



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞUR ATALAY

ANTALYA, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞUR ATALAY

Danışman: Doç. Dr. DİLARA FATMA KOCACIK UYGUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Dilara Fatma KOCACIK UYGUN'a teşekkürlerimi 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 hayat arkadaşım, biricik eşim Dr. Kumru Bağ ATALAY a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Uğur ATALAY

İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İMMÜN SİSTEM	3
2.1.1 Doğal İmmün Sistem	5
2.1.2 Edinsel (Özgün) İmmün Sistem	6
2.1.2 T Lenfositler	6
2.1.2 B Lenfositler	9
2.1.2 B Hücrelerin Hümorale İmmün Sistemde Görevleri	10
2.1.2 B Hücrelerin Alerjide Fonksiyonları	12
2.2 İMMÜNGLOBULİNLER	13
2.2.1 İmmünglobulin Genlerinin Rekombinasyonu ve Ekspresyonu	15
2.2.2 İmmünglobulinlerin Görevleri	16
2.2.3 İmmünglobulin D	17
2.2.4 İmmünglobulin M	18
2.2.5 İmmünglobulin G	18
2.2.6 İmmünglobulin E	19
2.2.7 İmmünglobulin A	19
2.3. İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARI	21
2.3.1 Primer İmmün Yetmezlikler	21
2.3.2 Sekonder İmmün Yetmezlikler	24
2.3.2. B Hücre İlişkili İmmün Yetmezlikler	24
2.3.2 X e bağımlı infantile hipogamaglobülinemi.....	26
2.3.2 Geçici hipogamaglobülinemi.....	26
2.3.2 Yaygın değişken hipogamaglobülinemi	26
2.3.2 X e bağımlı hiperIgM immünyetmezlik.....	26
2.3.2 IgA eksikliği	26

2.3.2 Tanım ve Genel Bilgiler.....	26
2.3.2 IgA eksikliğinde Enfeksiyonlar	29
2.3.2 IgA Eksikliğinin İmmünpatogenezi	31
2.3.2 IgA eksikliğinde Genetik Faktörler	31
2.3.2 IgA eksikliğinin Tedavisi	32
3.MATERYAL VE METOD	31
4.BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇLAR	46
7.ÖZET	48
8.ABSTRACT.....	50
9.KAYNAKLAR	52
10.EKLER.....	56

TABLO DİZİNİ
No

Sayfa

Tablo 2.1 İmmünglobülin ağır zincir parçaları	15
Tablo 2.2 İmmünglobülin yapısı	16
Tablo 2.3 PİY için uyarıcı olabilecek enfeksiyonlar ve sıklıkları	22
Tablo 2.4 PİY sınıflandırılması	23
Tablo 2.5 Sekonder immün yetmezliğe yol açan bozukluklar	25
Tablo 4.1 Kan değerleri ortalaması	34
Tablo 4.2 sIgA eksikliği olan hastalarda başvuru şikayeti hastalık grupları	35
Tablo 4.3 sIgA eksikliği olan hastalarda başvuru şikayetinin cinsiyetlere göre dağılımı	36
Tablo 4.4 Ek hastalık tanısı ve cinsiyet ilişkisi	37
Tablo 4.5 Biyokimya parametreleri.....	40

ŞEKİL DİZİNİ**Sayfa No**

Şekil 1.1 Dünyadaki normal popülasyonda IgA eksikliği sıklığı	2
Şekil 2.1 Doğal ve Edinsel immun sistemin antijene karşı yanıtı	5
Şekil 2.2 T hücrelerinin uyarılma mekanizmaları	8
Şekil 2.3 B hücre olgunlaşma basamakları	12
Şekil 2.4 İmmunglobülin yapısı	14
Şekil 2.5 IgA Monomeri	20
Şekil 2.6 Dimerik IgA molekülü	21
Şekil 4.1 Örneklemde cinsiyet dağılımı	33
Şekil 4.2 Enfeksiyon sıklığının IgA değerlerine göre dağılımı	Error! Bookmark not defined.

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

CD: Yüzey farklılaşma antijenleri

CD40L: CD40 ligand

CMV: Sitomegalovirus

CTL: Sitotoksik T lenfosit

CVID-YDİY: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Fc alfa RI: IgA Reseptörü

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

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

MHC: Major Histokompabilite Kompleksi

MSS: merkezi sinir sistemi

NK: Doğal öldürücü Hücre

OD: Otozomal dominant

OR: Otozomal resesif

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü (sepsis, menenjit, selülit, apse, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, enfeksiyonlara bağlı ciddi organ hasarları, beklenmeyen etkenlere bağlı enfeksiyonlar, canlı aşılar sonrası enfeksiyon olması, tedaviye dirençli monoliazis, kronik ishal, vb.), ailede sebebi bilinmeyen ölümler ve/veya Primer İmmün Yetmezlik (PİY) öyküsünün olması, otoimmün bulguların varlığı, malignite gibi durumların altından immün yetmezliklerin olabileceğini düşündürmelidir (1)

PİY'li hastalar, tekrarlayan enfeksiyonlar dışında ayrıca inflamatuvar ve/veya granümatöz hastalıklar, maligniteler, lenfoproliferatif hastalıklar ve otoinflamatuvar bozukluklar gibi bulgularla karşımıza çıkabilir. PİY ve otoimmün hastalıkların birlikteliği şaşırtıcıdır, bu nedenle otoimmünite bulguları immün yetmezlik hastalarının teşhisini zorlaştırmaktadır. İmmün düzenleme ve/veya immün tolerans yolağında temel rol oynayan bir ve/veya daha fazla genin mutasyonlarının sorumlu olduğu düşünülmektedir (2).

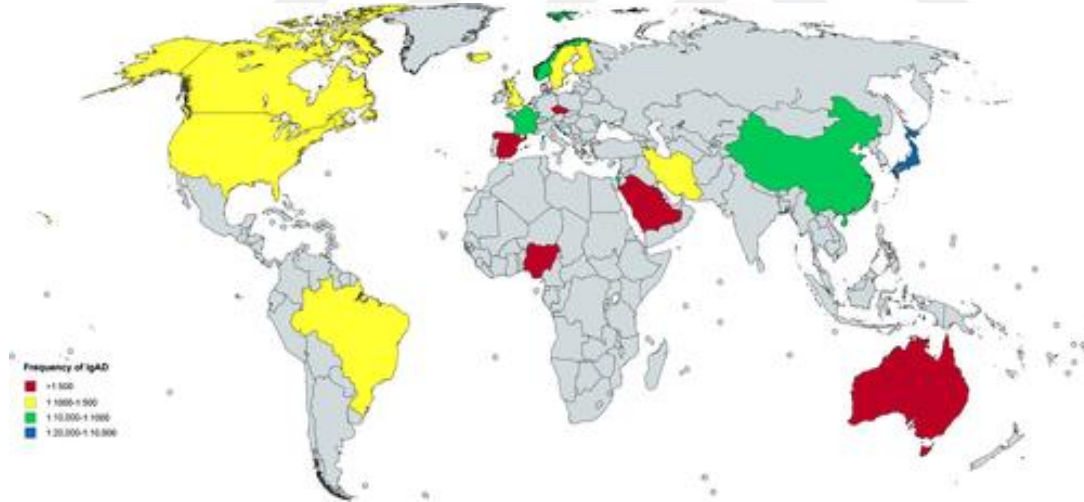
Akraba evliliklerinin ülkemizde sık görülmesi nedeniyle özellikle otozomal resesif geçişli genetik hastalıkların görülme sıklığında artış bulunmaktadır (3) Primer immün yetmezliklerde erken tanı ve uygun tedavi, mortalite ve morbidite gelişimini azaltmada önem taşımaktadır (4). Primer İmmün Yetmezliklerle ilgili bilgi düzeyinin artması, gelişen laboratuvar imkanları tanı yaşının küçülmesine ve tedavi başarısının daha iyi bir seviyeye ulaşmasına katkı sağlamaktadır.

İmmün yetmezlikler; Primer (kalıtsal) ve Sekonder (kazanılmış) olarak iki ana gruba ayrılır. PİY'li hastalara yönelik günümüzde ≥ 450 'den fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır. PİY hastalarının yaklaşık %50-70'ini hümmoral sistem bozuklukları oluşturmaktadır. (4)

İmmünglobulin G (IgG) değerlerinin yaşa göre normal değerlerin - 2 standart sapmanın (-2SD) altında olmasına hipogammaglobulinemi denilmektedir. Anneden plasenta aracılığıyla geçen IgG antikorlar bebeği ilk 6 ay korumaktadır. Hayatın 4-6. ayları arasında plasental antikorların azalması ve bebeğin kendi antikorlarını oluşturmaya kadar geçen sürede görülen hipogammaglobulinemi fizyolojiktir.(5) Altıncı aydan sonra bazı bebeklerde hipogammaglobulinemi devam etmektedir ve bu durum süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (SÇGH) olarak adlandırılmaktadır. SÇGH'si olan bebeklerde genellikle immünglobulin değerlerinde 4 yaşına kadar düzelme gözlenmekte, nadir olgularda ileri yaşlara doğru düzelme olabilmektedir.

PİY'ler arasında en sık antikor eksiklikleri görülmekte, antikor eksiklikleri arasında ise en sık immünoglobulin A eksikliği (IgAE) görülmektedir. IgAE'li hastalar sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, alerjiler, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal bozukluklar ve malignite gibi farklı klinik durumlarla karşımıza gelebilir. IgAE'nin patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak B hücre farklılaşmasında ve IgA üreten plazma hücrelerine dönüşümünde oluşan kusurların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Semptomatik hastalarda spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar ciddi morbiditesi olan hastalarda immünoglobulin replasmanı ile birlikte profilaktik antibiyotik tedavisinin yararlı olabileceğini belirtmektedir.(5)

IgAE'nin sıklığı toplumsal farklılık göstermektedir. Kan bankası donörleri arasında yapılan çalışmalarda sıklığı, Kafkaslar'da 1/600 (6) İsveç'te 1/600 (7), SuudiArabistan'da 1/143 (8), İspanya'da 1/163 (9) Çin'de 1/1615 (10) ve 1/ 2000 (11) saptanmıştır. Ülkemizdeki sıklığı ise 1/400 ile 1/600 arasında değişmektedir. (Bkz: Şekil 1.1)



Şekil 1.1 Dünyadaki normal popülasyonda IgA eksikliği sıklığı ((3)

IgA eksikliği genellikle enfeksiyonların sık geçirilmesine ya da iyileşme sürecinin uzamasına sebep olur ve periferik kanda lenfosit sayıları ve alt tipleri normaldir. Yaygın değişken immün yetmezlikte (YDIY) ise IgG düşüklüğüne IgA ya da IgM düşüklüğü eşlik eder.(12) Bu hastalarda hafıza B hücre dönüşümünde hasar mevcuttur. (12)

Selektif IgA eksikliği, ≥ 4 yaş üstündeki çocuklarda serum IgA düzeyinin <7 mg/dL'nin (0,07g/L) altında olması, Parsiyel IgA eksikliği, serum IgA düzeyinin > 7 mg/dL üzerinde ancak

yaşıya göre normal değeriğerlerinin -2SD'nın altında olması olarak tanımlanır. Parsiyel IgA eksikliği olan olgularda yaşıya birlikte IgA değeriğerlerinde düzelme olabileceği gösterilmiştir.(13) Sık hastalanma şikayeti ile başvuran hastalarda, IgA eksikliği düşünölmeli, tanı konulan hastalar komorbid hastalıklar ve morbiditeler açısından takip edilmelidir. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakölteesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'na 01 Ocak 2017-31 Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve IgA bakılan hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelenmiştir. IgAE olan hastaların komorbiditelerinin değeriğerlendirilmesi, izlemde gelişebilecek komplikasyonların değeriğerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İMMÜN SİSTEMİ

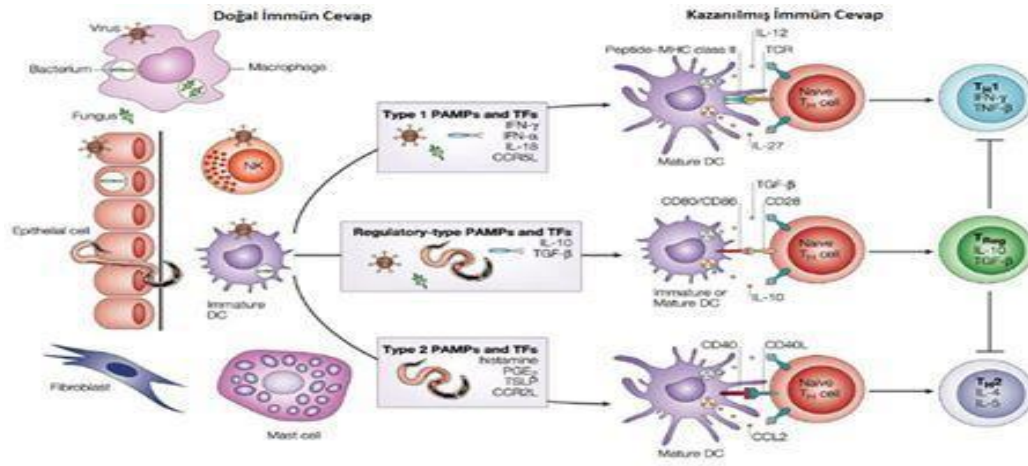
İnsan vücudu sürekli çevresel patojenlerle karşılaşmaktadır. Bu patojenlerin hastalığa neden olması, hem organizmanın patojenitesine hem de konakçı savunma mekanizmalarına bağılıdır. İmmün sistem, dış etkenlerden vücudumuzu hücreler ve hücreselele moleküller aracılığıyla korur. Mikroorganizmanın konağıya ait olup olmadığını ayırt etme işlevi yürütür. Yabancı mikroorganizmalara karşı öncelikle doğal immün sistem hücreleri özgün olmayan yanıt vermekte, sonrasında ise kazanılmış immün sistem hücreleri patojene özgü yanıt oluşturmaktadır (14).

Doğumda lenfoid doku tam olarak gelişmemiş olup 1 yaşıya doğru tamamlanır (15). Yenidoğan döneminde düşük IgM düzeyleri, yetersiz fagositoz aktivitesi (opsonizasyon kapasitesindeki yetersizlik) özellikle gram negatif patojenlere karşı duyarlılığı arttırmaktadır. Postnatal dönemde karşılaşılana patojenler ile immün yanıt gelişmeye başlar. Normal doğum ve doğum sonrası anne sütünden geöen antikorlar ve bebeğinin patojenlerle karşılaşımı immün yanıt oluşumu sağılayan önemli faktörlerdir. Doğum sonrası B hücrelerden düşük miktarlarda IgM sentezlenmeye başlar ve 6. günde IgM en yüksek seviyeye, 1 yaşıya ise normal seviyesine ulaşır. Plasentadan geöen IgG yapısındaki antikorlar nedeniyle IgG miktarı yenidoğanda yüksektir. Anneden geöen IgG yapısındaki antikorların azalması sonucu 3-4. aylar arasında IgG bebekte en düşük seviyesine ulaşır, 6-7. aylardan sonra artış gösterir. IgA sentezi ilk olarak 13. günde başlar, 7-8 yaşıya normal değeriğerlerine ulaşır .(15)

2.1.1 Doğal İmmün Sistem

Doğal immün sistem; monosit, makrofaj, dendritik hücre (DH), doğal öldürücü hücre (NK), eozinofil, bazofil, nötrofil ve mast hücrelerini içeren hücrelerden oluşmakta ve özgül olmayan bağışıklığı sağlamaktadır. Kompleman sistemi üyeleri, akut faz reaktanları ve sitokinler gibi mediatörler de patojenlerin doku invazyonundan korunmak için oluşan inflamatuvar yanıtta katkıda bulunurlar. Yanıtın hızlılığı ve erken oluşması bu yanıtın özgüllüğünü engellemektedir. Doğal immün sistemin patojenlere yanıtının dağınık ve özgül olmaması nedeniyle bu immün yanıt sırasında çevre dokuların hasarlanması söz konusudur. Ancak doğal immünite oldukça etkili olup genellikle mikrobiyal invazyondan korur ve patojenleri yok eder. Mikroorganizmaların patojeniteleri sıklıkla doğal immün sistemden kaçabilme ve dayanıklılık gösterebilme yeteneklerine bağlıdır.

