

T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SELEKTİF İMMÜNOGLOBULİN E EKSİKLİĞİ/ İMMÜNOGLOBULİN E
DÜŞÜKLÜĞÜ İLE BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ASLIHAN DAĞDEVİREN ERCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HÜLYA ERCAN SARIÇOBAN

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, her döneminde bana destek olan, bilgisini, vaktini, sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Hülya Ercan Sarıçoban'a,

Hem mesleki hem annelik yolculuğumda yoluma ışık tutan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meltem Uğraş'a,

Hekimliğin sanat olduğunu bana tekrar hatırlatan, tecrübesiyle bizi her daim aydınlatan Prof. Dr. Ayça Vitrinel'e

Asistanlığım süresince engin deneyim ve bilgilerini paylaşan, bölümü sevmemi sağlayan Prof. Dr. Filiz Bakar, Dr. Mustafa Berber, Prof. Dr. Ruhan Düşünsel, Doç. Dr. Belma Haliloğlu ve Doç. Dr. Çetin Timur' a,

Uzun zamanlarımın geçtiği bu klinikte bana hep yol gösteren, başım her sıkıştığında yanına koştüğüm ve her seferinde bana yardımcı olan canım ablalarım Dr. Çiğdem Ayanoglu Dr. Perihan Saf, Dr. Tülin Arslan, Dr. Endi Romano, Dr. Tuba Giray, Dr. Fatma Tuba Coşkun ve beraber çalışma sansı yakaladığım tüm uzmanlarıma, hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde benden çok emeği olan, desteğini sürekli hissettiğim, beni benden çok düşünen canım annem, canım babam ve biricik kardeşime,

Senelerdir her daim yanımda olan ve sevgisiyle yoluma ışık tutan hayat arkadaşım Tarık Ercan'a ve her şeyim, oğlum Çınar Ercan'a

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	7
ABSTRACT	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
1.1.Tarihsel Arka Plan.....	15
1.2.İmmunoglobulin (Ig) Yapısı.....	15
1.3.İmmünoglobulin Parçaları/Bölgeleri.....	18
1.4.İmmünoglobulinlerin Görevleri.....	18
1.5.İmmünoglobulinlerin Ölçümü.....	20
1.6.İmmünoglobulin E Ölçümü.....	21
1.7.İmmünoglobulin E 'nin Hastalıklardaki Rolü.....	21
1.8.Selektif İmmünoglobulin E Eksikliği.....	24
2.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4.BULGULAR.....	31
4.1.İmmunoglobulin Düzeyleri.....	35
4.2.Başvuru Şikayetleri.....	36
4.3.Başvuru Sırasında Eşlik Eden Diğer Hastalıklar.....	37
4.4.Tedavi ile İlişkisi.....	38
4.5.Malignite ve Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi.....	40
4.6.Selektif Ig E Eksikliği ve Ig E Düşüklüğünün Birbiriyle Karşılaştırılması.....	41
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇLAR	48
KAYNAKLAR.....	49

TABLO LİSTESİ

TABLO 1	İmmünoglobulinler ve görevleri	19
TABLO 2	Sağlıklı Türk çocuklarında serum Iglerinin normal değerleri.....	31
TABLO 3	Ig E eksikliği ve düşüklüğü olan hastaların demografik özellikleri..	33
TABLO 4	Selektif Ig E Eksikliği olan hastaların Ig düzeyleri.....	36
TABLO 5	Ig E düşüklüğü olan hastaların Ig düzeyleri.....	37
TABLO 6	Selektif Ig E eksikliği ve Ig E Düşüklüğü olan hastaların başvuru sırasında eşik eden diğer hastalıkları	39
TABLO 7	Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü gruplarının yaş, cinsiyet ve immünoglobulin düzeylerine göre karşılaştırılması.....	40
TABLO 8	Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü gruplarının başvuru şikayetleri.....	41
TABLO 9	Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü gruplarının tedavi ihtiyaçları.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1	İmmünoglobulin yapısına bağlı bileşenler şöyle sınıflandırılır.....	16
ŞEKİL 2	Ig E düzeyine göre hastaların dağılımı.....	35
ŞEKİL 3	Ig E düşüklüğü olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı.....	35
ŞEKİL 4	Ig E eksikliği olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı.....	36
ŞEKİL 5	Selektif Ig E eksikliği olan hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	38
ŞEKİL 6	Ig E düşüklüğü olan hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	38
ŞEKİL 7	Selektif Ig E Eksikliği olan hastaların aldığı tedaviler.....	41
ŞEKİL 8	Ig E Düşüklüğü olan hastaların aldığı tedaviler.....	41

