4 ailede izole IgA eksikliği olan 20 ailede astım görülmüş. Bizim çalışmamızda, parsiyel IgA eksikliği olan hastaların yakınlarında daha fazla alerjik hastalık yatkınlığı olduğu görüldü. Farklılığın sebebinin Özcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ailelerde sadece astıma bağlı değerlendirme yapılmasından dolayı olduğu düşünüldü.

Konya'da yapılan çalışmada IgA eksikliği olan hastaların %43.5 astım, %17.2 alerjik rinit, %4.3 atopik egzema, %3.8 ürtikerin eşlik ettiği bildirilmiştir (Yorulmaz A, Artaç H, Kara R ve Reisli İ., 2008). Bizim çalışmamızda, toplam 230 hastamızda alerjik hastalık mevcuttu (%60,5) ve %32,6 astım, %17.3 alerjik rinit, %4.7 alerjik ürtiker, %4,7 atopik dermatit, %0,7 ilaç alerjisi, %0,7 gıda alerjisi, %0,5 dermagrafizm ve %0,25 kontakt dermatit görüldü. Farklı yıllarda yapılan bu çalışmada benzer olan sonuçların sebebinin aynı bölgede yapılmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Hastalarımızda parsiyel IgA eksikliği %86,3 (328 hasta) oranı ile sık görüldü ve %13,7 (52) hasta izole IgA eksikliği olarak değerlendirildi. Literatürde yapılan çalışmada 7293 katılımcıdan bir kadın ve 14 erkek katılımcı da, toplam 15 kişide selektif IgA eksikliği görülmüş (%0,002). Parsiyel IgA eksikliği 21 kadın ve 134 erkek katılımcıda olmak üzere 155 kişide görülmüş (%0,02). Erkeklerde IgA eksikliği anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,001$) (Weber-mzell D. ve ark., 2004.) 7293 katılımcıda 170 hastada IgA eksikliği görülmüş. Parsiyel IgA eksikliği olan 155 kişi (%91), izole IgA eksikliği olan 15 kişi (%9) görülmüş. Bu çalışmadaki veriler parsiyel ve izole IgA eksikliği değerlendirmesi açısından bizim oranlarımıza benzerdi.

38 donör hasta ile (2-44 yaş) 9 IgA eksikliği olan (2-17 yaş) hastada yapılan LPS uyarısı ile IgG1 salınımının IgA eksikliği olanlarda daha yüksek salındığı gösterilmiş (Luzy G, Kubagawa H, Crain MJ ve Cooper MD,1986). IgG'nin çok bulunan alt tipi IgG1 olduğu için IgG1 eksikliği olan hastalarda IgG değerinin düşük olması beklenir. Bizim çalışmamızda IgG1 düşüklüğüne rağmen IgG değeri normal olan 8 hasta görüldü(%59.1). IgG subgruplarında rölatif yükselme ile IgG düzeylerinin normal sınırlarda kaldığı öngörüldü.

IgA eksikliği genellikle sporadiktir. Fakat, bazı ailesel geçişler görülebilmektedir. IgA eksikliği yada panhipogammaglobunemi hastası bulunan ailelerde geçiş otozomal dominant yada resesif geçişli olarak görülebilir (Cunningham-Rundles C.,1990). Klinik olarak semptomları ağır olan IgA eksikliği hastalarının birinci derece yakın akrabalarında görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle rutin değerlendirme yapılması uygundur (Soler-Palacín P. ve ark, 2016). Bizim çalışmamızda, 5 İzole IgA eksikliği olan ailede ve 3

parsiyel IgA eksikliği olan ailede ailesel geçiş görüldü. Bu bulgular IgA eksikliği geçişinin ailesel olabileceğini fakat, daha çok sporadik olduğunu destekledi.

HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 doku gruplarıyla ilişkili geniş haplotip geçiş olduğu düşünülmektedir (Emilio G.ve ark., 2002). 821/823: HLA-A haplotip 1 geçişli olanlarda ailesel immün yetmezlik geçişinin 4 kat arttığı gösterilmiş. IgA ve YDIY oluşumunda yer alan 21 ortak gen bulunmaktadır. IgA eksikliğinden YDIY kadar değişen bir spektrum oluşturmaktadır (Schroeder ve ark., 1998). Hastalarımızda IgA eksikliğinden YDIY hastalığına dönüşüm görülmedi.

YDIY bulunan ailelerde antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerin toplumdan daha sık olduğu gösterilmiştir. Çek toplumunda IgA eksikliği %0,24 olup, ailesinde IgA eksikliği olanlarda 12/189 (6%) ve ailesinde YDIY olanlarda 9/57 (16%) olarak gösterilmiştir (Litzman J ve ark., 2000). Üç YDIY hastasının aile bireyinde IgA eksikliği saptanmıştır (Ersoy F ve Kalkan G., 2011). Bizim çalışmamızda dört YDIY ile takipli anne çocuklarını kendi hastalıkları nedeniyle kontrole getirmişlerdi, çocukların üç tanesinde izole IgA eksikliği, birinde parsiyel IgA eksikliği olduğu görüldü (%1). Genetik zeminde HLA ilişkili düşünülen geçiş mekanizmaları nedeniyle bizim çalışmamız da ailesel geçişin olabildiğini düşündüren veriler elde edildi. Ancak, bu hastaların daha uzun süreli izlemi ile bu konunun aydınlatılabileceğini düşünüyoruz.