Doğal immün sistemin elemanları, özgül olmayan immün yanıt oluşturmak için serum ve doku proteinleri gibi bir takım solubl faktörlere ihtiyaç duyarlar. Ayrıca bu sistemde, kompleman sistemi, bir grup plazma enzimleri ve düzenleyici proteinler olup kontrollü bir şekilde inaktif proenzimlerden aktif enzimlere dönüşürler. Bu hücreler kompleman faktörleri için yüzey reseptörü bulundurlar. Antikor molekülleri bu hücre yüzeylerindeki Fc reseptörlerine bağlandığında aktive olurlar. Son olarak bu hücreler desen tanıma reseptörleri (Patern recognition Receptors= PPRs) eksprese ederler ve bu reseptörler aracılığı ile mikrobiyal invazyonu tespit ederler. Membran proteinlerinin tanınması doğal immün sistemin aktive olmuş hücreleri için inhibitör sinyaller oluşturur. Dokulardaki bu membran proteinlerinin kaybı inhibisyonu ortadan kaldırır ve koruyucu etkili fonksiyonların ortaya çıkması sağlanır. (Bkz: Şekil 2.1) (16)



Şekil 2.1 Doğal ve Edinsel immün sistemin antijene karşı yanıtı (16)

2.1.2 Edinsel (Özgün) İmmün Sistem

Bağışıklık sistemi, bir bireyin yaşamı boyunca gelişir ve organizmanın kendinden olan ve kendinden olmayanı ayırt edebilme yeteneği kazanmasını sağlar. Bu sistem, çeşitli patojenlere ve yabancı moleküllere özgül bir şekilde tepki verebilme yeteneği gösterir. Spesifik immün savunmada önemli bir rol oynayan beyaz kan hücreleri, lenfositler olarak bilinir. Bu lenfositler, hücresel immünite ve humoral immünite olmak üzere iki tipte immün yanıtta da yer alırlar.

Hücresel immünite, antijen taşıyan hücreleri yok etme yeteneği olan T lenfositlerini içerir. Diğer yandan, humoral immünite, B hücrelerinin özgül immünoglobulinlerin salgılanmasına katkıda bulunduğu bir süreci içerir. Bu immünoglobulinler, antijenlere karşı özgül bir etki gösterir ve plazma hücrelerinin ürettiği moleküllerdir.

2.1.2.1 T Lenfositler

Doğumdan itibaren organizma sürekli olarak öz (self) antijenler ve yabancı patojenlerle karşılaşmaktadır. Sağlıklı kalabilmek için immün sistem hücreleri kendinden olmayan yabancı ajanları yok etmeli, kendinden olan öz antijenlere ise yanıt vermemeli yani tolerans geliştirmelidir. Bu immün mekanizmaları düzenleyen ana hücreler T hücreleridir.

T hücreleri fetal dönemde karaciğerde üretilerek timusa göç etmektedir. Timusta double negatif olan T hücrelerinin TCR-CD3 ve CD4-CD8 oluşumu timus medullasında yapılır.

T hücreleri hem hücre içi hem de hücre dışı patojenlerin kontrolünde anahtar rol oynar. Yardımcı T hücreleri (CD4⁺) hücre dışı patojenleri, sitotoksik T hücreleri (CD8⁺) T hücreleri hücre içi patojenleri kontrol eder. Patojenle karşılaşan aktive CD4⁺ T hücreler bazı sitokin ve çözünebilir mediatörler eksprese ederek hücre dışı patojenleri temizler, CD8⁺ T hücreleri ise hücre içi organizmalarla enfekte hücreleri doğrudan lizise uğratar. Bir antijenik peptidin CD4⁺ veya CD8⁺ T hücrelerinden hangisi tarafından algılanacağını, peptidi sunan İnsan Lökosit Antijenleri (Human Lökosit Antijeni, HLA ya da Major Histokompatibilite Kompleksi, MHC) belirler. Profesyonel antijen sunan hücreler, dendritik hücreler ve çeşitli doku makrofajlarını içerir. MHC sınıf II kompleksi tek α ve β zincirinden oluşan dimerik yapıda bir moleküldür. Her iki zincirde peptid bağlanmasına katkıda bulunur ve T hücre reseptörü (TCR) ile etkileşir. MHC sınıf II kompleksi, hücre içinde endoplazmik retikulumda (ER) sentez edilir ve stabilizasyonu için invaryant zincir (I_i) eklenir. Hücre içi veziküle alındığında katepsin S zinciri parçalanır ve böylece MHC kompleksinin bağlanma bölgesinde küçük bir fragman kalır. Bu fragmana sınıf II ilişkili invaryant zincir peptidi (CLIP) denir. MHC sınıf II içeren vezikül endositoz ile alınan partiküllerin peptid parçalarını içeren diğer veziküller ile birleşir. CLIP peptidle yer değiştirir ve CD4⁺ T hücreleri ile birleşecek şekilde hücre yüzeyine ulaştırılır MHC sınıf I kompleksi de bir dimerdir ancak sadece α zinciri değişkendir. Bu α zinciri, β mikroglobulin ile ilişkilidir, kompleksi stabilize eder ancak antijen sunumunda rol oynamaz. MHC sınıf I'i oluşturan proteinler ER'da sentezlenir ve sitozole verilir. Bu sitozolik proteinlerin bazıları E3 ubiquitin ligazlar tarafından ubiquitinasyona (proteinin işaretlenmesi) uğrar ve proteolize uğramak üzere hedef haline getirilir. Parçalanmış küçük peptid fragmanları TAP-1 ve TAP-2 (peptid taşıyıcı protein) denilen antijen işleme ile ilişkili taşıyıcılar tarafından tekrar ER'e alınarak MHC sınıf I molekülü üzerine yüklenir. Peptid yüklü MHC sınıf I molekülleri veziküllerle birleşerek plazma membranına yönelir ve CD8⁺ T hücreleri tarafından tanınacak şekilde hücre yüzeyinde eksprese edilir (4,5). T hücreleri ancak MHC sınıf I veya II oluşuna bağlanan peptidlere reaksiyon verir. Antijen sunumunun çeşitliliği üç farklı MHC sınıf I alleli (HLA A,B,C) ve sınıf II alleli (HLA DR,DP,DQ) ekspresyonu ile artırılır. Ancak patojenler MHC molekülleri tarafından algılanmayan proteinler içerecek şekilde değişiklik gösterebilirler. Bu nedenle MHC lokusu oldukça polimorfik bir yapıdadır.

MHC sınıf I ve sınıf II kompleksleri oluklarına bağlandığı sürece konak peptidini yabancı peptidten ayıramaz. Birçok MHC kompleksi self antijenlerle doludur. Bu durumda T hücreleri kendinden olanla olmayanı birbirinden ayırmak zorundadır.

TCR multimoleküler bir komplekstir ve liganda bağlanma ile hücreyi aktifleştirici sinyal üretme yeteneği vardır. TCR'in peptid-MHC kompleksi ile bağlanma bölgesi çoğunlukla α/β heterodimerinden oluşur; küçük bir alt grubunda γ/δ heterodimeri vardır. α/β ve γ/δ değişken ve sabit bölgelerden oluşur. Antikorlara benzer şekilde TCR antijen bağlayan değişken bölgeleri T hücre gelişimi sırasında birleşen gen segmentlerinin rearanjmanından (yeniden yapılanması) ortaya çıkar. Bu durum çeşitlilik oluşmasını sağlar. Çok fazla sayıda TCR elde edilebilir ancak timustaki olgunlaşma sırasında elenirler ve fonksiyonel olan grup beklenenden daha azdır. Gelişim programını tamamlayan her bir T hücresi gen segmentlerinin kombinasyonu tarafından kodlanan kendine özgü TCR taşır. Lenfatikler, lenf nodları ve dalakta dolaşan T lenfositleri sıklıkla karşısına çıkan patojenleri tanıyacak çeşitliliktedir ve sayıca artacak kapasitede donatılmıştır (17).

Timusta, T hücre gelişimi sırasında öz antijene yanıt veren T hücreleri elimine edilse de bu süreç tam başarılı olamayabilir. Bu nedenle konak hücrelerini koruyacak ek mekanizmalara ihtiyaç vardır. T hücre aktivasyonu için TCR ve eş-uyaran reseptörü aracılığı ile olmak üzere iki sinyale birden gereksinim olmasıdır.

T hücreleri timusu terk ettiğinde ikincil lenfoid organlarda dolaşır. Antijen ile henüz etkileşime girmemiş bu hücrelere naif T hücreleri denir. Naif T hücresi özgül antijeni ile karşılaşmazsa lenfoid dokuyu terk eder ve tekrar kan dolaşımına katılır. Naif T hücresi antijen ile temas edince proliferer olur ve farklılaşarak efektör T hücrelerine dönüştürür. Böylece antijene karşı hızlı yanıt verir hale gelir. Naif ve aktif T hücreleri arasındaki fark, hücre yüzeyindeki kemokin reseptörleri ve integrin ekspresyonudur. Farklılaşma, TCR'ün sinyal gücü, diğer T hücre yüzey reseptörleri ile etkileşen ligandların eş-uyarımı ve antijenle karşılaşma sırasında lokal sitokin ortamı gibi şartlardan etkilenir. (17)

T hücre alt grupları (Bkz: Şekil 2.2)

Th1 hücreler; makrofajları, NK hücreleri ve $CD8^+$ T hücrelerini aktifleştirerek hücre içi patojenlerle savaşır.

Th2 hücreler; hücre dışı parazitlere karşı immün cevapta kritik role sahiptir ve IL-4,5,13 üretir.

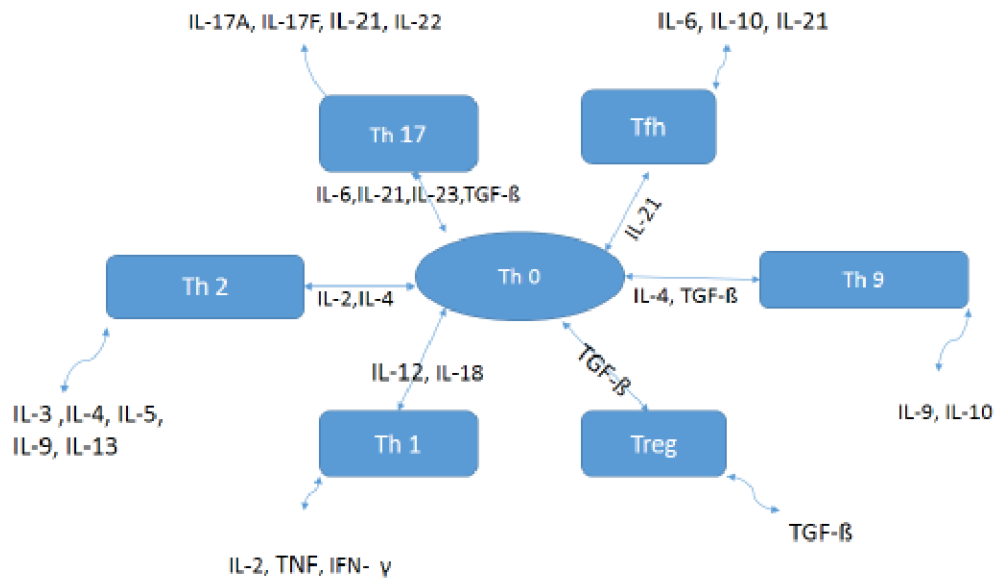
Th9 hücreler; T helper hücrelerinin yeni bir grubudur. Bu hücreler yüksek miktarda IL-9 ve IL-10 üretir.

Th17 hücreler; IL-17 üreten hücreler, hücre dışı bakteriyel ve fungal enfeksiyonların kontrolünde önemli role sahiptir.

Tfh (T foliküler yardımcı) hücreleri; CXCL13 kemokin reseptörü olan, CXCR5'i yüksek miktarda eksprese eden hücrelerdir. CXCR5 ekspresyonu T hücre zonundan CXCL13'den zengin B hücre folikülüne göç etmede Tfh hücrelerinin farklılaşmasını sağlar.

T hücre yorgunluğu; normal şartlarda akut enfeksiyon, patojene özgü T lenfositlerin ekspresyonu, patojenlerin temizlenmesi ve hafıza T hücrelerinin gelişimi ile sonuçlanır. Ancak HBV, HCV ve HIV gibi bazı patojenler tamamen temizlenemez ve patojene özgü T lenfositlerine rağmen ömür boyu sebat eder. Bu persistan enfeksiyonlar kronik antijen maruziyetine yol açarak T hücrelerinin öldürme kabiliyetini bozar.

T hücre aracılı immüitenin baskılanması; uygunsuz T hücre cevabının önlenmesi efektör hücrelerin dokulara hasar verme gücü düşünüldüğünde immün sistemin kendine tolerans göstermesinin önemi anlaşılabilir. (17)



Şekil 2.2 T hücrelerinin uyarılma mekanizmaları

Sitokinler

Protein yapıda olan immün düzenleyicilerdir. Farklı hücrelerden (endotel, monosit, makrofaj, lenfosit, fibroblast vb.) 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, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 için ortak gama zinciridir (14).

Kemokinler

Kemokinler yeni bir sitokin ailesidir. Son yıllarda hızla gelime gösteren araştırmalarla 50 ayrı üyesi vardır ve normal biyolojik ve patolojik süreçte düzenleyici türde görev alan mediatörlerdir. Moleküldeki cystein (C) amino asidinin pozisyonuna göre sınıflandırılarak isimlendirilirler. Kemokin ailesinin hücreler üzerinde bağlandıkları 20 kadar kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Kemokin reseptörleri G-protein-bağımlı hücre-içi sinyal ileten yapılardır. Kemokinlerin uygun reseptöre bağlanması sonucunda sinyal iletimi ile uyarılan hücreler, doku zedelenmesi, inflamasyon veya enfekte bölgeye migrasyon (kemotaksi) yapmak üzere harekete geçerler (18).

Doğal Antikorlar

Antijenik uyarı öncesinde var olan, üretilmeleri için antijen maruziyeti gerekliliği bulunmayan ve normalde epitelyal bariyeri geçebilen mikroplara karşı varolan bir savunma mekanizmasını oluştururlar (14). Lipid ve karbonhidratlar için özelleşmişlerdir (timüs bağımsız antijenler) (14).

2.1.2.2 B Lenfositler

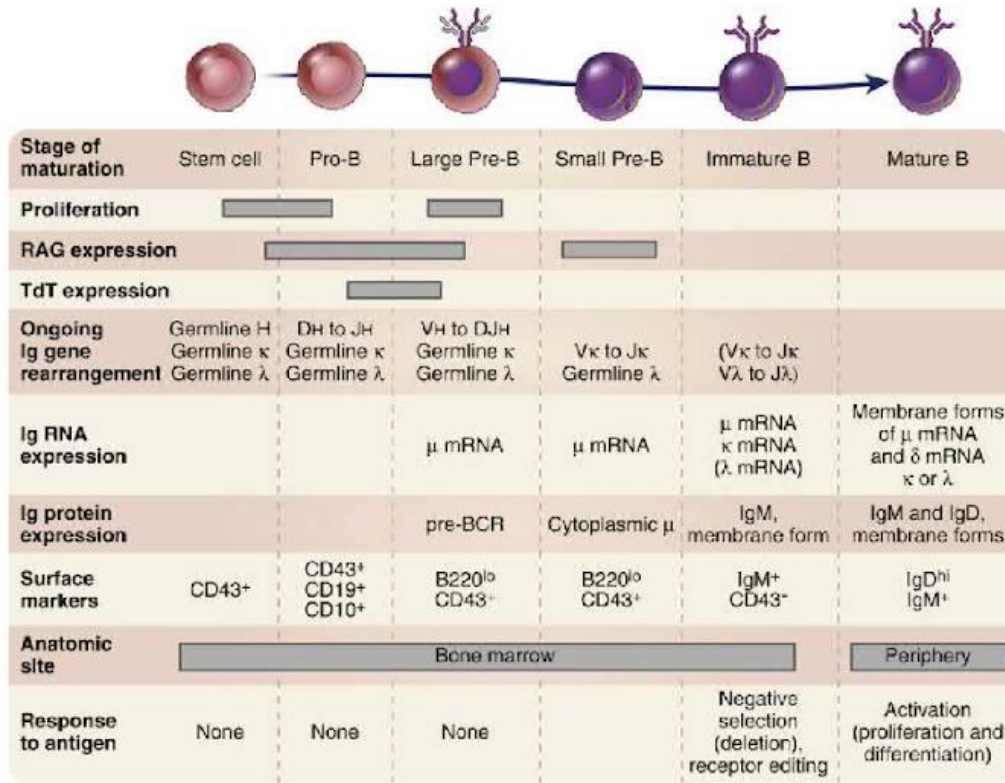
B hücreleri hümmoral immün yanıttan, yani antikor oluşumundan sorumlu hücrelerdir. Progenitor (öncül) B hücreleri, kemik iliğinde olgun B hücrelerine dönüşürler. Kemik iliğinde B hücrelerinin gelişmesine katkı sağlayan mikro çevre, stromal hücreler, ekstraselüler matriks, sitokinler ve büyüme faktörleridir. Bu mikro çevre B hücre öncülerinin farklılaşma, proliferasyon ve hayatta kalmaları için gerekli koşulları oluşturmaktadır. B lenfositlerinin büyük çoğunluğu lenf düğümlerinin korteksinde, Peyer plaklarındaki foliküllerde, kemik iliğinde, dalağın foliküllerinde ve beyaz pulpasının marjinal zonunda bulunurlar. Periferik kandaki lenfositlerin az bir kısmı B hücresidir (19).