KISALTMALAR

ABPA	AllerjikBronkopulmonerAspergillozis
BCR	B Hücre Antijen Reseptörü
CVID	Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik
dL	desilitre
EAACI	Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
GBM	<i>Glioblastoma</i> multiforme
Ig	İmmünglobulin
IU	Uluslararası Ünite
kD	Kilodalton
KIT	Kemik İliği Nakli
kIU	Kilo uluslararası birim
L	Litre
Max	Maksimum
Mg	Miligram
mL	Mililitre
MW	Moleküler Ağırlık
Ort	Ortalama
PRIST	Kağıt Radyoimmünosorbent Testi
SD	Standart Sapma
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
Th	T Hücre
Treg	Düzenleyici T Hücre

ÖZET

Selektif İmmünoglobulin E Eksikliği/İmmünoglobulin E Düşüklüğü ile Başvuran Hastaların Klinik ve Laboratuvar Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Ercan, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2023

GİRİŞ

Selektif İmmünoglobulin (Ig) E eksikliği, Ig M, Ig G, Ig G alt sınıfları ve Ig A seviyeleri dahil olmak üzere diğer immünoglobulin seviyeleri normal olan bir hastada Ig E seviyelerinde önemli bir azalma (<2.5 uluslararası ünite / mL) olarak tanımlanır. Klinik bir bozukluğa denk olduğu kanıtlanmamış bir laboratuvar bulgusudur ve Selektif Ig E eksikliği birincil immün yetmezlik olarak halen kabul edilmemektedir.

MATERYAL VE METHOD

Bu çalışmada 2013-2023 yılları arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 18 yaş altı Ig E seviyesi 10 kIU/L altı olan ve diğer tüm immünoglobulinleritaraanan 135 hasta dahil edildi. Ig E değeri 2 kIU/L altında olup diğer immünoglobulin seviyeleri yaşına uygun normal sınırlarda olanları Selektif Ig E eksikliği, 2-10 kIU/L olanlar Ig E düşüklüğü olarak tanımlandı. 135 hastanın 25'i Selektif Ig E eksikliği, kalan 110 hasta ise Ig E düşüklüğüydü. 135 hasta yaş, cinsiyet,

atopi, alerji, sık enfeksiyon, hastaneye başvuru nedenleri, özgeçmişlerinde hastaneye başvuru zamanına kadar geçirdikleri enfeksiyonlar ve diğer hastalıklar, kullandıkları tedaviler, tanı sonrası hastalığın seyri ve kullanılan tedaviler ve oluşan komorbid hastalıkların değerlendirilmesi açısından incelendi.

BULGULAR

110 hasta (%81,5) Ig E eksikliği, 25 hasta (%18,5) ise Selektif Ig E eksikliği idi. Selektif Ig E eksikliği olan hastaların 15'i (%60) erkek, 10'u (%40) kız hasta idi. Ig E eksikliği olanlarda ise 50 hasta (%45,4) erkek, 60 hasta (%54,6) kızdı.

Selektif Ig E eksikliği olan hastaların başvuru anında 7'sinde (%31,8) öksürük, 7'sinde (%31,8) sık hastalık, 3'ünde (%13,7) burun tıkanıklığı, 3'ünde (%13,7) egzema, 1'inde (%4,5) ishal ve 1'inde (%4,5) kulak ağrısı olduğu belirlendi.

Ig E düşüklüğü olan hastaların ise başvuru anında 43'ünde (%43) öksürük, 23'ünde (%23) sık hastalık, 16'sında (%16) burun tıkanıklığı, 7'sinde (%7) egzema, 6'sında (%6) kulak ağrısı ve 5'inde (%5) ishal olduğu belirlendi.

Selektif Ig E eksikliği olan hastaların tanı sırasında %68'inde hiçbir hastalığı yokken, Ig E düşüklüğü olan hastaların tanı sırasında %55'inde hiçbir hastalık yoktu.

Selektif Ig E eksikliği olan hastaların tanı sırasında 5'inde (%20) alerjik rinit, 2'sinde (%8) astım, 1'inde (%4) ise alerjik rinit ve astım tanısı mevcuttu.

Ig E düşüklüğü olan hastaların tanı sırasında 29'unda (%26,4) alerjik rinit, 10'unda (%9) astım, 8'inde (%7,2) alerjik rinit ve astım, 2'sinde (%1,8) immün yetmezlik tanısı mevcuttu.