Bir çalışmada, Çocuk Endokrin polikliniğinde 14 IgA eksikliği olan hastada yapılan değerlendirmede hastalarda büyüme geriliğinin ikincil önemli problem olduğu gösterilmiş. Bir hastada büyüme hormonu eksikliği varmış. (P Patiroğlu T, Kürşad A, Kurtoğlu S ve Poyrazoğlu H., 2015). Dosya kayıtlarından elde ettiğimiz kayıtlara göre 380 hastamızın 29'unda (%7) büyüme geriliği(<3p) vardı. Bunlardan 52 izole IgA eksikliği olan hastaların 5'inde (%9) 328 parsiyel IgA eksikliği olan hastanın 24'ünde (%7) büyüme geriliği görüldü. Primer immün yetmezlik bulgularından biri olan büyüme geriliği IgA eksikliği için semptom olarak düşünüyoruz ve gelişme geriliği olan hastalarda IgA düzeyi kontrolü öneriyoruz.

İsraili IgA eksikliği olan çocuklarda yapılan çalışmada en sık başvuru şikayeti otit ve pnömoni (39.7%) olarak değerlendirilmiş (Shkalim ve ark 2010). Bizim çalışmamızda

da en sık geçirilen hastalık %43.7 ile bronşit idi. Tekrarlayan bronşiyal enfeksiyonu olan hastaların, pulmoner dokularda yıkım olmadan önce antikor eksiklikleri açısından incelenmesi gerekli olduğu, kronik akciğer hastalığı bulunan hastalarda yapılan çalışma da antikor eksikliğinin %19,1 olarak görülmesi ile desteklenmiştir (Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S ve Gunvar T., 2005). IgA eksikliği bulunan hastalarda sinopulmoner hastalık yatkınlığının bulunduğu bizim çalışmamızda da gösterildi.

Ağır solunum yetmezliği IgA eksikliğinde nadiren görülür (Frank MM ve ark., 1995). Diğer primer immün yetmezlik hastalarına göre IgA eksikliği bulunan hastalarda hastaneye yatışı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve %85-90 IgA hastaları asemptomatiktir ve hastaneye yatışı gerektirecek semptomların olması beklenmez (Aldırmaz ve ark, 2014). Bizim çalışmamızda; tüm IgA eksikliği hastalarımızın %19,7'sinin (n:75) hastanede yatış öyküsü mevcuttu ve 4 hastamız yoğun bakımda solunum yetmezliği nedeniyle yatırılmıştı. Yoğun bakım döneminde; 3 hastamıza diğer immünglobulinlerin seviyesinde azalma ve bir hastamıza da nötropeni eşlik ettiği görüldü. Bu durum; IgA eksikliğinin primer enfeksiyonu ağırlaştırmadığı, eşlik eden nötropeninin ve diğer immünglobulin eksikliklerinin durumu ağırlaştırdığını düşündürdü. İsveçte 2100 hastanın retrospektif taramasında IgA eksikliği bulunan hastaların hastaneye yatış gereksinimine sebep olacak enfeksiyonların riskini artırdığı belirtilmiştir (Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L).

IgA eksikliği olan hastalarda toz akar alerjisi yüksek bulunmuş (Özcan, 2015). Bizim çalışmamızda en sık alerji ot-çimen alerjisi olarak görüldü. Bu farklı durumun, Konya ve yöresinin ikliminden kaynaklılığını düşünüyoruz.

Budak ve arkadaşlarının çalışmasında 25 hastanın IgG1 düzeylerinin 500 mg/dl'nin altında olduğu, 13 hastanın IgG2 düzeylerinin ve yine 22 hastanın IgG3 düzeylerinin 100 mg/dl'nin altında olduğu ve 25 hastanın IgG4 düzeylerinin 50 mg/dl'nin altında olduğu gözlenmiştir (Budak B ve ark 2011). Bizim çalışmamızda IgA eksikliği hastalarında IgG1 düşüklüğü 17, IgG2 düşüklüğü 2, IgG3 düşüklüğü 16, IgG4 düşüklüğü 16 hastamızda görüldü. Adana bölgesinde yapılan bu çalışma ile benzer olarak IgG1 eksikliğinin daha sık bulunduğu görüldü. Bunun Türk toplumunun genetik yapısıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

IgA eksikliğinin otoimmün hastalıklara yatkınlığı artırması nedeniyle otoimmün nötropeni görülebileceği bir vakada gösterilmiş (Ng, R.P. ve T.A. Pranker, 1976). Bizim çalışmamız da başvuru sırasında 9 hastamızda nötropeni mevcuttu. Takipte nötropeni değerlerinin düzeldiği görüldü. Otoimmun hastalık yatkınlığında artma nedeniyle dirençli nötropenilerde otoimmüniteyi düşünmek gerektiği düşünüldü.

Literatürde IgE tipi oluşan anti-IgA antikorlarının varlığı nedeniyle IVIG tedavisinde ve kan transfüzyonunda anaflaksi riskinin arttığı gösterilmiştir. IVIG tedavisine reaksiyon gelişen hastalarda IgA düşük ürünlerin tercih edilmesi gerekmektedir. Literatür taramasında 4 hastada IgE –anti-IgA antikorunu gelişen 4 hasta görülmüş (Rachid R. ve Bonilla F.A, 2012). Bizim alışmamızda 209 hastamızda (%55) IgE seviyesi normal değerlendirildi, anaflaksi gelişen hastamız olmadı. IgA eksikliği olan hastaların yaklaşık %25 inin IgE seviyesi yaşa göre <%90 seviyesinin (15ng/lt) altında değerlendirilmiş (Frank MM ve ark., 1995). Kendi hastalarımızı karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızda serum IgE seviyesi <2SD olan hasta sayısı %16,3 olarak görüldü. Bu bulgu IgE ile IgA birlikteliği durumunun değerlendirilmesi gerekliliğini göstermiştir. Klinik katkı açısından daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği düşünölmüştür.