B hücrelerinin yüzeyinde antijen reseptörleri, immünglobulin reseptörleri, adhezyon molekülleri ve MHC molekülleri bulunur. Bu moleküllerin bazıları diğer immün sistem hücrelerinde de bulunurken, bazıları sadece B hücrelerine özgüdür. Her bir B hücresi tek bir antijene spesifik antikör oluşturur. Uyarılmış B hücrelerinin bazıları plazma hücresine dönüşürken, bazıları bellek B hücrelerine döner (20). Membrana bağlı formda üretilen immünglobulinler, B hücre reseptörü olarak görev alır, B hücrelerinin yaşam sinyallerini algılamasını sağlayarak apoptozise gidişi engeller.(21) Kemik iliğinde, lenfoid progenitor hücreler ile kemik iliği stromal hücreleri arasında zayıf bağlantı oluşturan adezyon molekülleri bulunmaktadır. İlerleyen evrelerde, bu bağlantıları güçlendirmek için lenfoid progenitörlerde VLA-4 (verylate antigen-4), stromal hücrelerde ise VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) molekülleri oluşur. (22) Belirtilen moleküllerin birbirine bağlanmasıyla, lenfoid progenitörlerin yüzeyinde c-kit molekülü, stromal hücrelerde ise kök hücre faktörü artmaktadır (22). Bu aşamadan sonra lenfoid progenitorlar B lenfosit olma yönünde koşullanır, bu evredeki progenitore erken pro-B hücresi denir. C-kit ile kök hücre faktörü arasındaki etkileşim, stromal hücrelerden IL-7 üretilmesine neden olur; üretilen IL-7 'ye paralel olarak erken pro-B hücresi IL-7 reseptör miktarını artırmaktadır. Geç pro-B adını alan bu hücrelerin reseptörlerine IL-7 bağlanmasıyla, rekombinasyonu aktive eden genler ve hücre yüzeyinde işlevsiz bir takım antijen reseptörleri meydana gelir. Pre-B adını alan bu hücreler, kemik iliğinden ayrılmadan önce yüzeylerinde fonksiyonel IgM ve düşük düzeyde IgD ihtiva ederler (22).

Olgunlaşmamış $IgM^{neg} IgD^{dim}$ fenotipe sahip B hücreleri, kemik iliğinden ayrılarak sekonder lenfoid organlara göç ederler. (23) Bu organlardaki stromal ve dendritik hücrelerden salgılanan CCL21 (Chemokin (C-C motif) ligand) ve CCL19'un kemotaksisi ile progenitor hücreler yüksek endotelli venüllere oradan da organın içine girerler. (24) Buradaki foliküler dendritik hücrelerden salgılanan CXCL13(Chemokin (C-X-C motif) ligand) kemokini, olgunlaşmamış B hücrelerinin primer foliküle hareket etmesini sağlar. (25) Bu aşamada immatür B hücreleri ile foliküler dendritik hücreler arasında kimyasal etkileşim gerçekleşir. Bunlar arasında immatür B hücreleri için son derece önemli olan B hücre aktivasyon faktörü dendritik hücrelerce salgılanır; bu madde B hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanarak, bu hücrelerin $IgM^{+}IgD^{+}$ formuna dönüşmesini sağlar. (25) Bundan sonra $IgM^{+}IgD^{+}$ B hücreleri lenf düğümlerini terk ederek, sekonder lenfoid organlardaki B hücre bölgelerine göç ederler. Antijenle karşılaşmamış bu hücrelere naif B hücresi denir. (25) Antijenik uyarıya maruz kalmayan naif B hücreleri birkaç hafta içinde apoptozisle ölüme sürüklenirken, antijenle karşılaşanlar klonal ekspansiyon

ile bölünüp çoğalarak, bir kısmı bellek B hücrelerine, diğer bir kısmı ise antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşürler (26).

Bazı antijenler, T hücre yardımı olmadan (T hücre bağımsız), B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesine sebep olabilirler. Bu antijenler 2 gruba ayrılır; İlk grupta yer alanlar, B hücre reseptörüne gerek olmaksızın, B hücrelerinde farklılaşmayı sağlayan ve gram negatif bakterilerin hücre duvarının bileşeni, aynı zamanda Toll benzeri reseptör 4 (TLR)'ün agonisti olan lipopolisakkaritler (LPS) iken, ikinci gruptakiler ise dekstran, ficoll, akrilamid gibi bileşiklerdir. T hücre bağımsız antijenler, hücrelerdeki motif tanıma reseptörleri denilen Toll benzeri reseptörler ve diğerlerini aktive ederek, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlayabilir (27). T hücre bağımsız antijenler ile uyarım sonrası bellek B hücreler oluşmaz. Bu nedenle, bu antijenlerle tekrar karşılaşıldığında plazma hücrelerinden aynı şekilde IgM salgılanır. Fakat T hücre bağımlı antijenlere karşı bellek B hücreleri olduğundan, aynı antijen ile ikinci kez karşılaşıldığında antijene afinitesi yüksek IgG yapısında antikorlar salgılanır (27). B hücre reseptörünün antijenle uyarılma derecesi yüksek olursa ekstra foliküler bölgede farklılaşma meydana gelirken, eğer antijenik uyarım düşükse B hücreleri germinal merkeze girerek, farklılaşmaya burada devam eder. Ekstra foliküler bölgede oluşan plazma hücrelerinin ömürleri kısa olup, yaklaşık 2 hafta içerisinde apoptozisle ölürler (27); germinal merkezde oluşan plazma hücreleri ise daha uzun ömürlüdür (26).



Şekil 2.3 B hücre olgunlaşma basamakları (16)

B hücre olgunlaşma basamakları (Şekil 2.3)

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

pre-B1: CD 10, CD 19, CD 22, CD 34 (Ağır zincirde düzenlenmiş V-D-J bulunur.)

pre-B2: 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.) (21)

B hücrelerinin antijene bağlanma yeteneği sekonder lenfoid organlarda ve lenf foliküllerinin kendine özgü mikro çevresinde, T hücrelerine bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Germinal merkez reaksiyonu, antijenle karşılaşım sonrası 3-7 gün içerisinde oluşmaktadır. IgM⁺ naif B hücreleri, antijenik uyarım sonucu lenf düğümlerinin parakorteks bölümünden folikül

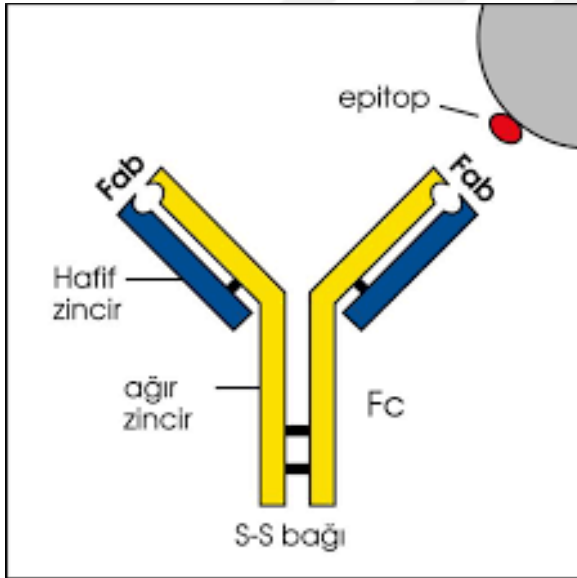
merkezine göç ederek, foliküler dendritik hücrelerle birlikte germinal merkezin karanlık zonunda toplanırlar. Burada hızla çoğalan IgM⁺ naif B hücreleri yüzey immunglobulinlerini kaybederek Ig (-) sentroblastlara dönüşürler. Germinal merkezin karanlık zonunda bulunan sentroblastların IgVH bölgelerinde, somatik hipermutasyon sonucu, antijene affinitesi yüksek olan, düşük olan ve self antijenlere reaksiyon gösteren olmak üzere 3 farklı tip sentroblast oluşmaktadır.(28) Oluşan bu farklı sentroblastların IgVH bölgelerinde, tekrarlayan somatik mutasyon sonucu, hücrelerin antijenlere karşı afiniteleri değişir. Çekirdekleri düzensiz, çekirdekçikleri soluk olan ve sentrosit olarak isimlendirilen bu hücreler, germinal merkezin foliküler dendritik hücreler ve yardımcı T lenfositlerinin yoğun olduğu bölgeye göç ederek, germinal merkezin aydınlık zonunu meydana getirirler. Çoğalma yeteneği olmayan sentrositlerin apoptozisten kurtulmak için foliküler dendritik hücrelerce sunulan antijenlere bağlanması gerekir. Foliküler dendritik hücrelerden antijenleri alan sentrositler, işleminden geçirdiği antijenleri CD4⁺ T lenfositlere sunarlar; bu olaydan sonra uyarılan T lenfositlerde CD40L molekülü oluşur. T lenfositlerdeki CD40L ile sentrositlerdeki CD40 etkileşimi sonucu, sentrositlerin apoptozisini önleyen, izotip değişimi ve klonal ekspansiyon için gerekli sitokinler salgılanır. İzotip değişimi esnasında ağır zincir gen segmentlerinin arzu edilmeyen kısımları ile ağır zincir gen segmentleri çıkarılarak, kalan uçları rekombine edilir. (29) Bu olaylar esnasında Ig'lerin hafif zincir gen segmentinde değişiklik yaşanmazken, IgM dışında, diğer antikorlar sentezlenir (30).

Bazı otoreaktif B hücreleri kemik iliğine ulaşmadan elimine edilir. Buna santral tolerans adı verilmektedir. İmmatür B lenfositlerin %10'luk bir kısmı dolaşıma geçer ve geçici hücre olarak adlandırılır. Dalağa yerleşim orada yüksek afiniteli bağlanmalar yaşar. Bağlanma gerçekleşmeyen ve serbest dolaşan geçici non otoselektif hücreler self antijen ile karşılaşp bağlanırlarsa apoptozise uğrar. Bu durum periferik tolerans olarak adlandırılır (18)

2.2 İMMÜNGLOBİNLER

Bağışıklık yanıtı sonucunda kendilerinin oluşmasında etkili olan antijenlere özgül olarak birleşen glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Her antikor, spesifik olduğu antijene bağlanır. Antikorlar, antijenlerle uyarılan B lenfositlerinin farklılaşması sonucu ortaya çıkan plazma hücreleri (plazmositler) tarafından oluşturulurlar. Spesifik antijenlerine bağlanmak ve komplemanı aktive etmek, opsonizasyon ve sinyal iletimini yürütmek temel işlevleridir.

Kollardaki hafif ve ağır zincirler arasında ve gövdedeki iki ağır zincir arasında bulunan disülfid bağları polipeptid zincirlerini birbirlerine bağlarlar. Kollardaki hem L hem de H zincirlerinin bir uçları -NH₂ ile sonlandıklarından bu uçlara aminotermal uçlar, diğer uçları - COOH ile sonlandıklarından bu uçlara da karboksitermal uçlar adı verilir. Her polipeptid zincirinin aminotermal uca yakın kısımları özgül antijene bağlanma bölgesi olup, buna bağlı olarak aminoasit sıralarında değişiklikler görülür. Bu nedenle bu bölgeye V (Variable:değişken) bölge denir. Polipeptid zincirlerinin geri kalan kısmı değişmez özellikte olduğundan C (Constant:sabit) bölge adını alır. Antikorlardaki V bölgelerinde bulunan ve antijenin epitopu ile birleşme özelliğindeki bölgelere ise paratop denir. İmmünglobulinlerin proteazlarla (pepsin, papain) enzimatik parçalanması sonucunda, antijenin bağlandığı V bölgesi ve aminotermal uçların bulunduğu parçalara Fab parçaları (antijen bağlayan fragman) adı verilir. Y şeklindeki molekülün biyolojik aktivite gösteren efektör kısımlarını taşıyan gövde kısmına Fc parçası adı verilir. Fab parçasında hem H hem de L polipeptid zincirleri, Fc parçasında yalnız H zincirleri bulunur. Fc parçası, antikorun biyolojik etkinliklerinden sorumludur (Bkz: Şekil 2.4) (31)



Şekil 2.4 İmmünglobülin yapısı (Doç.Dr. Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi ders notları)

İnsan vücudunda 5 farklı immünglobulin bulunmaktadır; Ig G, Ig M, Ig A, Ig D, Ig E

Tablo 2.1 İmmünglobülin ağır zincir parçaları (32)

Ağır zincir parçaları	Bağlantı kurdukları moleküller	Aktive ettikleri hücreler
CH1	C4b	
CH2 (klasik yol)	C1q, Fc	Nötrofiller, Doğal Öldürücü Hücreler
CH3	Fc	Makrofajlar, Nötrofiller, Doğal Öldürücü Hücreler

2.2.1 İmmünglobulin Gen Rekombinasyon ve Ekspresyonu

Bir hücre hafif zincir üretecek olan matür B lenfositte farklılaşması sırasında, çeşitli genlerin yeniden düzenlenmesi gerçekleşir. Hücre, hafif zincir üretecek olan bir B lenfositte dönüşmeye başladığı zaman, V geninin J bölgelerinden birinin yanına getirilmesi gibi DNA düzeyinde genlerin yeniden düzenlenmesi söz konusudur. Bu durum V ve J bölgeleri arasındaki intronun çıkarılmasını içeren bir rekombinasyon sayesinde olur. Hangi V geninin seçileceği rastlantısal değildir; J bölgesine en yakın V geninin kullanımı önceliklidir. Fakat zamanla tüm V genleri kullanılabilir; böylece V geni ve J bölgesinin tüm kombinasyonları oluşturulabilir. DNA yeniden düzenlenmesinin bir sonucu olarak gen transkripsiyona hazır hale gelir çünkü V geniyle bağlantılı olan promoter (P), J ve C bölgeleri arasındaki intronda bulunan enhancer (E) ile yakın hale getirilir. Transkripsiyon promoter bölgesinden başlar; L-V, J-C arası intronların sekanslarını içerdiği gibi L,V,J, C bölgesi sekanslarını da içeren bir pre-mRNA yapısı. Bu pre-mRNA nükleusta işlenir ve artık intronlar atılır. Sonuçta oluşan mRNA L, V, J ve C eksonları yan yanadır. mRNA sitoplazmada translasyona uğrar ve protein endoplazmik retikulum lümenine transport edilir. Endoplazmik retikulumda hafif zincir, ağır zincir ile birleştirilir ve immünglobulin normal sekretuar proteinler yoluyla sekrete edilir. Matür hafif zincirin V bölgesi, V geni sekansları tarafından kodlanır ve J bölgesi sekansları ve C bölgesi, C geni sekansındaki tarafından kodlanır (Bkz: Tablo 2.1) (32)

Rekombinaz enzim kompleksi; Lenfositlerde spesifik olarak eksprese edilen RAG (Recombination-activating gene)-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 (14)

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. (14) 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 membran yüzeyine eksprese edilir (Bkz:Tablo 2.2) (16).

Tablo 2.2 İmmünglobulin yapısı (20)

	Uyaran	Ağır zincirler		Ig alt grupları	t $\frac{1}{2}$
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

2.2.2 İmmünglobulin lerin Görevleri. (20)

1. Toksin ve virüsleri nötralize etmek
2. Kompleman sistemini aktive etmek
3. Opsonizasyon, immünkompleks oluşturup makrofaj ile antijen temizliği sağlamak

4. Antikor bağımlı hücresel immüniteyi uyarmak
5. Parazit enfeksiyonlarında etkene karşı direk toksisite oluşturmak
6. Alerjik reaksiyonları başlatmak
7. Presipitasyon (20).