Selektif Ig E eksikliği olan hastaların %56'sı tedavi almamış iken Ig E düşüklüğü olan hastaların %31,8'i hiçbir tedavi almadı. Tedavi alan hastaların birçoğunun birden fazla tedavi aldığı görüldü. Verilen tedavilerde en son seçenek olarak antibiyotik profilaksisine alındığı, öncelikle semptomatik tedavilerin denendiği gözlemlendi.

Tedavi alan Selektif Ig E eksikliği olan hastaların 9'u (%81,8) antibiyotik profilaksisi, 6'sı (%54,5) inhale kortikosteroid, 5'i (%45,4) nazal steroid, 4'ü (%36,3) montelukast, 1'i (%9) montelukast ve nazal kortikosteroid kombinasyon tedavisi aldı. Selektif Ig E eksikliği olan 4 hastadada adenoidektomi operasyonu yapıldığı gözlemlendi. Hem antibiyotik profilaksisi alıp hem adenoidektomi olan 3 hasta vardı.

Tedavi alan Ig E düşüklüğü olan hastaların ise 48'i (%64) nazal steroid, 37'si (%49,3) antibiyotik profilaksisi, 36'sı (%48) inhale kortikosteroid, 35'i (%46,7) montelukast, 21'i (%28) montelukast ve nazal kortikosteroid kombinasyonu, 3'ü (%4) kemoterapi ve 3 hastada (%4) allojenik kök hücre nakli tedavisi kullanıldı.

TARTIŞMA

Düşük Ig E seviyesinin immün yetmezlik, artmış malignite gelişimi, reaktif hava yolu, alerjik rinit riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sık hastalanan Ig E düşüklüğü olan hastanın mevsimsel antibiyotik profilaksisine alınması adenoidektomi gibi ameliyatlara erteleyebilir.

Ultra düşük Ig E düzeylerini hematoloji ve onkolojide yeni bir biyobelirteç olarak değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: İmmünoglobulin E, Selektif İmmünoglobulin E eksikliği,
İmmün yetmezlik

ABSTRACT

Retrospective evaluation of clinicaland laboratory results of patients with Selective
Immunoglobulin E Deficiency/Low

Ercan, Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics,
Specialization Thesis, 2023

INTRODUCTION

Selective immunoglobulin (Ig) E deficiency is defined as a significant
reduction in IgE levels (<2.5 internationalunits/mL) in a patient with normal levels of
other immunoglobulins, including IgG, IgG subclassesand IgA levels. It is an
unproven laboratory finding equivalent to a clinical disorderand selective IgE
deficiency is not yet considered primary immune failure.

MATERIAL AND METHOD

This study included 135 patients under the age of 18 who applied to Yeditepe
University Hospital between 2013-2023 with Ig E levels below 10 kIU/L and all other

immunoglobins requested. Patients with IgE levels below 2 kIU/L and other immunoglobulin levels within normal age-appropriate limits were defined as Selective IgE deficiency. Those with IgE levels of 2-10 kIU/L were defined as having low IgE levels. 25 of 135 patients were Selective IgE deficiency and the remaining 110 patients were low-IgE. 135 patients were analyzed in terms of age, gender, atopy, allergy, frequent infections, reasons for hospital admission, infections, allergies and other diseases in their medical history until the time of hospital admission, the treatments they used, the course of the disease after diagnosis and the treatments used and the evaluation of comorbid diseases.

RESULTS

110 patients (81.5%) had IgE deficiency and 25 (18.5%) had selective IgE deficiency. 15 (60%) of the patients with Selective IgE deficiency were male and 10 (40%) were female. In patients with IgE deficiency, 50 (45.4%) were male and 60 (54.6%) were female.

At the time of presentation, 7(31.8%) patients with selective IgE deficiency had cough, 7(31.8%) had frequent illness, 3(13.7%) had nasal congestion, 3(13.7%) had eczema, 1(4.5%) had diarrhea and 1(4.5%) had earache.

In patients with low IgE, 43(43%) had cough, 23(23%) had frequent illness, 16 (16%) had nasal congestion, 7(6.7%) had eczema, 6(6%) had earache and 5(5%) had diarrhea.

While 68% of patients with Selective IgE deficiency had no disease at the time of diagnosis, 55% of patients with low IgE had no disease at the time of diagnosis.

Allergic rhinitis was present in 5 (20%), asthma in 2 (8%), and allergic rhinitis and asthma in 1 (4%) of patients with selective IgE deficiency.

In patients with low IgE, 29 (26.4%) had allergic rhinitis, 10 (9%) had asthma, 8 (7.2%) had allergic rhinitis and asthma, and 2 (1.8%) had immunodeficiency at diagnosis.