Çalışmamızda alerji hastalığı bulunan hastaların IgE yüksekliği ilişkisi ters yönde değerlendirildi. Bu yüzden IgE aracısız alerjik hastalık yatkınlığının IgA eksikliği olan hastalarda daha yüksek olabileceği öngörüldü. Fakat literatürde IgE düşüklüğü bulunan hastalarda IgA eksikliği araştırılmış, 6 hastada (%1,12) gösterilmiş. Bu hastaların 4'ünde IgG2-IgG4 eksikliği de mevcutmuş. Kromozom 14 ağır zincir gen mutasyonları ile ilişkisi açısından değerlendirme yapılmasının uygun olduğu belirtilmiş (Levy ve ark, 2005). Çalışmamızda IgE düşüklüğü olan 2 hasta bulunmakta olup IgE düşüklüğü olan hastalarımızda subgrup eksikliği bulunmadığı görüldü. IgE düşüklüğüne eşlik eden sekonder nedenlerden dolayı IgA eksikliği olabileceği düşünöldü.

Literatürde IgE'ye karşı oluşan anti-IgA antikorlarının varlığı nedeniyle IVIG tedavisinde ve kan transfüzyonunda anaflaksi riskinin arttığı gösterilmiştir. IVIG tedavisine reaksiyon gelişen hastalarda IgA düşük ürünlerin tercih edilmesi gerekmektedir. Literatür taramasında 4 hastada IgE–anti-IgA antikorunu gelişen 4 hasta görülmüş (Rachid R.

ve Bonilla F.A, 2012). Bizim çalışmamızda 209 hastamızda (%55) IgE seviyesi normal değerlendirildi, anaflaksi gelişen hastamız olmadı.

IgG2 eksikliğinin, IgA eksikliğine en sık eşlik eden subgrup olduğu belirtilmekte olup (Oxelius ve ark.,1981), bizim çalışmamızda IgG2 düşüklüğü olan iki hasta olduğu görüldü. IgG2-IgG4 eksikliği eşlik eden hastalarda bronşektazi ve tekrarlayan pnömoniler, giardiyaya bağlı kronik ishaller, viral hepatit, meningoensefalit ve septisemi görülür (King ve ark 2002). IgG2 ve IgG4 eksikliği olan 16 hastamızda ishal, menenjit ve sinopulmoner hastalıkların hiçbiri görülmedi. IgG2-IgG4 eksikliği olan hastalarımızın 2 tanesinin PLAG değerleri enfeksiyon döneminde bozulmuştu. Bu durum enfeksiyon etkisiyle geçici olarak oluşmuştu.

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda inek sütüne karşı IgM tipi antikorlar görülmüştür (Out, T. A., ve ark, 1986). Frossi B ve arkadaşlarının yaptığı araştırma kronik ürtikeri olan hastaların immün yetmezlik açısından mutlaka incelenmesi gerektiği göstermiştir ve bu hastalarda IgA eksikliği bulunmuştur (Frossi ve ark 2016). Bizim çalışmamızda gıda spesifik IgE 1 pozitifliği bulunan 17, cilt prick süt alerjisi bulunan 2 hasta mevcut olup, IgA eksikliği hastalarının %5'ini (n:19) oluşturmaktaydı. Bu bulgular süt alerjisi olan hastaların immünolojik açıdan değerlendirmesinin yararlı olabileceğini gösterdi. Bizim çalışmamızda en sık görülen üçüncü alerjik hastalık ürtiker olarak görüldü. Tedaviye yanıt vermeyen alerjik ürtiker hastalarında immünolojik yönden değerlendirilmesi gerekliliği düşünüldü.

İsrail ırkında IgA eksikliği olan çocuklarda yapılan çalışmada; %20,6 hastada otoimmün hastalık olduğu görülmüş (Shkalim ve ark 2010). On yaş üstünde otoimmün hastalıklar yönüyle IgA eksikliği bulunan hastaların değerlendirilmesi önerilmiş olup yapılan çalışmada en sık otoimmün hastalığın %18 ile otoimmün tiroidit olduğu gösterilmiştir (Fahl ve ark 2015). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde IgA eksikliği takipli hastalarımızın %15'inde otoimmun hastalık görülmüş olup %1 otoimmun tiroit görülmüştür. En sık görülen otoimmun hastalık %6,3 ile Çölyak hastalığı olmuştur. Farklılığın sebebi toplumsal genlerdeki farklılık olarak düşünüldü.

Çocuk romatizmada takipli hastalardan IgA eksikliği olan 13 hasta değerlendirilmiş ve 6/13 hastada romatizma hastalığı bulunduğu gösterilmiştir (Shakkottai A ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda romatizma hastalığına rastlanmamıştır. Romatizma bölümüne başvuran hastalar örneklem seçildiği için, yapılan çalışmada bulguların yüksek çıktığı düşünüldü. Bir çalışmada 25 IgA eksikliği olan hastada anti-gliadin IgG antikorları çalışılmış ve 15 hastada çölyak tespit edilmiştir (Kumar, V. Ark., 2002). Bizim çalışmamızda 57 otoimmün hastalığı bulunan İgA eksikliği olan hastadan 27'sinde Çölyak hastalığı görüldü. Farklılığın sebebinin Çölyak hastalığı bilincinin artması nedeniyle hekimler tarafından daha çok tanı konulması olduğu düşünüldü.