2.2.3 İmmünglobulin D

IgD serum immünoglobülinlerinin yaklaşık % 0.25'ini oluşturur ve yarı ömrü 2.8 gündür. IgD molekülü, Fab ve Fc fragmanlarının üretimiyle proteolitik bozulmaya karşı çok duyarlı hale getirdiği ve ayrıca molekülü esnek hale getirerek antijen bağlanmasını güçlendirdiği görülen uzun bir "bağlantı" bölgesine (Fab ve Fc arasında) sahiptir. IgD, bakterileri spesifik olmayan şekilde Fc fragmanı yoluyla bağlar; örneğin, *Neisseria catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae*'ye güçlü bir şekilde bağlanır ve *Streptokok A, C ve G* gruplarına zayıf bir şekilde bağlanır. Sadece IgD içeren birkaç plazma hücresi, lenfoid dokularda bulunabilir; adenoidler, insan dalağında, lenf düğümlerinde veya bağırsak lenfoid dokusunda olduğundan daha fazla sayıda IgD içeren plazma hücresi bulunmaktadır.

B lenfositleri üzerindeki IgM veya IgD reseptörleri tarafından iletilen sinyaller aynıdır ancak kinetikleri farklıdır. Hücreye bağlı IgD'lerin çoğunluğu κ tipindedir, serumdaki monoklonal IgD'lerin %90'ı λ tipindedir.

Serum IgD, B hücresi aktivasyonunun erken bir belirteci olarak kabul edilir. IgD, örneğin IgM, IgG veya IgA izotipinin koruyucu antikor yanıtını arttırmak veya viral replikasyona müdahale etmek için düzenleyici bir role sahiptir. IgD, ayrıca B hücre belleğinin oluşumuna ve sürdürülmesine katılabilir ayrıca duyarlılık aşamasından B hücre toleransının uyarılmasına ve yanıt verme aşamasına geçişte önemli bir role sahip olabilir. Son olarak, IgD, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve IL-1 reseptör antagonistinin güçlü bir indükleyicisidir. IgD ayrıca periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-6, IL-10 ve lösemi inhibe edici faktörün salınmasını indükler. Monositler, IgD varlığında in vitro sitokinlerin ana üreticileri gibi görünmektedir. Anormal (artmış veya azalmış) serum IgD konsantrasyonunun anlamı bilinmemektedir. (33)

2.2.4. İmmünglobulin M

İmmünoglobulin M (IgM), beş alt birimden (IgM monomerleri) oluşan yüksek moleküler ağırlıklı bir proteindir (makroglobulin). IgG molekülü gibi, IgM monomerleri, disülfid köprüleri ile birbirine bağlanan iki ağır ve iki hafif zincirden oluşur. IgM monomerleri, insan serumunda düşük konsantrasyonda bulunur. Yarı ömrü beş gündür. IgM plasentadan geçemez. (20) Komplemanı klasik yolla fikse eder. Mukoza yüzeylerinde koruyucu görev yapar.

IgM yapısındaki antikorlar yenidoğanlar tarafından sentezlenen ilk immünoglobulindir ve immün yanıtların erken evrelerinde ortaya çıkan immünoglobulin molekülüdür. Monomerik formda IgM, uyarılmamış B lenfositlerinin yüzeyinde B hücresi antijen reseptörünün antijene özgü bir parçası olarak işlev görür. μ zincirlerinin katılımıyla antijen reseptörleri, B hücrelerinin normal gelişimi için çok önemlidir. B lenfositleri, pentamerik IgM moleküllerini salgılamaz, ancak yüzeylerinde IgM monomerlerini ifade eder. Plazma hücreleri sadece IgM polimerlerini salgılar. Monomerik IgM'nin hücreler içinde tutulma mekanizması, μ zincirlerinin karboksil terminali ve özellikle Cys-575 kalıntısı ile bağlantılıdır: bu kalıntı mutasyona uğrarsa veya çıkarılırsa, monomerik IgM molekülü yüksek oranda salgılanır. (20)

2.2.5 İmmünglobulin G

IgG, plasentadan geçebilen tek antikordur (CH3 parçası nedeniyle). Heterodimer yapıdadır. IgG kanda bulunan antikor molekülünün %70-80 kadarını oluşturur. 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. (24) IgG'nin %60-70 IgG1, %14-20'si IgG2, % 2-6'sı IgG3, kalan miktarı ise IgG4'dür. (24) IgG1, IgG2, IgG4 yarı ömrü 21 gün, IgG3 yarı ömrü ise 7 gündür.

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.

2.2.6 İmmünglobulin E

IgE, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları, alerjik rinit, astım, atopik dermatit, anafilaksi gibi atopik hastalıklarda, parazitik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler gibi bir çok durumda rol alabilir.

IgE'nin Görevleri; (20)

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

2.2.7 İmmünglobulin A

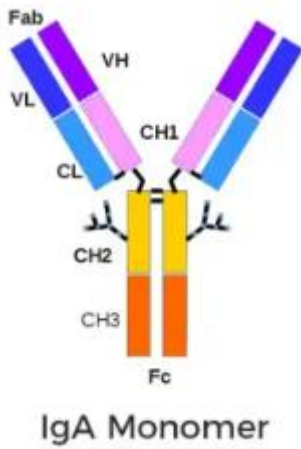
Serumda ve çeşitli vücut salgılarında bulunur. Normal insan serumundaki Ig'lerin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. Ig A molekülleri, Ig G gibi monomer halde veya iki ya da daha fazla monomerin J bağlayıcı polipeptid zinciri ile bağlanması sonucu dimer veya trimer halde bulunabilmektedir. Serumdaki Ig A'ların %80'i monomer yapıdadır. Monomerik IgA 160 kd ağırlığındadır. Sekretuar IgA (IgA₂) dimerik olarak salgılanır ve 400 kd ağırlığındadır. J zinciri ile bağlanır (Bkz: Şekil 6, Şekil 7).

Ig A, vücut salgılarında bulunan temel Ig'dir. Solunum yolları salgıları, sindirim organlarındaki salgılar, genital organ salgıları, mukus, gözyaşı, tükürük, ter ve kolostrumda bulunur. Mikroorganizmaların epitel yüzeylere bağlanıp, iç kısımlara geçişini engeller, lokal enfeksiyonlara karşı korur. Anne sütünde bulunur ve yenidoğanı enfeksiyonlardan korur.

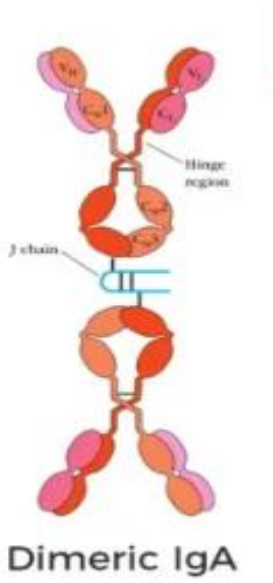
Yarılma süresi 6 gün kadardır. Kısa ömürlüdür. Ig A, komplemanı klasik yoldan aktive edemez ancak alternatif yoldan çok zayıf aktive edebilir. Ig A, dış sekresyonlarda en çok bulunan antikordur. Salgısal IgA (sIgA)'nın yapısında, J zinciri ve salgısal komponent bulunur. sIgA genellikle sekretuar dokularda, mukoza altındaki plazma hücrelerince sentezlenir ve epitel hücrelerinden geçerken salgısal parça ile birleşerek salgılanır. sIgA'lar, serumdaki Ig A'dan farklı olarak proteolitik enzimlere dayanıklıdır. sIgA'ların oluşmasında sistemik infeksiyonlardan çok lokal infeksiyonların veya loka antijenlerin rolü bulunmaktadır. (34)

IgA Görevleri ; (20)

- 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.



Şekil 2.5 IgA Monomeri (35)



Şekil 2.6 Dimerik IgA molekülü (35)

2.3. İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARI

2.3.1 Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, primer (doğumsal) immün bozukluk sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalıklar grubudur. Günümüzde yaklaşık ≥ 450 'den fazla immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır. Erken çocukluk çağında bulgu veren morbidite ve mortaliteye sebep olan hastalıklardır. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı 1/10000 ile 1/100000 arasında değişmekte olup, akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde özellikle otozomal resesif geçiş gösteren tipleri daha sık görülmektedir.(36) Erken teşhis ve tedavi ile bu hastalarda mortalite ve komplikasyon gelişmesi önlenerek hastanın hayat koşullarının iyileşebilmesi sağlanır. (36) Enfeksiyon ajanının tipi hangi immün sistem komponentinin tutulmuş olabileceği hakkında bilgi verir. B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında hücre dışı mikroorganizmalar, T hücre ve fagositer sistem hastalıklarında hücre içi mikroorganizmalar, T hücre yetmezliklerinde viruslerle ağır, tekrarlayan kronik enfeksiyonlar problem yaratmaktadır.

Tablo 2.3 PİY için uyarıcı olabilecek enfeksiyonlar ve sıklıkları (37)

≥8 otitis media /yıl
≥2 ciddi sinüs enfeksiyonu/yıl
≥2 pnömoni/yıl
≥2 derin yerleflimli enfeksiyon
Tekrarlayan derin yerleflimli cilt veya organ abseleri
Enfeksiyonların düzelebilmesi için intravenöz antibiyotiğe ihtiyaç duyulması
2 ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
1 yaşından sonra ciltte veya ağız mukozasında inatçı pamukçuk
Çocuğun normal kilo alamaması veya büyüme geriliği
Primer immün yetmezlik yönünden aile hikayesinin pozitif olması

Yılda 8’den fazla orta kulak enfeksiyonu , yılda 2’den fazla sinüs enfeksiyonu, yılda 2’den fazla pnömoni, yılda 2’den fazla derin doku enfeksiyonu, intravenöz antibiyotik ihtiyacı, iki ay ve daha fazla antibiyotik kullanmaya rağmen geçmeyen enfeksiyonu ,1 yaşından sonra ciltte ve mukozada pamukçuk, büyüme gelişme geriliği ve PİY açısından pozitif aile öyküsü primer immun yetmezlik düşündüren uyarıcı işaretlerdir (Bkz:Tablo 2.3) (37)

Diğer primer immun yetmezlik düşündüren bulgular;

1. Erken yaşlarda açıklanamayan enfeksiyonla kaybedilmiş kardeş hikayesi
2. Göbek kordonunun geç düşmesi ve omfalit (>3 hafta); Lökosit Adezyon Defekti (LAD)
3. Lenfoid dokunun yokluğu (Lenf bezi ve tonsillerin bulunmayışı veya timus yokluğu); B hücre yokluğu ile birlikte olan B hücre yetmezlikleri, kombine immün yetmezlikler
4. Kilo alamama, büyüme geriliği; Özellikle T hücre yetmezlikleri
5. Hipokalsemik nöbetler; Di-George sendromu (anomalisi)
6. Egzema; Hiper IgE Sendromu (HİES), Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)
7. Trombositopeni, küçük trombosit; WAS
8. Neonatal eritrodermi; Omenn sendromu, Graft versus host hastalığı (GVHD) (ağır kombine İY’li hastada maternal “engraftment” veya kan transfüzyonu sonucu)
9. Parsiyel albinizm; Chediak Higashi Sendromu (CHS), Griscelli Sendromu
10. Fagositlerde dev granüller; CHS

11. İlerleyici serebellar ataksi ve teleanjiektaziler; Ataksi-Telanjiektazi
12. Otoimmün hastalıklar; Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), kompleman eksiklikleri, bazı T ve B hücre yetmezlikleri
13. Lenfadenopati, hepatosplenomegali; Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), yaygın değişken immün yetmezlik (YDIY), kronik granülomatöz hastalık
14. Kaba yüz görünümü; Otozomal dominant veya sporadik hiper IgE sendromu
15. Kronik meningoensefalit; X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA)
16. Dermatomyozite benzer klinik tablo; XLA
17. Kısa ekstremiteli cücelik; Kombine immün yetmezlik

IUIS primer immün yetmezlik sınıflandırılması 2015' de revize edilmiş ve 9 kategori olarak sınıflandırılmıştır. IUIS sonra 2019 ve 2022 tarihlerinde de revize edilmiş olup üst kategori olarak 9 kategoride kalmıştır. (Bkz: Tablo 2.4) (37)

Tablo 2.4 Primer İmmün Yetmezlik sınıflandırılması

Kombine immün yetmezlikler
Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler
İmmün regulasyon hastalıkları
Fagositer hücre hastalıkları
Doğal immün sistem hastalıkları
Otoinflamatuvar hastalıklar
Kompleman eksiklikleri
Primer immün yetmezlik fenokopileri

2.3.2 Sekonder İmmün Yetmezlikler;

Sekonder immün yetmezlikler, öncesinde normal olan immün sistemin; infeksiyonlar, ilaçlar, malnütrisyon, metabolik nedenler, cerrahi gibi çevresel faktörlerin etkisi altında yetersiz hale gelmesidir. (38)

Örneğin ; malabsorbsiyon, steatore, nefrotik sendrom, pernisiyöz ya da hemolitik anemi, mide mukozasında atrofi, yanık, malign hastalıklarda protein kaybına bağlı hipogamaglobülinemi görülebilir. Siklosporin ve kortikosteroidler gibi immünsüprese edici ilaçlar lenfosit ve granülositlerin gelişim ve fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. HIV infeksiyonu CD4⁺T hücreleri etkileyerek hümmoral ve hüccresel immün yanıtın bozulmasına neden olmaktadır (24). Splenektomili hastalarda kapsüllü mikroorganizmalara yatkınlık görülmektedir. (Bkz: Tablo 2.5)

2.3.2. B Hücre İlişkili İmmün Yetmezlikler;

B hücre ilişkili PİY'lerde, T hücre sayı ve fonksiyonları normal olup B hücre sayıları azalmış ve/veya normal olabilir. İmmünglobulin düzeylerinde de azalma mevcuttur.

2.3.2.1 X'e bağılı hipogamaglobulinemi

Bruton hipogamaglobulinemisi veya agamaglobulinemisi olarak da bilinen bu hastalıkta B hücre sayılarında ve immünglobulin G düzeyinde azalma mevcuttur. X'e bağılı geğış göstermektedir. Hastalarda defektif B hücresi tirozin kinaz (Btk) geninin yol açtığı B hücre maturasyon yetersizliğı bulunmaktadır. Bu nedenle pre-B hücrelerinden B hücrelerine dönüşümde bozukluk görülmektedir. Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık bulunmaktadır. Tanıda B hücrelerinin sayısı, immünglobulinlerin ölçümü ve gen analizinden faydalanılır. Tedavide immünglobulin replansmanı gerekmektedir. (38)

2.3.2.2 Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi

Çocuklar doğumda anne ile benzer IgG düzeylerine sahiptir. IgG' nin yarı ömrü yaklaşık 30 gündür ve düzeyleri kademeli olarak azalır, fakat kendi IgG'lerini sentez etmeleri 3 aylıkken başlar. Bazı infantlarda IgG sentezi 2-3 yaşına kadar başlamayabilir. Bu durum geçici IgG azlığı ile sonuçlanır. (38)

2.3.2.3 Yaygın Değışken İmmün Yetmezlik (YDIY)

B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasındaki bozukluk nedeniyle 2. ve 3. dekatta IgG ve IgA yetmezliği vardır. Bu hastalar çeşitli piyojenik bakteri ve intestinal protozoanlara duyarlıdır. İntravenöz kullanım için özel hazırlanmış gama globülin ile tedavi edilmelidirler. (38)

Tablo 2.5 Sekonder immün yetmezliğe yol açan bozukluklar (38)

ENFEKSİYÖZ
Cytomegalovirus
Epstein-Barr virus
HIV
Kızamık
Varicella
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
Hepatik yetmezlik
Hepatit
Protein-kaybettiren enteropati
İntestinal lenfanjektazi
HEMATOLOJİK
Aplastik anemi
Orak hücreli anemi
Malignite
Graft-versus-host hastalığı
DİĞER
Yanıklar, kromozomal anormallikler (Down sendromu), konjenital aspleni, kritik ve kronik hastalıklar, histiyositoz, sarkosidoz
ENDOKRİNOLOJİK
Diyabetis Mellitus
NUTRİSYONEL
Alkolizm

Malnutrisyon
NEFROLOJİK
Nefrotik sendrom
Renal yetmezlik
Üremi
ROMATOLOJİK
SLE
Romatoid artrit
FİZYOLOJİK
Bebeklik, gebelik, yaşlılık
İATROJENİK
Antikonvulsanlar
Genel anestezi
İmmünesansanlar
Radyasyon
Splenektomi

2.3.2.4 X' e bağı Hiper-IgM Sendromu

Bu tip immün yetmezliğı olan bireyler düşük IgA ve IgG konsantrasyonları ile anormal olarak yüksek IgM düzeylerine sahiptir. Bu hastalar CD4 (+) hücrelerindeki CD40 ligandındaki defekt nedeniyle IgM'den diğeri Ig'lere izotip değışimini yapamazlar. Piyojenik enfeksiyona çok duyarlıdırlar ve intravenöz gama-globülinle tedavi edilmelidirler. (38)

2.3.2.5 IgA eksikliğı

2.3.2.5.1 Tanım ve Genel Bilgiler

İmmünglobulin A (IgA), insan vücudunda bulunan (mukozal ve periferik kan) antikorlar arasında en yüksek düzeye sahiptir ve tüm immünglobulinlerin ~ %70'ini oluşturur. IgA en çok mukozal salgılar içerisinde bulunmaktadır (kolostrum, gözyaşı, tükürük bezi, solunum sistemi, genitoüriner sistem ve prostat bezi salgılarında). Periferik kanda IgG'den sonra ikinci sıklıkta bulunan immünglobulindir. (38)

Doğumda IgA, yok denecek kadar azdır. Yaşla birlikte artış göstermekte, bir yaş civarında erişkin düzeyinin yaklaşık %30'una, erişkin düzeye ise genellikle adölesan dönemde ulaşmaktadır. Normal serum IgA düzeyleri yaşa göre farklılıklar göstermektedir.

IgA, ilk kez 1953 yılında keşfedilmiştir. Her bir IgA molekülü, 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur. Ağır zincirde 1 değişken ve 3 sabit bölge, hafif zincirde ise 1 değişken ve 1 sabit bölge bulunur. Monomerik ve dimerik yapıda bulunabilir. Monomerik IgA molekülünde, 2 adet antijen bağlayan kısım (Fab: Fragment antigen-binding) mevcuttur, IgA₁ ve IgA₂ olmak üzere iki alt tipi vardır. Monomerik form kan dolaşımında bulunurken, dimerik form sekretuvar form olarak adlandırılır ve mukozal salgılarda bulunmaktadır. Günlük immünglobulin üretiminin yaklaşık %75'ini IgA oluşturur. Periferik kanda bulunan IgA, kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir. Sekretuvar IgA ise lokal olarak mukozalarda üretilmektedir ve periferik kan IgA'dan bağımsızdır. Gastrointestinal sistemde peyer plakları, mezenterik lenf nodları, gut-iliskili lenfoid dokuda (GALT) bulunan foliküler B hücreleri tarafından üretilirler.

Gastrointestinal traktüste sIgA, intestinal epitelyumun besinlerle alınan toksinler, patojenler ve diğer proteinlere karşı korumada rol alır. Zararsız (kommensal) bakteriler ile potansiyel hayatı tehdit eden mikroorganizmaları birbirinden ayırarak, immun sistemin, bağırsak içeriğini sürekli olarak izlemesine yardımcı olarak mikrobiota ile diyetteki diğer antijenler arasında dengeyi sağlayarak mikrobiyal patojenlere karşı hızlı bir koruma sağlamaya yardımcı olur. (38)

Selektif İmmünglobulin A (sIgA) eksikliği, bağışıklık sistemi normal olan 4 yaşından büyük hastalarda normal serum IgG ve IgM düzeyleri ile birlikte serum IgA düzeyinin < 7mg/dL'den az olması olarak tanımlanır. Parsiyel IgA eksikliğinde ise, serum IgA düzeyi 7 mg/dL'den yüksek ancak yaşa göre saptanan normal değerlerin iki standart sapma altındadır. Serumda ölçülebilir düzeyde IgA varsa, sekretuvar IgA düzeyi yeterli kabul edilebilir. sIgA eksikliği tanısı, dört yaşından sonra konulmaktadır. Dört yaştan büyük çocuklarda diğer nedenler dışlandıktan sonra serum IgA düzeyinde izole düşüklük saptanması sonucu tanı konur. Hastaların diğer Ig düzeyleri normaldir.

sIgA eksikliği en sık görülen antikor eksikliğidir. Avrupa ve Ortadoğu’da prevalansı 1/100 ve 1/1000 arasındadır. Asya’da ise daha nadirdir. Çin ve Japonya’nın değişik bölgelerinde prevalansı 1/1615 ve 1/19.000 arasında bildirilmiştir.

sIgA eksikliği olan bireylerin büyük kısmı asemptomatiktir. Semptomatik hastalar sıklıkla tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, Giardia Lamblia ve diğer intestinal hastalıklar, alerjik hastalıklar ve anafilaktik transfüzyon reaksiyonları ile prezente olurlar. Serum IgA düzeyleri ile bu hastalıkların gelişimi ve şiddeti arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar sonrası bronşiektazi gelişebilmektedir.

sIgA eksikliği olan bazı olgularda, Giardia Lamblia’ya bağlı gastrointestinal sistem enfeksiyonları sık görülmektedir ancak diğer ajanlarla oluşan GİS enfeksiyonlarında yeterli düzeyde yanıt oluşturabilirler. sIgA eksikliği olan olgulara ışınlanmamış kan ürünleri ile transfüzyon sonucu anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, çok düşük serum IgA düzeyine sahip bazı bireylerde IgA’ya karşı gelişen antikorların varlığı ile açıklanmaktadır. (39) Tam kan, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat, granülosit süspansiyonu ve intravenöz immünglobulin (IVIG) gibi kan ürünleri transfüzyonu sırasında bu hastalarda dikkat edilmelidir. Ayrıca alerjik rinit, astım gibi atopik hastalıklar da bu hasta grubunda sık görülmektedir. Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda otoimmünite oldukça sık gözlenen ve önemli bir klinik sorundur. Hastaların %20-30’ unda Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), Graves hastalığı, Tip I Diabetes mellitus (DM), Jüvenil ve/veya erişkin başlangıçlı Romatoid artrit, İmmün trombositopeni, Myastenia gravis, Çölyak hastalığı ve İnflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar gelişebilmektedir. Otoimmün hastalık semptomları ortaya çıkmadan önce de otoantikorlar pozitif bulunabilir. Tarama programlarında, sIgA eksikliği olanların %8’inde Çölyak hastalığı, Çölyak hastalığı olanların ise %1-2’sinde sIgA eksikliği tespit edilmiştir. Gerek Ülseratif kolit gerekse de Crohn hastalığı ile sIgA eksikliği arasında ilişki gösterilmesine rağmen, mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. sIgA eksikliği, başta Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDIY, Common Variable Immun Deficiency, CVID) olmak üzere, IgG₂ subgroup eksikliği, Ataksi Telenanjiyektazi (AT) ve Di-George Sendromu gibi primer immün yetmezlik tablolarına da eşlik edebilir. Bu hastalarda, özellikle GİS başta olmak üzere, yaş ilerledikçe kanser gelişme riski bulunmaktadır.

sIgA eksikliği birçok mekanizma sonucu ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Primer immün yetmezlikler dışında, ilaçlar (antikonvülzanlar, tiroksin, siklosporin gibi), malignite (myeloma, ALL, KML) gibi sekonder nedenler sonucu da gelişebilmektedir. İlaçlara bağlı eksiklikler

sıklıkla geri dönüşümlüdür ancak Siklosporin A ile kalıcı düşüklük tanımlanmıştır.(40) Altta yatan genetik defektler tam olarak bilinmemektedir.

Hümmoral immün yetmezliklerin B hücrelerdeki defektten ya da B ve T hücre arasındaki iletişimin bozulması sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir . sIgA eksikliği olan hastalarda, B hücre yüzeyinde IgA ekspresyonu mevcuttur, ancak gelişimsel olarak duraklamıştır. IgA eksikliği olan hastalarda, bellek B hücre, transizyonel B hücre ve plazmablast hücre oranları düşüktür.

IgA eksikliği ile ilişkili olan birçok genetik bozukluk bulunur, Tümör nekroz faktör (TNF) reseptör ailesi üyesi “transmembran aktivatör ve kalsiyum-modülatör ve siklofilin ligand interaktör” (TACI) ailesi 16 (CLEC16A) genlerindeki varyasyonlar ile sIgA eksikliği arasında ilişki olduğunu belirten veriler bulunmaktadır ancak sebep-sonuç ilişkisi kanıtlanabilen bir defekt ortaya konamamıştır.(41)

2.3.2.5.2 IgA eksikliğinde Komorbiditeler

Giardia etkenli ishaller, enterovirus enfeksiyonları, meningoensefalit yapar (15) ve *Streptokok*, *Stafilokok*, *Pnömonokok*larla bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Hastaların otoimmünite, lenforetiküler maligniteler, aşı sonrası polio hastalıklarına yatkınlığı olur. Toksoplazma, Rubella, CMV enfeksiyonları sonrasında da IgA eksikliği oluşabilmektedir. (4) Kapsüllü bakterilerle (*H. İnfluenza*, *S. Pnömoni*) üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık artmaktadır. (15)

IgA eksikliği olan hastalar, IgG₂-IgG₄ altgrup eksikliği ile ilişkilidir. Bu nedenle IgG alt gruplarının da 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, Giardia’ya bağlı kronik ishaller, viral hepatit, meningoensefalit ve sepsisemi de görülebilir. Özellikle IgG₂ eksikliği ciddi sinopulmoner hastalık ve lenfoproliferatif hastalık riskini arttırmaktadır, IVIG tedavisinden fayda görebilmesi nedeniyle de tespit edilmelidir. (15) Bronşektazilerin sık görüldüğü hastalarda hafıza B hücrelerin daha düşük olduğu görülmüştür, hafıza B hücrelerinin 2 yaş sonrasında takibinin hastalığın klinik seyri açısından anlamlı bilgi sağladığı düşünülmektedir. (42) IgA’nın mukozal koruyuculuğu nedeniyle diş çürüklerini engelleyici özelliği bulunmaktadır ve IgA eksikliği bulunan hastalarda diş çürükleri artmaktadır. (42)

IgA eksikliği hastalarında ayrıca otoimmün hastalıklarda artış görülmektedir. İdiyopatik trombositopenik purpura, Graves hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, tip 1 diyabet, romatoid artrit, tiroidit, sistemik lupus eritematozus ve çölyak hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklar sIgAE hastalarında daha sık görülür. sIgAE hastalarında otoimmünitenin gelişiminde çeşitli immünolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Salgısal IgA, mukozal yüzeylerin korunmasında önemli bir role sahiptir, çünkü çevresel antijenler, IgA yokluğunda mukozaya kolayca nüfuz edebilir. Moleküler taklit ve öz antijenlerle çapraz reaksiyon, oto-reaktif antikorların oluşumuna neden olabilir. (39) IgA eksikliğinde otoimmünite artışından 6 mekanizma sorumlu tutlmaktadır. Bunlar; ortak insan lökosit antijeni (HLA) genleri, sitogenetik, (sIgAE, otoimmüniteye zemin hazırlayan B hücresi, T hücresi veya sitokin anormalliklerini içerir), monogenik, moleküler benzerlik (mukozal bariyerleri koruyan IgA olmadığında patojenler vücuda daha sık girer. Patojenlere maruz kalmanın artmasıyla B ve T hücrelerinin, kendi antijenleriyle çapraz reaksiyona girmelerine neden olan antijenlere karşı duyarlı hale gelme olasılığı daha yüksektir), kalıcı inflamasyon ve bağışıklık kompleksler ve moleküler yolların düzensizliğidir. (IgA, bağışıklık yollarını aşağı regüle etmek ve otoimmüniteye karşı koruma sağlamak için hücre reseptörleriyle doğrudan etkileşime girer. Düşük IgA durumları bunu engeller.) (43)

Alerjik hastalıklar, sIgAE olan bazı hastalarda ilk ve/veya tek klinik belirti olarak ortaya çıkabilir, bu nedenle çeşitli araştırmalar IgA eksikliği ile alerji arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. sIgAE hastalarında alerjik hastalıkların sıklığı yüksektir, çünkü sIgAE hastalarının hastalığın seyrinde gelişebilecek alerjik hastalık belirtilerini gösterme olasılığı %25-50 civarındadır. IgA seviyeleri normal olan kişilere oranla, sIgAE hastalarında alerjinin daha yaygın olduğu rapor edilmiştir. Ancak bazı araştırmalar sIgAE hastalarında alerji sıklığının artmadığını göstermiştir, bu nedenle sonuçlar net değildir. sIgAE ile en sık ilişkilendirilen alerjik hastalıklar arasında alerjik konjonktivit, rinit, ürtiker, egzama, gıda alerjisi ve astım bulunmaktadır. (43)

SIgAE ve belirli kanserler arasında, özellikle beklenmedik vakalarda ve ileri yaşlarda, özellikle karsinom (özellikle mide adenokarsinomu) ve lenfoma (genellikle B hücre kökenli) arasında önemli bir ilişki kurulmuştur. Ayrıca, sIgAE hastalarında gözlenen diğer kanserler arasında kolon karsinomu, over kanseri, lenfosarkom, melanom ve timoma bulunmaktadır. Son çalışmalar, takip sırasında malignite gelişme oranının %4,8 olduğunu bildirmiştir (43)

SIgAE, Helicobacter pylori enfeksiyonuna karşı savunmayı zayıflattığı düşünüldüğünden, bazı gastrointestinal sorunların kanser gelişimine katkıda bulunabileceği riskini artırabileceği düşünülmektedir. Bu, mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişkinin içindeki sekretuar IgA'nın tam rolü hala belirsizdir. Bununla birlikte, sIgAE hastalarında malignitelerin sıklığı farklı toplumlar arasında değişiklik göstermektedir (43)

2.3.2.5.3 IgA eksikliğinde Patogenez

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. Kromozom 6-Lokus 21 slgAE gen bozukluğu
7. Süpressör T hücre baskısı
8. Aktive olan apoptozis mekanizmaları (5)
9. Tedavi amaçlı kullanılan bazı ilaçlar (ACE inhibitörleri, romatizmal ilaçlar, epileptikler, vs)

2.3.2.5.4 IgA eksikliğinde Genetik Faktörler

Selektif IgA eksikliği, Selektif IgG Alt Grup Eksikliği ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik'in aynı gen defektleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (38) Bu hastalarda IgA üreten B hücrelerin fazlalığı IgA salgılamada defektini düşündürmektedir. Sporadik, Otozomal Dominant (OD) ve Otozomal Resesif (OR) geçişlerin görülmesi hastalığın çok sayıda genetik anormallikten oluşabileceğini düşündürmektedir. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik ile IgA eksikliğinin aynı ailenin farklı bireylerinde görülmesi ve IgA eksikliği ile takipli hastanın daha sonra Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik'a dönmesi ya da Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik olarak takip edilen hastada izlemde diğer immünglobulinlerin düzelerek izole IgA eksikliği olarak devam etmesi ortak moleküler defekt olabileceğini düşündürmektedir. HLA-

B8, HLA-A1, HLA-DR3, HLA-DQ2 haplotipleri de IgA eksiliğine yatkınlık meydana getirmektedir. (38)

2.3.2.5.5 IgA eksikliğinin Tedavisi

Selektif IgA eksikliğinde neden tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda immünoglobülin destek tedavisinin yeri bulunmamaktadır. Semptoma yönelik tedavi uygulanmaktadır. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olan hastalarda kapsüllü bakteri etkinliği olan antibiyoterapi başlanması, alerjik reaksiyonu olan hastalarda alerjisine yönelik tedavi önerilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda proflaktik antibiyotik tedavisinin enfeksiyon sıklığını azaltmakta anlamlı olmadığı görülmüştür. (44) sIgA eksikliği olan hastalar düzenli aralıklarla izlenmelidir. Çünkü bu hastaların yıllar içinde IgA sentezleyebildikleri, bazılarında ise hipogammaglobulinemi gelişebildiği gösterilmiştir.