İshal yapan enteritlerin ve inflamatuvar barsak hastalıklarının sıklığı İgA eksikliği olan hastalarda artmıştır. Çalışmamızda 4 hastamızda İnflamatuvar Barsak Hastalığı mevcuttu.

Ondokuz yıl boyunca 204 IgA eksikliği olan hasta takip edilmiş ve aralıklı İgA kontrolleri yapıldığında 159 (%78) hastada İgA serum seviyelerinin düzelmediği görülmüş. İgA seviyelerinin hastalarda asemptomatik olmalarına rağmen düşük seyrettiği ve kalıcı olduğu sonucuna varılmış (Koskinen ve ark., 1994). İgA eksikliğin klinik olarak %50'sinin düzeldiği 1992 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiş (Van Waarde WM ve van der Heyden AJ., 1992). Bizim çalışmamızda parsiyel İgA eksikliği olan hastalarımızda düzelleme yaşı $7,3 \pm 2,3$ olarak değerlendirildi ve izole İgA eksikliği olan hastaların hiç birinde İgA eksikliğin düzelmediği, düzelmeyen sadece parsiyel İgA eksikliği olan hastalarda geliştiği görüldü. Çalışmamızda farklı olarak, izole İgA eksikliği olan hastaların parsiyel İgA eksikliğine dönebildiği görüldü. Seksen çocukta yapılan çalışmada 40 parsiyel İgA eksikliği olan hasta ve 40 izole İgA eksikliği olan hasta (1,5-9 yaş) 4 sene boyunca izlenmiş ve izole İgA eksikliği olan hastaların hiçbirinde İgA seviyelerinin düzelmediği görülmüş. Parsiyel İgA eksikliği olan hastaların ortalama 14 yaşında yarısının İgA seviyelerinin düzeldiği görülmüş. Takip sonucunda; izole İgA eksikliğin kalıcı olduğu yorumlanmış (Plebani ve ark 1986). Bizim çalışmamızda gruplar arasında geçiş olduğu

görüldü. Takip sırasında 19 hastamızın 12'sinin izole IgA eksikliğinden parsiyel IgA eksikliğine, 7 hastamızın parsiyel IgA eksikliğinden izole IgA eksikliğine döndüğü görüldü. Veriler IgA eksiklikleri arasında dönüşümün olabileceğini ve izole IgA eksikliği hastalığının kalıcı IgA eksikliği olduğunu göstermiştir.

Dört hastamızda malign hastalık geliştiği görüldü (%1). Kemik tümörü, kan ve kolon polipleri mevcuttu. Bir hastamızda ALL mevcuttu (%25). Kolonda polip yatkınlığı açısından izole ve parsiyel IgA eksikliği hasta grupları açısından fark görülmedi. Finlandiya'da 204 selektif IgA eksikliği ile takipli hastaların takibinde bir hasta testis kanserinden ve diğer bir hastada karaciğer kanserinden kaybedilmişti (Koskinen S., 1996). 386 IgA eksikliği hastasının 12'sinde kanser gelişmiştir, topluma göre anlamlı artış görülmemiştir (Mellemkjaer ve ark 2002, Kalkan 2011). İsveç'te Gastrointestinal sistem kanserlerinin IgA eksikliği hastalarında daha sık görüldüğü gözlemlenmiş (Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W ve Hammarström L., 2015). Bu bulgular malign hastalık açısından hastalarda YIDY hastaları gibi artış bulunmadığını göstermektedir.

IgA eksikliği olan hastaların ailelerinde topluma göre malignansi artışı, lenfoma ve mide kanserinde artış gösterilmiş (Ersoy F. ve Kalkan G, 2011). Bizim çalışmamızda %2.1 (n:8) ailede malign hastalık mevcuttu. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IgA eksikliği olan hastaların akrabalarında en sık görülen malignite türü 15 vaka ile gastrointestinal sistem kanserleri (8'i mide, 5'i barsak kanserleri) iken; bunu 14 vaka ile solunum sistemi kanserleri (10'u akciğer, 4'ü larinks kanseri) izlemiştir (Wang ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda ailelerimizde lenfoma ve mide kanseri görülmedi. Biri izole IgA eksikliği hasta grubu akrabalarında olmak üzere 4 ailede lösemi mevcuttu. Malign hastalıklar parsiyel IgA eksikliği olan hastaların 8 aile bireyinde mevcuttu. Üç ailede lösemi, 1 ailede kolon kanseri, 2 ailede akciğer kanseri ve meme kanseri birlikteliği ve 1 ailede meme kanseri ve cilt kanseri birlikteliği mevcuttu. Ailede görülen malign hasta sayısı az olduğu için kanser türleri açısından anlamlılık oluşturmadığı düşünüldü.