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmada 01 Ocak 2017-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne herhangi bir nedenle başvurmuş ve immünglobulin (Ig) değerleri bakılan 86436 vaka tarandı. IgA serum düzeyi <7 mg/dL olan hastalar sIgA eksikliği olarak değerlendirildi. IgA düzeyi ≤ 7 mg/dL olan 432 hasta değerlendirildi. IgA düzeyi düşük olan olgular içerisinde Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu'nun (ESID-European Society for Immunodeficiencies) kriterlerine göre selektif IgA eksikliği tanısı alan 40 vaka klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Sendromik hastalığı olan hastalar (Down sendromu, Turner Sendromu, Pierre Robin Sendromu vb.) 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 çalışmadan çıkarıldı. Bu çalışmada IgA eksikliği olan olguların izlemde gelişebilecek komorbiditelerinin saptanması amaçlandı. Öncesinde IgA verisi olmayan, solid organ nakli veya kemik iliği nakli yapıldıktan sonra ölçülen IgA değerleri düşük görülen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Bu çalışmada selektif IgA eksikliği tanısı alan hastaların cinsiyet, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, başvuru yaşı, ek komorbid hastalık, enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış, yoğun bakım yatışı, operasyon, transfüzyon öyküsü, transfüzyon reaksiyonu geçirme durumu, düzenli ilaç kullanımı, ebeveynlerde akrabalık, kardeşte piy öyküsü, çocukluk aşıları, özel aşı durumu, lökosit, nötrofi, eizinoofil, bazofil değerleri, diğer immunglobülin değerleri, C3, C4 , lanfosit alt grupları, kan grubu ve otoimmün pozitiflikleri sorgulandı. Enfeksiyon sıklığı <6/yıl, 7-12/yıl, >12/yıl olacak şekilde spss e ugun numarık değer verildi. Ek hastalık durumu büyüme gelişme geriliği, sık enfeksiyon durumu, malignite, otoimmün hastalık, alerjik hastalık ve diğer olacak şekilde sınıflandırıldı. Otoimmün parametrelerde; ANA, anti-dsDNA, anti-TPO, anti-TG, ANCA, ASMA, Anti-gliadin, Anti-kardiyolipin antikor, doku transglutamaz pozitif veya negatiflikleri geriye dönük tarandı. Hastaların semptom başlama yaşları tarandı ve ortalama yaş belirlendi. Tanı yaşları da taranarak tanı yaşı ile semptom başlama arasındaki geçen süreler belirlendi. Tanı süresinde gecikme durumu sorgulandı.

Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (KAEEK 2022/424)

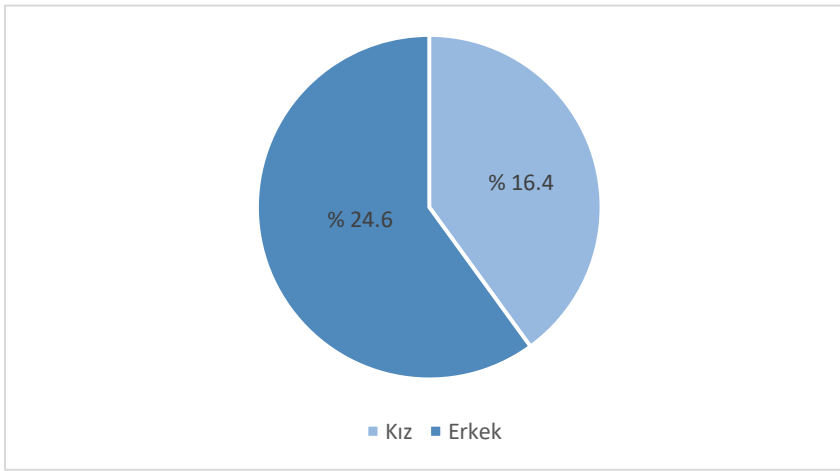
İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz için IBM SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Veri setindeki incelenen 40 olgunun bilgileri analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler için sıklığı gösteren frekans, ortalama, ortanca, yüzde, ortanca $\pm$ SS değerlendirmeleri yapıldı. Normal dağılımlar Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ayrıca Çarpıklık ve Basıklık değerlerinin ± 1 kriteri içerisinde barınıp barınmadığını kriter alınarak normallik çıkarımı yapılmıştır. Normal dağılımın gözlenmediği durumlarda non-parametrik analizler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Parametrik testlerde 2 grup karşılaştırması olduğu taktirde Student t testi kullanılmıştır. P kriteri < 0.05 olarak ele alınmakla beraber çoklu karşılaştırmalarda istatistik alanında en çok kullanılan düzeltmelerden biri olan Bonferronni düzeltmesi uygulanmıştır.

4.BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi hasta örnekleminde taranan 8470 hastanın 40'ının (%0.47) selektif IgA eksikliği hastası olduğu görülmüştür. Hastaların 16'sı kız (%40), 24'ü ise erkek (% 60) hastadır (Bkz:Şekil 4.1). Kız/Erkek oranı 0.66 olarak gözlenmiştir. Semptom başlama yaşı ortalama $9.5 \pm 3,6$ (min-max: 4-17 yıl) dir. Semptom başlama yaşı kızlarda ortalama 9.69 ± 3.8

yıl, erkeklerde ortalama 9.38 ± 3.2 yıl olup iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p = .783$).

Ortalama tanı yaşı 10.15 ± 3.2 yıl (min-max: 5-18 yıl) saptandı. En sık 7 (%15) yaş ve 12 (%15) yaş döneminde tanı aldıkları gözlemlendi. Kız hastalarda ortalama tanı yaşı 10.38 ± 4.3 yıl, erkek hastalarda ortalama tanı yaşı 10 ± 3.2 yıl olarak saptanmış olup, tanı yaşında her iki cinsiyet arasında farklılık gözlenmedi ($p = 0.754$). Semptom başlama yaşı ve tanı yaşı arasındaki fark ortalama 0.65 yıl olarak gözlemlendi ve her iki cins arasında fark bulunmadı ($p = 0.06$).



Selektif IgA eksikliği saptanan 40 hastandan en düşük IgA düzeyi 2, en yüksek IgA düzeyi 7 olarak görülmüştür. Ortalama IgA düzeyi 5.9 ± 1.54 mg/dL olarak saptanmıştır.

Selektif IgA eksikliği saptanan hastaların hemogram değerleri incelendiğinde, hastaların ortalama lökosit sayısı $8027.75/\text{mm}^3$ olarak görülmüştür. IgA eksikliği ile lökosit değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastaların 2 (%5)'inde nötrofili saptanmış, 38 (% 95) hastada ise normal aralıkta bulunmuştur. Ortalama absolü nötrofil düzeyi ise $4495.95/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Absolü lenfosit sayıları tüm hastalarda yaşına uygun normal aralıkta saptanmış ve ortalama $2759.15/\text{mm}^3$ bulunmuştur. Hastaların 5 (%12.5)'inde eozinofili saptanmış, 35 (% 87.5) hastada ise normal aralıkta bulunmuştur. Ortalama absolü eozinofil düzeyi ise $202/\text{mm}^3$ olarak saptanmış olup anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Bkz: Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Kan değerleri ortalaması

n:40		N	Minimu m	Maximu m	Ortalama	Standart Sapma	Cinsiyet e göre p	IgA grupl arına göre p
WB C hücr e/m ³	Topla m	4 0	4900	15100	8027.75	2446.0449 4	> .05	> .05
AES hücr e/m ³	Topla m	3 9	10	1020	202.0513	218.32339	> .05	> .05
AN S hücr e/m ³	Topla m	4 0	2200	9290	4495.95	1666.5385 9	> .05	> .05
ABS hücr e/m ³	Topla m	3 9	1	24	3.7179	3.79715	> .05	> .05
ALS hücr e/m ³	Topla m	4 0	1500	6750	2759.15	1088.4634 1	> .05	> .05

Başvuru Şikayeti Hastalık Grupları

Tablo 4.2 Selektif IgA eksikliği olan hastalarda başvuru şikayeti hastalık grupları

n:40	n	%
Alerjik hastalıklar	13	32.5
Otoimmünite	10	25.0
Büyüme-Gelişme Geriliği	5	12.5
Tekrarlayan enfeksiyon	3	7.5

Malignite	2	5.0
Diğer	7	17.5

Başvuru Şikayetleri

Hastaların kliniğe başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, 13 (%32.5) hastada alerjik yakınmalar, 10 (%25.0) hastada otoimmünite bulguları, 5 (%12.5) hastada büyüme-gelişme geriliği, 3 (% 7.5) hastada tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, 2 (% 5) hastada malignite, 7 hastada (% 17.5) diğer nedenlerle başvurduğu gözlemlendi. Alerjik yakınmalar incelendiğinde; alerjik rinit, atopik dermatit, astım ve ürtikeryal döküntü nedeniyle başvurdıkları görüldü. Otoimmün hastalık ise başvuran hastalarda; hepatit, hasimoto tiroiditi ve hipotiroidi, ARA (Akut Romatizmal Ateş), IPEX (İmmün disregülasyon, Poliendokrinopati, Enteropati, X'e bağlı geçen), FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi), Behçet Hastalığı, SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) tanıları bulunmaktaydı. Büyüme gelişme geriliği ile başvuran hastalarda boy ve kilo persantillerinde düşüklük nedeniyle pediatrik endokrinoloji bölümünde izleme alındığı görüldü. Sık enfeksiyon nedeni ile başvuran hastalarda sıklıkla tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmaktaydı. Malignite nedeniyle takip edilen hastaların Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) olduğu görülmüştür. Diğer nedenlerle başvuran hastalarda da epilepsi, hematüri, artrogripozis, Talasemi Major, septoptik displazi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve FAA (Fankoni Aplastik Anemi) nedeniyle ilgili kliniklere başvurduğu görüldü.

Hastaların başvuru şikayetleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı sonuç saptanmadı (tüm parametreler için $p > .05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3 IgA eksikliği olan hastaların başvuru şikayetinin cinsiyetlere göre dağılımı

	Büyüme Gelişme Geriliği	Tekrarlayan Enfeksiyon	Alerjik hastalıklar	Otoimmünite	Malignite	Diğer	Toplam

K i z	n (%)	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (18.8)	4 (25.0)	1 (6.3)	3 (18.8)	16 (100.0)
E r k e k	n (%)	3 (13.0)	0 (0.0)	10 (43.5)	6 (26.1)	1 (4.3)	4 (16.6)	24(100. 0)
T o p l a m	n (%)	5 (12.8)	3 (7.7)	13 (33.3)	10 (25.6)	2 (5.1)	7(17.5)	40(100. 0)

Ek Hastalık

Tüm IgA eksikliği olan olgular değerlendirildiğinde, hastaların 8 (%20)'inde izlemde ek komorbid hastalık olmadığı, 32 (%80)'sinde ise ek komorbidite gözlenmiştir. Komorbiditeler; büyüme gelişme geriliği şikâyeti 5 hasta (%12.5), sık enfeksiyon şikayeti 3 hasta (%7,5), alerji şikayetleri 13 hasta (%32.5), otoimmün rahatsızlıklar 10 hasta (%25), malignite 2 hasta (%5) ve diğer hastalıklar %17,5 olarak görülmüştür. Gruplar arası ilişkiler incelendiğinde ek hastalıklar ile cinsiyet ($p > .05$) arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

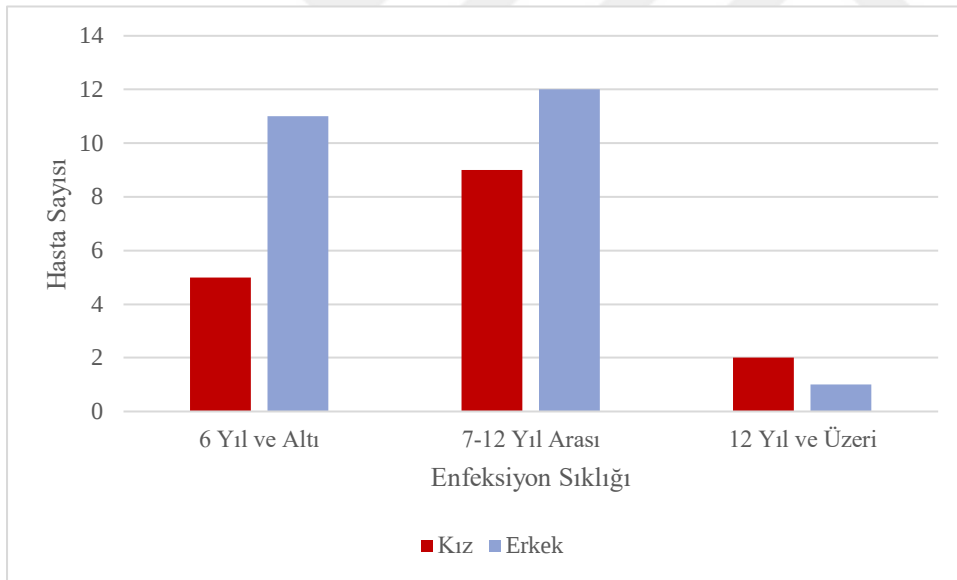
Tablo 4.4 Ek hastalık tanısı ve cinsiyet ilişkisi

			Cinsiyet		Toplam
			Kız	Erkek	
Ek Hastalık	Yo k	Sayı	4	4	8
		Ek hastalık içinde %	50.0%	50.0%	100.0%
		Cinsiyet içinde %	25.0%	16.7%	20.0%
		Toplamda %	10.0%	10.0%	20.0%
	Var	Sayı	12	20	32
		Ek hastalık içinde %	37.5%	62.5%	100.0%
		Cinsiyet içinde %	75.0%	83.3%	80.0%
		Toplamda %	30.0%	50.0%	80.0%
Toplam		Sayı	16	24	40
		Ek hastalık içinde %	40.0%	60.0%	100.0%

		Cinsiyet içinde %	100.0 %	100.0%	100.0%
		Toplamda %	40.0%	60.0%	100.0%

Enfeksiyon Sıklığı

Selektif IgA eksikliği tanısı alan 40 hastanın enfeksiyon sıklıkları değerlendirildiğinde 16 (%40) hasta ≤ 6 yıl, 21 (%52.5) hasta 7-12 yıl ve 3 (%7.5) hastada >12 yıl enfeksiyon geçirdiği gözlenmiştir. Enfeksiyon sıklığı ile cinsiyet arası ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Enfeksiyon sıklığı ≤ 6 /yıl gözlenen 5 kız (%31.3), 11 erkek (%68.8) hasta bulunmaktadır. 7-12 /yıl 9 kız (%42.9), 12 erkek (%52.1) hasta; > 12 /yıl ise 2 kız (%66.7), 1 erkek (%33.3) hasta gözlenmiştir. Enfeksiyon sıklığı ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>.05$).



Hastane ve Yoğun Bakım Yatış Öyküsü

Hastaların 14 (%35.0)'ünde hastanede yatış öyküsü olduğu öğrenildi. Selektif IgA eksikliği olarak değerlendirilen ve hastane yatış öyküsüne sahip olan hastaların 5 (% 35.7)'i kız, 9 (%)

64.3) 'u erkektir. Hastaneye yatış öyküsü ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p > .05).

Hastaların 2 (%5.0)'inde yoğun bakım yatış öyküsü olduğu öğrenildi. Yoğun bakıma yatış öyküsüne sahip olan hastaların 1 (% 50)'i kız, 1 (%50)'i erkektir. Yoğun bakım yatış öyküsü ile de cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p > .05).

Operasyon ve Transfüzyon İhtiyacı

Hastaların 3'ünün (%7.5) cerrahi operasyon (Pnömotoraks ve cilt biyopsi örneği alınması) geçirdiği görülmüştür. Hastaların 5'inde (%12.5) transfüzyon yapıldığı ve bu beş hastanın 2 (% 40) 'sinde transfüzyona bağlı alerjik reaksiyon bildirilmiştir.

Düzenli İlaç Kullanım Gereksinimi

Hastanemizde taranan ve selektif IgA eksikliği tanısı alan 40 hastanın 27 (% 67.5) 'sinin düzenli ilaç gereksinimi olduğu gözlemlendi. Sıklıkla kullanılan ilaçlar; alerjik rinit tedavisi için kullanılan ilaçlar, tiroid ilaçları, dikkat eksikliği nedeniyle kullanılan ilaçlar, anti-epileptikler ve kolşisin olarak saptandı.

Ailede Akrabalık ve PİY Öyküsü

Hastaların 14'ünde (%35) ebeveynlerde birinci derecede akrabalık olduğu ve tüm hastaların 3 (% 7.5)' ünde ailede PİY bildirmiştir. PİY saptanan üç hastanın da ailesinde birinci derecede akrabalık olup, akraba evliliği olan hastalarımızın % 21.4'ünde PİY olduğu gözlemlenmiştir.