7. KAYNAKLAR

- Abbas A.K., Andrew H. Lichtman, Pillai S. Cellular and molecular immunology A Harcourt health science company, 41 125, USA.
- Abbas A.K., Lichtman AH., Pober, JS. 2000 Temel immünoloji, immün sistemin fonksiyonları ve bozuklukları. Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul medikal yayıncılık, 2007; 1-267
- Abbas, Abul K. Andrew HH Lichtman, and Shiv Pillai. Cellular and molecular Immunology. Elsevier Health Sciences, 8. Ed, 2011.
- Abbas A.K., Andrew H. Lichtman, Temel immünoloji, immün sistemin fonksiyonları ve bozuklukları. Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul medikal yayıncılık, 2007; 1-267
- Abo-Ali, Fawzia Hassan Ahmed, et al. "Selective IMMÜNGLOBULİN A deficiency in autoimmüne diseases." Int. J. Adv. Res. Biol. Sci 3.6 (2016): 158-166.
- Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, Arandi N, Torabi-Sagvand B, Khazaei HA, Mohammadi J, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmünity in patients with selective IgA deficiency. J Investig Allergol Clin İmmünol. 2015;25(2): 112-9.
- Acharya S, Mandal PK. Salivary IgA and dental caries in HIV patients: A pilot study. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2016 Oct-Dec;34(4): 341-7.
- Aghamohammadi A, Abolhassani H, Biglari M, Abolmaali S, Moazzami K, Tabatabaeiyan M, Asgarian-Omran H, Parvaneh N, Mirahmadian M, Rezaei N. Analysis of switched memory B cells in patients with IgA deficiency. Int Arch Allergy İmmünol. 2011;156(4): 462-8.
- Ahmadi Afshar A, Mohsenifard MR, Mazloomzadeh S. Evaluation of serum & salivary IgA in patients with type 1 diabetes. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4): e0122757.
- Aldırmaz, Sonay, et al. "İmmünoloji polikliniğine sık enfeksiyon nedeniyle başvuran hastaların profili." (2014). Özgün Araştırma Türk pediatri 2014; 3714/284
- Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. J Clin İmmünol. 1998 Sep;18(5): 368-71.
- Alkhatir SA. Approach to the child with recurrent infections. J Family Community Med. 2009 Sep;16(3): 77-82.
- Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, Koopmans W, Woon S.T. Comparison of diagnostic Criteri for Common variable immündeficiency disorder. Front immünol 2014;5: 415
- Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. Clin Exp İmmünol. 2004 May;136(2): 284-90.
- Barton JC, Bertoli LF, Barton JC, Acton RT. Selective subnormal IgG3 in 121 adult index patients with frequent or severe bacterial respiratory tract infections. Cell İmmünol. 2016 Jan;299: 50-7.

- Bartlett, J. G., L. GOLDMAN, and D. Ausiello. "Cecil textbook of Medicine." Cecil textbook of Medicine (2004).
- Baskin, Y., Yigitbasi, T., Afacan, G., Akgun, F., & Dere, R. (2010). Reference Intervals for Serum İmmünglobulin (IGA, IGG, IGM) and IGG Subclasses in Healthy Subjects. *TURKISH JOURNAL OF BIOCHEMISTRY-TURK BIYOKIMYA DERGISI*, 35(4), 325-332.
- Basta M, Branch DR. 7th International İmmünglobulin Conference: Mechanisms of action. *Clin Exp İmmünol*. 2014 Dec;178 Suppl 1: 111.
- Berger M, Frank MM: The serum complement system. In: Stiehm ER: İmmünologic disorders in Infants and children 4. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 113
- Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The İmmünologic System and Disorders. Nelson textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia. Elsevier. 2004: p 681-742
- Berglund LJ, Wong SW, Fulcher DA. B-cell maturation defects in common variable immündeficiency and association with clinical features. *Pathology*. 2008 Apr;40(3): 288-94.
- Blum, Paul M., Richard Hong, and E. Richard Stiehm. "Spontaneous Recovery of Selective IgA Deficiency Additional Case Reports and a Review." *Clinical pediatrics* 21.2 (1982): 77-80.
- Borte S, Pan-Hammarström Q, Liu C, Sack U, Borte M, Wagner U, Graf D, Hammarström L. Interleukin-21 restores İmmünglobulin production ex vivo in patients with common variable immündeficiency and selective IgA deficiency. *Blood*. 2009 Nov 5;114(19): 4089-98.
- Buckley R.H ve ark., 2016 R.H., et al. 'Nelson textbook of pediatrics.' 2016 Elsevier 14;999-1022
- Budak B, Şahin G, Ziyanoğlu Karaçor E.D, Görüroğlu Öztürk Ö. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu geçiren astımlı çocuklarda IgG subtiplerinin dağılımı. *Turk J Biochem*, 2011; 36
- Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immündeficiencies. *Clin Exp İmmünol*. 1997 Sep;109(3): 468-72.
- Camilleri JP, Moore RH, Griffiths DF, Williams BD. Selective IgA deficiency associated with glomerulonephritis and oligoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jan;51(1): 123-5.
- Carroll MC, Fischer MB: Complement and the immune response. *Curr Opin Immunol* 9:64,1997
- Celiksoy MH, Yildiran A. A comparison of B cell subsets in primary immün deficiencies that progress with antibody deficiency and age-matched healthy children. *Allergol İmmünopathol (Madr)*. 2016 Jul-Aug;44(4): 331-40.
- Chapel H. Classification of primary İmmündeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(1): 58-59.

- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999 Dec;93(3): 190-7.
- Conley M, Rohrer J, Minegishi Y. X-linked agammaglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2000;19: 183–204.).
- Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr.* 2002 Oct;141((4): 566-71
- Cuccia-Belvedere M, Monafo V, Martinetti M, Plebani A, De Paoli F, Burgio GR. Recurrent extended HLA haplotypes in children with selective IgA deficiency. *Tissue Antigens.* 1989 Aug;34(2): 127-32.
- Cunningham-Rundles C. Genetic aspects of immunoglobulin A deficiency. *Adv Hum Genet.* 1990;19: 235-66.
- Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001 Sep;21(5): 303-9.
- Duraisingham SS, Manson A, Grigoriadou S, Buckland M, Tong CY, Longhurst HJ. Immunodeficiency: changing spectrum of pathogens. *Clin Exp Immunol.* 2015 Aug;181(2): 267-74.
- Eijkhout, Heleen W., et al. "The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia A Randomized, Double-Blind, Multicenter Crossover Trial." *Annals of internal medicine* 135.3 (2001): 165-174.
- Emilio, G., et al. "MHC susceptibility genes to IgA deficiency are located in different regions on different HLA haplotypes." *The Journal of Immunology* 169.8 (2002): 4637-4643.
- Ersoy F, Kalkan G Incidence of Malignancy in Patients with Common Variable Immunodeficiency and Their Family Members. *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2011;27(2): 65-68
- ESID: European society for Immunodeficiencies (internet). Available from: <http://esid.org/>
- Fahl K, Silva CA, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M, Jacob CM. [Autoimmune diseases and autoantibodies in pediatric patients and their first-degree relatives with immunoglobulin A deficiency]. *Rev Bras Reumatol.* 2015 May-Jun;55(3): 197-202.
- Feng, M. L., et al. "Prevalence of immunoglobulin A deficiency in Chinese blood donors and evaluation of anaphylactic transfusion reaction risk." *Transfusion Medicine* 21.5 (2011): 338-343.
- Ferreira A, Garcia Rodriguez MC, Lopez-Trascasa M, Pascual Salcedo D, Fontan G. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin Immunol Immunopathol.* 1988 May;47(2): 199-207.
- Ferry BL, Jones J, Bateman EA, Woodham N, Warnatz K, Schlesier M, Misbah SA, Peter HH, Chapel HM. Measurement of peripheral B cell subpopulations in common

- variable immunodeficiency (CVID) using a whole blood method. *Clin Exp Immunol.* 2005 Jun;140(3): 532-9.
- Frank MM, et al. *Sampter's immunologic diseases*, 5th ed. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1995: 407-11
- Frankowiack M, Kovanen RM, Repasky GA, Lim CK, Song C, Pedersen NL, Hammarström L. The higher frequency of IgA deficiency among Swedish twins is not explained by HLA haplotypes. *Genes Immun.* 2015 Apr-May;16(3): 199-205.
- Fried, Ari J., and Francisco A. Bonilla " Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clinical microbiology reviews* 22.3(2009): 396-414
- Frossi B, De Carli S, Bossi F, Pucillo C, De Carli M. Co-Occurrence of Chronic Spontaneous Urticaria with Immunglobulin A Deficiency and Autoimmün Diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(2): 130-4.
- Giardino G, Gallo V, Prencipe R, Gaudino G, Romano R, De Cataldis M, Lorello P, Palamaro L, Di Giacomo C, Capalbo D, Cirillo E, D'Assante R, Pignata C. Unbalanced Immun System: Immunodeficiencies and Autoimmünity. *Front Pediatr.* 2016 Oct 6;4: 107.
- Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, Vitali M, Tampella G, Moratto D, Tanghetti P, Monari P, Calzavara-Pinton P, Plebani A. Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5): 369-71.
- Gülmezoğlu E, Ergüven S, Bağışıklığın Temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A/16,3. Baskı, ANKARA. sf: 41-74, 1983
- Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000 May;120(2): 225-31.
- Hammarström, L. E. N. N. A. R. T., & Smith, C. E. (2007). Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach*, 250-262
- Hannet I, Erkeller –Yüksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyere M: Develomental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol* 13: 215, 1992
- Horn J, Manguiat A, Berglund LJ, Knerr V, Tahami F, Grimbacher B, Fulcher DA. Decrease in phenotypic regulatory T cells in subsets of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2009 Jun;156(3): 446-54.
- Islam, Dilara, et al. "Immunoglobulin subclass distribution and dynamics of Shigella-specific antibody responses in serum and stool samples in shigellosis." *Infection and Immunity* 63.5 (1995): 2054-2061.
- İkinciogulları A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli İ, Cin Ş, Babacan E. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2004;125-130

- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC.. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* (2008) 28: S56-61
- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (1997). *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Current Biology.2005
- Janeway C.A, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *The Immune System in Health and Disease* New York: 5th edition Garland Science; 2001;chapter 1-14
- Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, Ostblom E, Pan-Hammarström Q, Nilsson P, Hammarström L. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*. 2009 Oct;133(1): 78c-85.xfv
- Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Jan;84(1): 25-30.
- Johnston RB Jr: Function and cell biology of neutrophils and mononuclear phagocytes in the newborn infant. *Vaccine* 16:1363,1998.
- Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Sigurdardottir ST, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarström L, Ludviksson BR. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 742- 747.
- Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, Koya M, Ohno Y, Uchino H, Yoshimura K, Ohkubo Y, Yamaguchi H. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang*. 1986;50(2): 81-6.
- Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, Kutukculer N. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009 Mar;27(1): 43-8.
- Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukculer N. New laboratory findings in Turkish patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010 Dec;9(4): 237-43.
- Kaya Y, Erzurum yöresi populasyonunda serum immunoglobulin (IgG,IgA, IgM), kompleman (C3,C4) ve transferrin referans değerleri / Reference intervals of serum proteins immunoglobulins (IgG,IgA,IgM), compleman(C3,C4) and transferrin in Erzurum and surrounding, (Yüksek Lisans), Erzurum, Atatürk Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Biyokimya Anabilim Dalı, 2005.
- Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Aug;21(5): 843-51.
- King, Richard A., Jerome I. Rotter, and Arno G. Motulsky, eds. *The genetic basis of common diseases*. Oxford university press, 2002.
- Koskinen, Sinikka, et al. "Long-term persistence of selective IgA deficiency in healthy adults." *Journal of clinical Immunology* 14.2 (1994): 116-119.

- Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 1996 May;16(3): 165-70.
- Kutukculer N, Karaca NE, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum IMMÜNGLOBULİNs to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Mar;18(2): 167-73.
- Kütükçüler N, Gülez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobunemia in early childhood. *Pediatr Alergy İmmünol* 2009 november: 20(7): 693-8
- Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, Lewis DB, McGhee SA, Moore TB, Stiehm ER, Porteus M, Aznar CP, Currier R, Lorey F, Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1): 140-50.
- Levy Y, Nakum A, Segal N, Monselise Y, Danon YL. The association of selective IgA deficiency and IgE hypogammaglobulinemia.
- Lim CK, Dahle C, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Melén E, Bergström A, Truedsson L, Hammarström L. Reversal of Immünglobulin A Deficiency in Children. *J Clin Immunol*. 2015 Jan;35(1): 87-91
- Litzman J, Sevcíková I, Stikarovská D, Pikulová Z, Pazdírková A, Lokaj J. IgA deficiency in Czech healthy individuals and selected patient groups. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000 Oct;123(2): 177-80 Apr;113(2): 141-5.
- Lu P, Ling B, Wang N, Hammarstrom L. [Study on Immünglobulin A Deficiency(IgAD) in Chinese Shanghai Blood Donors]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016 Aug;24(4): 1216-20.
- Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Risk of Infections Among 2100 Individuals with IgA Deficiency: a Nationwide Cohort Study. *J Clin Immunol*. 2016 Feb;36(2): 134-40.
- Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, Hammarström L. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol*. 2015 Feb;35(2): 182-8.
- Luzi G, Kubagawa H, Crain MJ, Cooper MD. Analysis of IgG subclass production in cell cultures from IgA deficient patients and in normal controls as a function of age. *Clin Exp Immunol*. 1986
- Maruyama S, Okamoto Y, Toyoshima M, Hanaya R, Kawano Y. Immünglobulin A deficiency following treatment with lamotrigine. *Brain Dev*. 2016 Nov;38(10): 947-949.
- Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, Bjorkander J, Olsen JH. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol*. 2002 Dec;130(3): 495-500.
- Mohammadinejad P, Pourhamdi S, Abolhassani H, Mirminachi B, Havaei A, Masoom SN, Sadeghi B, Ghajar A, Afarideh M, Parvaneh N, Mirsaeed-Ghazi B, Movahedi M, Gharagozlou M, Chavoushzadeh Z, Mahdavian A, Zandieh F, Sherkat R, Sadeghi-Shabestari M, Faridhosseini R, Jabbari-Azad F, Ahanchian H, Zandkarimi M,

- Cherghi T, Fayezi A, Mohammadzadeh I, Amin R, Aleyasin S, Moghtaderi M, Ghaffari J, Bemanian M, Shafiei A, Kalantari N, Ahmadiashar A, Khazaei HA, Mohammadi J, Nabavi M, Rezaei N, Aghamohammadi A. Primary Antibody Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment. *J Investig Allergol Clin İmmünol*. 2015;25(6): 416-25..
- Narula, Gaurav, and Zinet Currimbhoy. "Transient myelodysplastic syndrome in X-linked agammaglobulinemia with a novel Btk mutation." *Pediatric blood & cancer* 51.6 (2008): 826-828.
- Ng, R.P. ve T.A. Prankerd, IgA deficiency and neutropenia. "British medical journal 1.6009 (1976):563
- Nurkic J, Numanovic F, Arnautalic L, Tihic N, Halilovic D, Jahic M. Diagnostic Significance of Reduced IgA in Children. *Med Arch*. 2015 Aug;69(4): 236-9.
- Ochs, H. D., Smith, C. E., & Puck, J. M. (2006). Primary immunodeficiency diseases: a molecular & cellular approach. Oxford University Press.
- Out, T. A., et al. "Immunological investigations in individuals with selective IgA deficiency." *Clinical and experimental immunology* 64.3 (1986): 510.
- Oxelius, Vivi-Anne, et al. "IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency." *New England Journal of Medicine* 304.24 (1981): 1476-1477.
- Odat H, Alqudah M. Prevalence and pattern of humoral immunodeficiency in chronic refractory sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;273(10): 3189-93.
- Özcan, Celal, et al. "Bronchial hyperreactivity in children with antibody deficiencies." *Allergologia et İmmünopathologia* 43.1 (2015): 57-61.
- Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin İmmünol*. 2005;15(1): 69-74.
- Özbal Y. *Temel İmmünoloji, Nobel Kitapevi*. 5. Baskı. İstanbul Sf: 66-128, 1994
- Pallav K, Xu H, Leffler DA, Kabbani T, Kelly CP. İmmünglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1): 133-7.
- Pan-Hammarström Q, Hammarström L. Antibody deficiency diseases. *Eur J İmmünol*. 2008 Feb;38(2): 327-33.
- Patiroğlu T, Kürşad A, Kurtoğlu S, Poyrazoğlu H. Growth retardation in children with IgA deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Jul-Aug;15(7): 1035-8.
- Pereira LF, Sapiña AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood*. 1997 Jul 15;90(2): 893.
- Picard C ve ark Picard C, Capucine Picard, Aziz Bousfiha, Jean Laurent Casanova, Talal Chatila, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Steven M. Holland, Cristoph Klein, Shigeaki Nonoyama, Hans D. Ochs, Eric Oksenhendler, Jenifer M. Puck, Kathleen E. Sullivan, Mimi L.K. Tang, Jose Luis Franco And H. Bobby Gaspar. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on