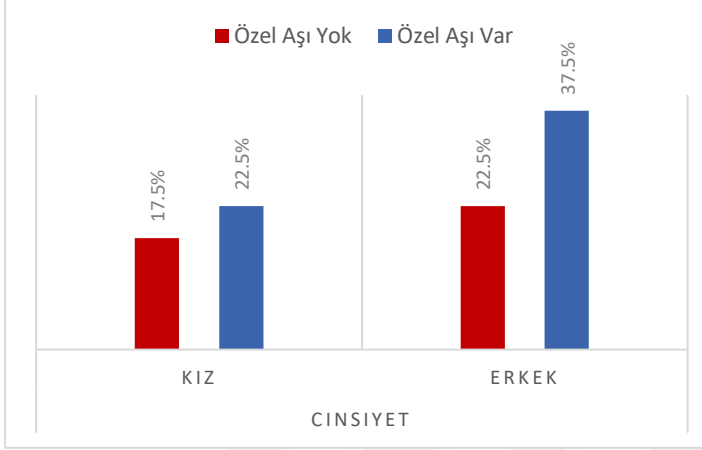
Olguların 26 (%65)'sının en az bir kardeşi bulunmaktaydı. Kardeşi olan hastaların ise 2 (% 7.6)'sında kardeşte de sIgAE saptandığı görüldü.

Çocukluk Çağı Aşı Şeması ve Özel Aşı

Hastaların çocukluk çağı aşı kartları incelenmiş ve hastaların 39 (% 97.5)'unun aşılarının yaşına uygun yapıldığı, 1 (% 2.5) hastanın ise aşılanmadığı saptanmıştır.

Özel Aşı

Hastaların 24'ünün (% 60) ayrıca özel aşılarının da yaptırılmış olduğu görülmüştür. Hastaların mevsimsel influenza aşısı yaptırıp yaptırmadıkları değerlendirildiğinde 30 (% 75) hastanın yaptırdığı saptanmıştır. İnfluenza aşısı yaptıran grup ile yaptırmayan grup karşılaştırıldığında; aşı olan grubun serum IgA düzeylerinin aşı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (p:0.06).



Tablo 4.5 Biyokimya parametreleri

Kan değerleri	Sonuç	n	%	Kız	Erkek
Lenfosit Paneli (hücre/mm³) (n:18)					
CD3	Normal	18	45	6	12
CD4	Normal	18	45	6	12
CD8	Normal	18	45	6	12
CD19	Normal	18	45	6	12
CD ₁₆₋₅₆	Normal	18	45	6	12
Kan Grubu (n:16)					
	0 Rh ⁺	5	12.5	2	3
	0 Rh ⁻	1	2.5	0	1
	A Rh ⁺	7	17.5	3	4
	A Rh ⁻	1	2.5	0	1
	B Rh ⁺	2	5	1	1
ANA (n:24)					
	Negatif	21	52.5	8	13
	Pozitif	3	7.5	2	1
Anti-dsDNA (n:14)					
	Negatif	13	32.5	7	6
	Pozitif	0	0.0	0	0
Anti-hTG (n:14)					
	Negatif	12	30.0	6	6
	Pozitif	2	5.0	1	1
Anti-TPO (n:14)					
	Negatif	12	30.0	6	6
	Pozitif	2	5.0	1	1
ANCA (n:3)					
	Negatif	3	7.5	3	0
	Pozitif	0	0.0	0	0
ASMA (n:3)					
	Negatif	3	7.5	3	0
	Pozitif	0	0.0	0	0
C3 (gram/L) (n:9)					
	Normal	9	22.5	4	5
C4 (gram/L) (n:9)					
	Normal	9	22.5	4	5
Anti-gliadin (n:3)					
	Negatif	3	7.7	3	0
	Pozitif	0	0.0	0	0
Anti-Kardiyolipin (n:3)					
	Negatif	3	7.5	2	1
	Pozitif	0	0.0	0	0
Doku-transglutaminaz (n:23)					
	Negatif	22	55.0	9	13
	Pozitif	1	2.5	0	1

5. TARTIŞMA

sIgAE, 4 yaşı'n üzerindeki hastalarda serum IgA düzeyinin $< 7 \text{ mg/dL}$ 'nin altında olması olarak tanımlanır. Sıklığı ülkeden ülkeye göre değişmekle birlikte 1/155 ile 1/1100 arasında olup en sık görülen primer immün yetmezlik hastalığıdır. Çalışmamızda sIgAE nedeniyle takip edilen hastaların izlemde gelişebilecek komorbiditelerini saptamayı amaçladık.

Çalışmamızda immünglobülin değerleri taranan 8470 hastanın 40 tanesinde sIgAE saptanmış olup, merkez verilerimize göre görülme oranı %0.47 bulunmuştur. Erkoçoğlu ve ark.'nın 2017 yılında yaptıkları çalışmada ülkemizdeki sıklığını 1/400 olarak saptamışlardır. (3) Ancak çalışmalar göstermektedir ki sıklım toplumlar arasında farklılıklar göstermekte ve bu farklılıklar da göz önüne alındığında görülme sıklığının 1/150 ile 1/3000 arasında olabileceği düşünülmektedir. (5) Selektif IgA eksikliği olan hastalar asemptomatik olabildiğinden dolayı sıklığı değişken olabilmekte, sonuçlarımızın diğer çalışmalardan fazla olması farkındalığın artmış olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda kız erkek oranları değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda sIgAE, erkeklerde daha sık saptanmıştır. Urbonas ve ark.'nın yaptığı çalışmada kız hastalar daha fazla saptanmışken, diğer bazı çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde erkek hastaların fazla olduğu görülmüştür. (45) Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların toplumsal farklılıklardan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Selektf IgA eksikliğinde, semptomların başlangıcından tanı arasındaki süre değerlendirildiğinde, bu sürenin 0,66 yıl olduğu gözlemlenmiştir. Morawska ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bu süre 0.88 yıl olarak saptanmıştır. Bu süredeki farklılıklar, farkındalığa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde tanı koyma süresi ile ilgili başka bir veriye rastlanmamış olup çalışmamızın bu açıdan literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Hastalarda başvuru şikayetleri 6 ana kategori altında değerlendirilmiş. Büyüme gelişme geriliği ile başvuran 1 hastanın kilo kaybı, 4 hastanın boy kısalığı nedeni ile toplam 5 (%12,5) pediatri bölümüne başvurduğu gözlenmiştir. Sık enfeksiyon problemi ile başvuran toplam 3 (%7,5) hastanın 1'inin sıkça üst solunum yolu enfeksiyonu 1'inin de sık idrar yolu enfeksiyonu sorunu yaşadığı belirtilmiştir. 13 (%32,5) hasta alerjik semptomlar göstermektedir. Bu semptomlar sırasıyla; rinit, dermatit, astım ve döküntüdür. Otoimmün hastalıklar (hepatit, hasimato, ARA, IPEX, FMF, hipotiroidi, Behçet, SLE) gösteren 10 (%25) kişi bulunmaktadır. Malignite 2 (%5)

hastada görülmüştür. Bunlar pansitopeni ve ALL olarak tanımlanmıştır. Diğer (%15) kategorisinde tanımlanan toplam 8 tanı vardır. Bu tanıların 6'sı hastanın tek tanısı, 2'si ise diğer tanılar üzerine ek tanı olarak bulunmaktadır. Diğer hastalıklar sırasıyla; epilepsi, hematüri, artrogripozis, TM, septoptik displazi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve FAA olarak belirlenmiştir.

Patiroğlu ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, sIgAE hastalarının %14'ünde büyüme gelişme geriliği saptanmış, bu olgularında özellikle boy kısalığı nedeniyle takipte oldukları gözlemlenmiştir. Çalışmamızda büyüme gelişme geriliği bu çalışmaya benzer olarak % 12.5 saptanmış ve bizim verilerimize göre de boy kısalığı ön planda bulunmuştur. (46)

Çalışmalarda semptomatik selektif IgA eksikliklerinde, tekrarlayan enfeksiyon geçirme sıklığı %50-60 oranında görülmüştür. (5) Çalışmamızda hastaların %7,5'unda tekrarlayan enfeksiyon bulguları olduğu görülmüştür. Enfeksiyon sıklıkları değerlendirildiğinde ise olguların çoğunluğunun yılda 7-12 arası enfeksiyon geçirdikleri gözlemlendi. Bu durumun, bu hasta grubunda gözlemlenen enfeksiyonların sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu olması nedeniyle, birinci basamak sağlık kuruluş başvurularıyla çözümlendiği ve komplike hasta grubunun merkezimize yönelendirilmesi nedeniyle düşük saptandığı şeklinde yorumlanabilir.

Yapılan birçok çalışmada selektif IgA eksikliği ile alerjik hastalık birlikteliği ortaya konulmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, sIgAE olan hastaların %43,2'sinde alerjik komorbidite saptanmıştır. (47) Erkoçoğlu ve ark.'nın çalışmasında olguların %45,7'sinde alerjik komorbidite varlığı tespit edilmiş ve bu olguların %34,6'sında astım, %27,2'sinde alerjik rinit ve %11,1'inde egzama olduğu gözlemlenmiştir. (3)

İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise, bu oran yaklaşık %40 olarak raporlanmıştır. (48) Moschese ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise sIgAE nedeniyle takip ettikleri hastaların %18,45'inde alerjik rinit, %12,6'sında atopik dermatit ve %10,67'sinde ise alerjik astım görülmüştür. Živković ve ark.'nın yaptığı çalışmada sIgAE nedeniyle takip edilen hastaların %59'unda alerjik rinit, %57,9'unda astım ve %15,8'inde atopik dermatit olduğu bildirilmiştir. (48)

Çalışmamızda hastaların %32.5'unda alerjik komorbidite olduğu saptanmış, bu komorbiditeler arasında da en sık alerjik rinit olduğu görülmüştür. Çalışmamızda alerjik komorbiditeler diğer çalışmalara göre bir miktar daha düşük saptanmıştır. Literatürdeki benzer çalışmaların örneklemimin immünoloji kliniklerinden alması ancak çalışmamızda tüm pediatri kliniklerine gelen hasta örnekleminden yararlanılması nedeniyle daha düşük saptandığı kanaatindeyiz.

Farklı ülkelerden yapılan çalışmaların incelendiği bir makalede, sIgAE ve otoimmünite birlikteliği yaklaşık %36 oranında saptanmıştır. Bu çalışmalarda en fazla SLE ve hasimoto tiroiditi olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda antikor pozitif olan olgular da çalışmaya dahil edilmiştir. (49) Çalışmamızda otoimmünite oranı % 25 saptanmış olup, bizim çalışmamızda da en sık SLE ve Hashimoto tiroiditi olduğu görülmüştür. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Çalışmamızda hastaların % 35'inde hastane yatışı gerektirdiği, olguların % 5 inde ise yoğun bakıma yatış öyküsü olduğu görüldü. Yatış gereksinimi olan hasta sayılarının az olması, sIgAE ile ilişkilendirilmesini engellemiştir. Literatürde birçok çalışmada sIgAE ile hastane yatışı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar görülmüş olup, bu durum sIgAE hastalarının genellikle asemptomatik olması veya yatış gerektirmeyen birinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavisi planlanabilen komplike olmayan enfeksiyonlar geliştirmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Hastaların %7.5'unda cerrahi operasyon öyküsü bulunmaktaydı. Bu operasyonların 2 tanesinin cilt biopsisi, 1 tanesi pnömotoraks gelişimi nedeniyle toraks tüpü takılma işlemi olduğu kaydedildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan cilt biopsilerinin özellikle uzamış alerjik cilt bulguları nedeniyle olduğu saptandı. Literatürde bu hasta grubuyla operasyon ilişkisi arasında bir veriye rastlanmamıştır.

Hastalarımızın %12.5'unda transfüzyon öyküsü olduğu görülmektedir ancak hastalıkla anlamlı ilişki saptanmamıştır. Olguların % 40 'ında transfüzyona bağlı alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Odineal ve ark.'nın çalışmasında transfüzyon öyküsü %17 saptanmış olup, çalışmamıza benzer bulunmuştur. (43)

Literatürde sIgA olan hastalarda transfüzyon reaksiyonu ile ilgili veriye rastlanmamış olsa da bu hasta grubuna kan ve kan ürünleri verilirken dikkatli olunmalı, IgA içermeyen ve/veya düşük oranda içeren ürünler kullanılmalıdır.

Çalışmamızda hastaların % 67.5'unda düzenli ilaç kullanımı görülmüştür. Alerjik rinit tedavisi için kullanılan ilaçlar, tiroid ilaçları, dikkat eksikliği nedeniyle kullanılan ilaçlar, anti-epileptikler ve kolşisin olarak saptanmıştır. Ülkemizde Öksüz ve ark.'nın yaptığı çalışmada antiepileptikler ve otoimmun hastalıklara yönelik verilen tedaviler ön plandadır. (15) Kullanılan ilaçların çeşitliliği saptanan hastalık gruplarının farklılıklarına bağlı olabilmektedir.

Hastaların %35'inde ebeveynlerde birinci derecede akrabalık olduğu ve tüm hastaların 3 (% 7.5)'ünde ailede PİY bildirmiştir. PİY saptanan üç hastanın da ailesinde birinci derecede akrabalık olup, akraba evliliği olan hastalarımızın % 21.4'ünde PİY olduğu gözlemlenmiştir. Ancak hastalık ile akrabalık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Olguların 26 (%65)'sının en az bir kardeşi bulunmaktaydı. Kardeşi olan hastaların ise 2 (% 7.6)'sında kardeşte de sIgAE saptandığı görüldü.

Literatür tarandığında selektif IgA eksikliği ve akraba evliliği arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır fakat Altun ve ark.'nın yapmış olduğu immünglobülin subgrup eksikliklerinin incelendiği bir çalışmada akraba evliliği ile immünglobülin subgrup eksiklikleri birlikteliği yaklaşık %37.5 olarak bulunmuştur. (50) Ulfarson ve ark. yaptığı geniş çaplı araştırmada ise, immünglobülin izotip eksikliği olan hastaların aileleri tarandığında asemptomatik immünglobülin izotip eksiklikleri görülmüştür. Bu çalışmada çarpıcı olarak hastalarda eksikliği görülen immünglobülin subgrubundan farklı bir subgrup eksikliği ailelerde gözlenmiştir. (51) sIgAE'nin asemptomatik olabilmesi ve hastane başvurusu olmaması nedeniyle anlamlı ilişki saptanamamış olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar, sIgAE'de ailede immün yetmezlik görülme oranının %20-30 olarak göstermiştir. (52) Çalışmamız sadece sIgAE grubunu içerdiğinden dolayı ailede PİY saptanma sıklığının daha az görüldüğü kanaatindeyiz.

Literatür değerlendirildiğinde, sIgAE eksikliği olan hastaların ailelerinde alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve malignite gelişimi arasında anlamlı ilişkili görülmüştür. (3) Bu çalışmalarda ailelerde PİY varlığı belirtilmemiş olsa da özellikle IgA ve/veya diğer Ig subgrupları zamanla normal seviyelere dönebilmekte, bu nedenle hastaların aile bireylerindeki bu komorbiditelerin transformasyon gösteren bir immün yetmezlik kaynaklı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastaların çocukluk çağı aşı kartları incelendiğinde % 97.5'unun aşılarının yaşına uygun yapıldığı, % 60'ında ayrıca özel aşılarının da yaptırılmış olduğu görülmüştür. Hastaların mevsimsel influenza aşısı yaptırıp yaptırmadıkları değerlendirildiğinde % 75 hastanın mevsimsel influenza yaptırdığı saptanmıştır. İnfluenza aşısı yaptıran grup ile yaptırmayan grup karşılaştırıldığında; aşı olan grubun serum IgA düzeylerinin aşı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (p:0.06). Bu durum serum IgA düzeyi düştükçe enfeksiyon sıklığının arttığı ve tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle daha fazla aşılama yapıldığı şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda artmış enfeksiyon sıklığı ile hastane yatış arasında anlamlı bir

sonuç gözlenmese de sIgAE eksikliklerinin ağır hastane yatışı gerektiren sinopulmoner enfeksiyonlarla birlikteliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle sIgA eksikliği ile ilgili birçok çalışmada aşılamanın önemi belirtilmiştir. SIgA eksikliği ve influenza aşılama sıklığı ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır. Konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR

- 1) Hastaların %0.47'sinin selektif IgA eksikliği hastası olduğu görülmüştür. Bu olguların %40'ı kız, %60'ı erkek hastadır.

- 2) Ortalama tanı yaşı 10.15 ± 3.2 yıl saptandı. Semptom başlama yaşı ve tanı yaşı arasındaki fark ortalama 0.65 yıl olarak gözlemlendi ve her iki cins arasında fark bulunmadı ($p=0,06$).
- 3) Ortalama IgA düzeyi 5.9 ± 1.54 mg/dL olarak saptanmıştır.
- 4) %32.5 hastada alerjik yakınmalar gözlemlendi. Hastaların en sık alerjik rinit, atopik dermatit, astım ve ürtikeryal döküntü nedeniyle başvurdukları görüldü.
- 5) %25.0 hastada otoimmünite bulguları saptandı. Başlıca otoimmüniteleri; otoimmün hepatit, hashimato tiroiditi ve hipotiroidi, ARA (Akut Romatizmal Ateş), IPEX (İmmün disregülasyon, Poliendokrinopati, Enteropati, X'e bağlı geçen), FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi), Behçet Hastalığı, SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) idi.
- 6) Selektif IgA eksikliği tanısı alan 40 hastanın enfeksiyon sıklıkları değerlendirildiğinde 16 (%40) hasta ≤ 6 yıl, 21 (%52.5) hasta 7-12 yıl ve 3 (%7.5) hastada >12 yıl enfeksiyon geçirdiği gözlemlenmiştir. Enfeksiyon sıklığı ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>.05$). Başlıca enfeksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu olarak saptandı.
- 7) 2 (%5) hastada malignite görüldü. Malignite nedeniyle takip edilen hastaların Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) olduğu görülmüştür.
- 8) 7 hastada (%17.5) diğer nedenlerle başvurduğu gözlemlendi. Diğer nedenlerle başvuran hastalarda da epilepsi, hematüri, artrogripozis, Talasemi Major, septoptik displazi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve FAA (Fankoni Aplastik Anemi) nedeniyle ilgili kliniklere başvurduğu görüldü.
- 9) Hastaların 14 (%35.0)'ünde hastanede yatış öyküsü olduğu öğrenildi. 2 tane hasta da yoğun bakım yatışı öyküsü mevcuttu.
- 10) Sıklıkla kullanılan ilaçlar; alerjik rinit tedavisi için kullanılan ilaçlar, tiroid ilaçları, dikkat eksikliği nedeniyle kullanılan ilaçlar, anti-epileptikler ve kolşisin olarak saptandı.
- 11) Hastaların 14'ünde (%35) ebeveynlerde birinci derecede akrabalık olduğu ve tüm hastaların 3 (% 7.5)'ünde ailede PİY bildirmiştir. PİY saptanan üç hastanın da ailesinde birinci derecede akrabalık olup, akraba evliliği olan hastalarımızın % 21.4'ünde PİY olduğu gözlemlenmiştir.
- 12) Hastaların 24'ünün (% 60) ayrıca özel aşılarının da yaptırılmış olduğu görülmüştür. Hastaların mevsimsel influenza aşısı yaptırıp yaptırmadıkları değerlendirildiğinde 30 (% 75) hastanın yaptırdığı saptanmıştır. İnfluenza aşısı yaptıran grup ile yaptırmayan grup karşılaştırıldığında; aşı olan grubun serum IgA düzeylerinin aşı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ($p:0.06$).



7. ÖZET

SELEKTİF IgA EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, DR. UĞUR ATALAY, ANTALYA, UZMANLIK TEZİ, 2023

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 01 Ocak 2017- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvurmuş ve immünglobulin değerlerine bakılmış tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar içerisinde IgA < 7 mg/dL olan olgular değerlendirildi. IgA değeri düşük olan olgular içerisinde ESID kriterlerine göre selektif IgA eksikliği tanısı alanların klinik ve labaratuvar verileri değerlendirildi. Ek hastalıklar açısından incelendi. Bu çalışmada IgA eksikliği olan hastaların izlemlerinde gelişebilecek komorbiditelerin saptanması amaçlandı.

8634 vaka tarandı. 432 vakada serum IgA değeri düşük saptandı 432 vakanın 40 tanesi selektif IgA eksikliği tanısı aldı. Selektif IgA eksikliği tanısı alan hastalar cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, enfeksiyon sıklığı, ebeveynlerde akrabalık, kan parametreleri, semptom başlama yaşı, tanı yaşı ve bakılan diğer otoimmün tetkikleri ile değerlendirildi. IgA düzeyini etkileyebilecek ek hastalığı olan, kemik iliği nakli, solid organ nakli vb, olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların ortalama semptom başlama yaşı kızlarda 9.6 yıl , erkeklerde 9.5 yıl olarak saptandı. Ortalama tanı alma yaşı ise kızlarda 10.3 yıl , erkeklerde 10 yıl olarak saptandı. Bu veriler hastaların semptom sonrası ilk bir yıl içinde tanı aldığını göstermektedir.

Geliş semptomları açısından tarandığında hastaların, %12.5'u büyüme gelişme geriliği şikayetleri ile başvurmuş. %32.5'u alerji semptomları ile başvurmuştu. Alerji semptomları arasında en sık alerjik rinit dikkat çekmektedir. %25'i otoimmün hastalık bulgularıyla takipteydi. %7.5 'u sık enfeksiyon geçirme ile başvurmuş. %5'i malignite ile birlikte izlenmiş. %5,1 lik bu oran diğer çalışmalar ile kıyaslandığında oldukça yüksek bir veri olarak dikkat çekmektedir. %17.5'luk bir kısım ise diğer nedenlerle başvurmuştu.

Önceki çalışmalar incelendiğinde selektif IgA eksikliğinin izlemde YDIY gibi birçok diğer immün yetmezlik hastalıkları bulguları açısından izleme alınması gerektiği belirtilmiş olup çalışmamız restrospektif dosya taraması olması nedeniyle izlem bulguları değerlendirilememiştir.

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda komorbiditelerin tespit edilmesi veya izlemlerinde gelişebilecek komplikasyonlar açısından klinisyene yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelime: IgA Eksikliği, Komorbidite, Primer İmmun Yetmezlik



8. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH SELECTIVE IgA DEFICIENCY, DR. UĞUR ATALAY, ANTALYA, SPECIALIZATION THESIS, 2023

In the study, all patients who applied to the Pediatric Health and Diseases Clinic of the Akdeniz University Faculty of Medicine for any reason between January 1, 2017, and December 31, 2021, and whose immunoglobulin levels were examined were included in the study. Cases with IgA < 7 mg/dl were evaluated among these patients. Among cases with low IgA levels, the clinical and laboratory data of those diagnosed with selective IgA deficiency according to ESID criteria were assessed. They were examined for associated additional diseases. This study aimed to identify the possible comorbidities that may develop during the follow-up of patients with IgA deficiency.

A total of 8634 cases were screened. Low serum IgA levels were found in 432 cases. Out of these 432 cases, 40 received a diagnosis of selective IgA deficiency. Due to the retrospective nature of the cases and the unavailability of subsequent IgA values, the course of IgA levels could not be examined. Patients diagnosed with selective IgA deficiency were evaluated based on gender, family history, additional diseases, frequency of infections, consanguinity in parents, hemogram values, other immunoglobulin levels, lymphocyte subsets, symptomatic nature, age of symptom onset if symptomatic, age at diagnosis, and other autoimmune tests performed. Patients with additional diseases that could affect IgA levels, such as bone marrow transplant, solid organ transplant, were excluded from the study.

The average age of symptom onset was found to be 9.6 in females and 9.5 in males. The average age at diagnosis was 10.3 in females and 10 in males. These data indicate that patients were diagnosed within the first year after the onset of symptoms.

When screened for presenting symptoms, 12.5% of patients sought medical care due to growth and development retardation complaints. 32.5% presented with allergy symptoms, notably allergic rhinitis. 25% had autoimmune diseases and symptoms. 7.5% sought medical care due to frequent infections. 5% were observed with malignancies. This 5.1% rate is significantly higher compared to other studies. 17.5% sought medical care with complaints outside of these symptoms and diseases in the other categories.

Previous studies have shown that selective IgA deficiency can transform into many other immunodeficiency diseases, particularly common variable immunodeficiency (CVID). However, in our study, due to the lack of repeated immunoglobulin screenings, a similar analysis could not be conducted.

Based on all the data and previous studies, it is evident that identifying comorbidities in patients with selective IgA deficiency or paying attention during their follow-up could guide clinicians in taking preventive measures.

Keywords. IgA Deficiency, Comorbidity, Primer Immun Deficiency



9. KAYNAKÇA

- 1) Alkhater SA. Approach to the child with recurrent infections. J Family Community Med. 2009;16(3):77-82.
- 2) Mosdósi B, Tóth B. Autoinflammatiós kórképek. Orvosi Hetilap. 2018;159(23):898-907.
- 3) Tunçbilek E, Koç İ. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. Annals of human genetics. 1994;58(4):321-9.
- 4) Stray-Pedersen A. Ataxia-telangiectasia and other Primary Immunodeficiency Diseases. 2008.
- 5) Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Scandinavian journal of immunology. 2017;85(1):3-12.
- 6) Jorgensen G, Gardulf A, Sigurdsson M, Sigurdardottir ST, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. Journal of clinical immunology. 2013;33:742-7.
- 7) Frankowiack M, Kovanen R, Repasky G, Lim C, Song C, Pedersen N, et al. The higher frequency of IgA deficiency among Swedish twins is not explained by HLA haplotypes. Genes & Immunity. 2015;16(3):199-205.
- 8) Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. Journal of clinical immunology. 1998;18:368-71.
- 9) Rojas-Torres D, Bastidas-Yaguana D, Sierra-Santos L, Aguilar-Shea A. Importance of selective immunoglobulin A deficiency. Semergen. 2013;40(3):e65-8.
- 10) Feng L. Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China. Zhonghua yi xue za zhi. 1992;72(2):88-90, 128.
- 11) Lu P, Ling B, Wang N, Hammarstrom L. Study on immunoglobulin A deficiency (IgAD) in Chinese Shanghai blood donors. Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 2016;24(4):1216-20.
- 12) Berglund LJ, Wong SW, Fulcher DA. B-cell maturation defects in common variable immunodeficiency and association with clinical features. Pathology. 2008;40(3):288-94.
- 13) Plebani A, Monafo V, Ugazio A, Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. The Lancet. 1986;327(8485):829-31.
- 14) Abbas AK, Lohr J, Knoechel B. Balancing autoaggressive and protective T cell responses. Journal of autoimmunity. 2007;28(2-3):59-61.
- 15) Öksüz K. İzole immünglobulin A eksikliği olan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. 2016.
- 16) K Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillaı, Temel İmmünoloji Kitabı ;4.baskı.)

- 17) Baskan EB. T hücre immunitesi/T cell immunity. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology*. 2013;47(1):18.
- 18) Şanlıdağ G, Oğuzhan A, Erdem Ha, Taşbakan Mı, Gökengin Ad, Sipahi Or, Et Al. Leishmania: Artan Hasta Sayısına Dikkat! Salgın Olabilir Mi? *Ankem Dergisi*. 2009;36(1):38-42.
- 19) Lopes-Virella MF, McHenry MB, Lipsitz S, Yim E, Wilson PF, Lackland DT, et al. Immune complexes containing modified lipoproteins are related to the progression of internal carotid intima-media thickness in patients with type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2007;190(2):359-69
- 20) Özbek M. B Hücrelerinin Gelişimi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;4(2):88-95.
- 21) Sekerel BE, Bingol G, Cullu Cokugras F, Cokugras H, Kansu A, Ozen H, et al. An expert panel statement on the beneficial effects of human milk oligosaccharides (HMOs) in early life and potential utility of HMO-supplemented infant formula in cow's milk protein allergy. *Journal of asthma and allergy*. 2021:1147-64
- 22) Jarvis LJ, Maguire JE, LeBien TW. Contact between human bone marrow stromal cells and B lymphocytes enhances very late antigen-4/vascular cell adhesion molecule-1-independent tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase, paxillin, and ERK2 in stromal cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(4):1626-35.
- 23) Torres RM, Hafen K. A negative regulatory role for Ig- α during B cell development. *Immunity*. 1999;11(5):527-36.
- 24) Brandes M, Legler DF, Spoerri B, Schaerli P, Moser B. Activation-dependent modulation of B lymphocyte migration to chemokines. *International immunology*. 2000;12(9):1285-92.
- 25) Xu S, Tan JE-L, Wong EP-Y, Manickam A, Ponniah S, Lam K-P. B cell development and activation defects resulting in xid-like immunodeficiency in BLNK/SLP-65-deficient mice. *International immunology*. 2000;12(3):397-404.
- 26) Vinuesa CG, Linterman MA, Goodnow CC, Randall KL. T cells and follicular dendritic cells in germinal center B-cell formation and selection. *Immunological reviews*. 2010;237(1):72-89
- 27) Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. *Immunological reviews*. 2010;237(1):140-59.
- 28) Camacho F, Anderson R, Bell R, Goff D, Duren-Winfield V, Doss D, et al. Investigating correlates of health related quality of life in a low-income sample of patients with diabetes. *Quality of Life Research*. 2002;11:783-96.
- 29) Zhang J, van Oostrom D, Li J, Savelkoul HF. Innate mechanisms in selective IgA deficiency. *Frontiers in immunology*. 2021;12:649112.

- 30) Neuberger MS, Ehrenstein MR, Rada C, Sale J, Batista FD, Williams G, et al. Memory in the B-cell compartment: Antibody affinity maturation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 2000;355(1395):357-60.
- 31) Neumann T. Update Immunglobulin-A-Vaskulitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2022;81(4):305-12.
- 32) Eulitz M, Weiss DT, Solomon A. Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(17):6542-6.
- 33) Vaz C, Ferri R. Chromatographic purification of IgD for the preparation of specific anti-delta chain immune serum. *Revista do Hospital das Clinicas*. 1976;31(2):91-5.
- 34) Mellemkjaer L, Hammarström L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clinical & Experimental Immunology*. 2002;130(3):495-500.
- 35) Acharya S, Mandal P. Salivary IgA and dental caries in HIV patients: A pilot study. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2016;34(4).
- 36) Yılmaz MS. İmmün Yetmezliklerden Sendromik İmmün Yetmezliklerin Klinik Ve Laboratuvar Olarak Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2018.
- 37) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *Journal of clinical immunology*. 2022;42(7):1473-507
- 38) Ochs HD, Smith CE, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular & cellular approach: Oxford University Press; 2006
- 39) Hammarström L, Smith CE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Primary Immunodeficiency Diseases A molecular and genetic approach*. 2007:250-62.
- 40) Murphy E, Morris A, Walker E, Lee F, Sturrock R. Cyclosporine A induced colitis and acquired selective IgA deficiency in a patient with juvenile chronic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1993;20(8):1397-8.
- 41) Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(2):163-77
- 42) Aghamohammadi A, Abolhassani H, Biglari M, Abolmaali S, Moazzami K, Tabatabaeiyan M, et al. Analysis of switched memory B cells in patients with IgA deficiency. *International archives of allergy and immunology*. 2011;156(4):462-8.

- 43) Dönmez MC. Akut immün trombositopeni tanılı çocuklarda immün yetmezlik varlığının değerlendirilmesi= Evaluation of immunodeficiency in children with acute immune thrombocytopenia. 2021.
- 44) Kutukculer N, Karaca NE, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(2):167-73,
- 45) Urbonas V, Sadauskaite J, Cerkauskiene R, Kaminskas A, Mäki M, Kurppa K. Population-based screening for selective immunoglobulin A (IgA) deficiency in Lithuanian children using a rapid antibody-based fingertip test. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:4773
- 46) Tumolskaya N. The role of lambliosis in human's pathology. *Sechenov Medical Journal*. 2022(4):54-64.
- 47) Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *Journal of clinical immunology*. 2012;32:961-6.
- 48) Moschese V, Chini L, Graziani S, Sgrulletti M, Gallo V, Di Matteo G, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178:51-60.
- 49) Liblau RS, Bach J-F. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *International archives of allergy and immunology*. 1992;99(1):16-27.
- 50) Altun D, Akpinar M, Haskoloğlu Z, Koste Bal S, Kavgaci A, Doğu E, et al. Immunoglobulin isotype deficiency together with allergic diseases. *Asim Allerji Immunoloji*. 2016;14(3)
- 51) Úlfarsson J, Guomundsson S, Birgisdóttir B, Kjeld JM, Jensson Ó. Selective serum IgA deficiency in Icelanders: frequency, family studies and Ig levels. *Acta Medica Scandinavica*. 1982;211(6):481-7
- 52) Lougaris V, Sorlini A, Monfredini C, Ingrassiotta G, Caravaggio A, Lorenzini T, et al. Clinical and laboratory features of 184 Italian pediatric patients affected with selective IgA deficiency (SIgAD): a longitudinal single-center study. *Journal of clinical immunology*. 2019;39:470-5.