- the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J.Clin Immunol* 2015;35(8): 696-726
- Plebani, Alessandro, et al. "Clinical heterogeneity and reversibility of selective Immunoglobulin A deficiency in 80 children." *The Lancet* 327.8485 (1986): 829-831.
- Pott, Johanna, and Mathias Hornef. "Innate immun signalling at the intestinal epithelium in homeostasis and disease." *EMBO reports* 13.8 (2012): 684-698.
- Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol*. 1999 Oct;118 Suppl 1: 1-28.
- Reth, Michael, et al., eds. *Molecular biology of B cells*. Academic Press, 2004.
- Rich, Robert R., et al. *Clinical Immunology, Principles and Practice (Expert Consult-Online and Print)*, 4: Clinical Immunology. Elsevier Health Sciences, 2013.
- Rojas-Torres, D. S., et al. "Importancia del déficit selectivo de inmunoglobulina A." *SEMERGEN-Medicina de Familia* 40.3 (2014): e65-e68.
- Roitt, V., Brostoff, J., Male, D. 2001. *Immunology*, Mosby, 30-83, Edinburg
- Roizenblatt S, Goldenberg J, Gabriel A Jr, Hilário MO, Atra E. 7S IgG rheumatoid factor and hidden 19S IgM rheumatoid factor in juvenile chronic arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1993 Sep-Oct;21(5): 197-200.
- R P Ng and T A Prankerd IgA deficiency and neutropenia. *Br Med J*. 1976 Mar 6; 1(6009): 563.
- Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3): 628-34.
- Sarıkaya, H. Sık tekrarlayan enfeksiyonla başvuran 1-6 yaş grubu çocuklarda Immunoglobulin A eksikliği, İstanbul, Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, 2008
- Schroeder HW Jr, Zhu ZB, March RE, Campbell RD, Berney SM, Nedospasov SA, Turetskaya RL, Atkinson TP, Go RC, Cooper MD, Volanakis JE. Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3, -B8, -A1 haplotypes. *Mol Med*. 1998 Feb;4(2): 72-86.
- Shakkottai A, Bupathi K, Patel AP, Chalom E, Chamarthi S, Lehman TJ, Peterson MG, Gaur S, Moorthy LN. Children with partial IgA deficiency: clinical characteristics observed in the pediatric rheumatology clinic. *Clin Pediatr(Phila)*. 2012 Jan;51(1): 46-50.
- Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, Garty BZ. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol*. 2010 Sep;30(5): 761-5.
- Singh K., Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*(2014) 2: 163-77.10.1016/j.autrev.2013.10.005

- Smith P.H., Ownby D.R. Middleton's allergy principles and practice, Elsevier. 2015; sec.G: 1108-1110
- Soler-Palacín P, Cobos-Carrascosa E, Martín-Nalda A, Caracseghi F, Hernández M, Figueras-Nadal C. [Is familial screening useful in selective İmmünglobulin A deficiency?]. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Feb;84(2): 70-8.
- Stiehm ER, İmmünologic disorders in infants and children. ed.4 Philadelphia; Saunders,1996; 553-601
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin İmmünol*. 2000 Nov;20(6): 477-85.
- Şekerel B.E. B.E. Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji Ada-yayınevi; 2016: 1-211
- Taylor B, Normal AP, Orgel HA et all. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy, *Lancet*, 1973: 111-3
- Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O: Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrikyöntemle bakılan serum İmmünglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996: 649-56
- Tokgöz G.1997. Klinik İmmünopatoloji.ANTIP A.Ş. Yayınları, 7-24, Ankara
- Truedsson L, Baskin B, Pan Q, Rabbani H, Vorėchovský I, Smith CI, Hammarström L. Genetics of IgA deficiency. *APMIS*. 1995 Dec;103(12): 833-42.
- Tunçbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet*. 1994 Oct;58(Pt 4): 321-9.
- Van Dongen, J. J. M., et al. "Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936." *Leukemia* 17.12 (2003): 2257-2317.
- Van Waarde WM, van der Heyden AJ. [IgA deficiency: clinical and immunological evaluation of 28 patients]. *Tijdschr Kindergeneeskd*. 1992 Apr;60(2): 31-5
- Vidarsson, Gestur, Gillian Dekkers, and Theo Rispens. "IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions." *Frontiers in İmmünology* 5 (2014): 520.
- Vorechovský I, Webster AD, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet*. 1999 Apr;64(4): 1096-109.
- Warnatz, Klaus, et al. "Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+ IgM– IgD–) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease." *Blood* 99.5 (2002): 1544-1551.
- Wassermann S.I, Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2007: chap 1-2.
- Weber-Mzell D, Kotanko P, Hauer AC, Goriup U, Haas J, Lanner N, Erwa W, Ahmaida IA, Haitchi-Petnehazy S, Stenzel M, Lanzer G, Deutsch J. Gender, age and seasonal

- effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians. *Eur J Clin Invest.* 2004 Mar;34(3): 224-8.
- Wilson Christopher B., Nizet Victor., Maldonado Yvonne A., Klein Jerome O. ve Remington Jack S. Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8. Edition. Philadelphia, PA: Elsevier /Saunders, 2016
- Wilson, M. E., and R. G. Hamilton. 1992. Immunoglobulin G subclass response of localized juvenile periodontitis patients to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 60: 1806–1812.
- Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H; UK Primary Immunodeficiency Network.. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007 Sep;149(3): 410-23.
- Woof M, Kerr A. The function of IgA in immunity. *J Pathol.* 2006;208: 270–282.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol.* 2016 Oct 20.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010 Jan;30(1): 10-6
- Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Alerji İmmünoloji* 2008; 6: 127-134
- Yong PF, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. *İmmünol Allergy Clin North Am.* 2008 Nov;28(4): 691-713.
- Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo de Luigi M, Garcia de Olarte D, Porrás MadrIgaI O, Berrón Perez R, Cabello A, Rostan MV, Sorensen RU. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 1998 Mar;18(2): 161-6.