While 56% of patients with selective IgE low levels had no treatment, 31.8% of IgE low levels patients received no treatment. Most patients who received treatment

received more than one treatment. It was observed that antibiotic prophylaxis was used as the last option in treatments and symptomatic treatments were tried first.

Among the patients with low selective IgE, 9 (81.8%) received antibiotic prophylaxis, 6 (54.5%) received inhaled corticosteroids, 5 (45.4%) received nasal steroids, 4 received montelukast (36.3%), 1 (9%) received montelukast and nasal corticosteroids combination therapy. It was found that adenoidectomy had been performed in 4 patients with low selective IgE. There was 3 patient who received both antibiotic prophylaxis and an adenoidectomy.

Among the patients with low IgE who received treatment, 48 (64%) received nasal steroids, 37 (49.3%) received antibiotic prophylaxis, 36 (48%) received inhaled corticosteroids, 35 (46.7%) received montelukast, 21 (28%) received montelukast and nasal corticosteroid combination, 3 (4%) received chemotherapy and 3 (4%) received allogeneic stem cell transplantation.

DISCUSSION

Low IgE levels are thought to be associated with immunodeficiency, increased risk of

malignancy, reactive airways, allergic rhinitis, and seasonal antibiotic prophylaxis in the frequently ill patient with low IgE levels may delay surgeries such as adenoidectomy.

More research is needed to evaluate ultra-low Ig E levels as potential bioreceptors in hematology and oncology.

KEY WORDS: Immunoglobulin E, Selective Immunoglobulin E deficiency, Immunodeficiency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alerji ve immünoloji, bilim ve teknolojinin hızlı ilerleme gösterdiği günümüz yüzyılında en çok ilerleme kaydedilen tıp branşlarından biridir. Alerji ile en ilişkili immünoglobulin; immünoglobulin E (Ig E)'dir. İmmünoglobulin E eksikliği ile ilgili 2023 tarihi itibariyle literatürü taradığımızda 48462 sonuç olduğunu görüyoruz.

Ig E serumda çok az miktarda bulunur. Ig E, mast hücre ve bazofil yüzeyi ile birleşir (Bu nedenle reagin antikor da denilir). Antijenle birleşince mast hücrelerini uyarır ve mast hücrelerinden histamin ve vazoaktif aminler salgılanmasına neden olur.

Toplam serum Ig E düzeyini ölçmek için bir kağıt radyoimmunosorbent testi (PRIST) kullanılır. Bu testin algılama aralığı 0,5-800 kIU/L'dir. Çoğu çalışmada Ig E 10-100 kIU/L normal aralık, Ig E>100 kIU/L yükseklik, Ig E<10 kIU/L altı düşüklük, 2,5 kIU/L'nin altındaki değerler eksiklik veya ultra düşüklük kabul edilir.

Selektif İmmünoglobulin E eksikliği, Ig G, Ig G alt sınıfları ve Ig A seviyeleri dahil olmak üzere diğer immünoglobulin seviyeleri normal olan bir hastada Ig E seviyelerinde önemli bir azalma (<2.5 uluslararası ünite / mL) olarak tanımlanır. Klinik bir bozukluğa neden olduğu kanıtlanmamış bir laboratuvar

bulgusudur ve Selektif Ig E eksikliği birincil immün yetmezlik olarak halen kabul edilmemektedir.

Yüksek Ig E, atopi, alerji ve parazitik istilalarda sağlam bir biyobelirteçtir, ancak aşırı düşük Ig E seviyelerinin etkileri anlaşılmamıştır. Ig E düşüklüğü veya eksikliği daha az bilinmektedir.

Ig E eksikliği olan hastalar, reaktif hava yolu hastalığı (rinosinüzit, bronşit, astım), sinopulmoner enfeksiyon, kronik yorgunluk, artraljiler ve otoimmün hastalığının serolojik veya klinik semptomlarıyla kendini gösterebilir. Bazı çalışmalarda çok düşük serum Ig E düzeyi ile malignite arasında bir ilişki kaydedilmiştir. Çok düşük veya eksik serum Ig E düzeylerinin kesin klinik sonucunu tanımlamak ve ultra düşük Ig E'nin malignite duyarlılığı için klinik bir biyobelirteç olarak ortaya çıkıp çıkmayacağını değerlendirmek için daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma ile Yeditepe Üniversitesi Hastanesine başvuran Ig E düşüklüğü ve eksikliği olan çocuk hastaların klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirmesi amaçlandı. Bunun sonucunda da hangi hastalarda Ig E eksikliği ve düşüklüğünden şüphelenilmesi gerektiği, bunun komorbiditelerinin neler olduğunun saptanması ve bu konularda literatüre katkı sağlaması hedeflendi.

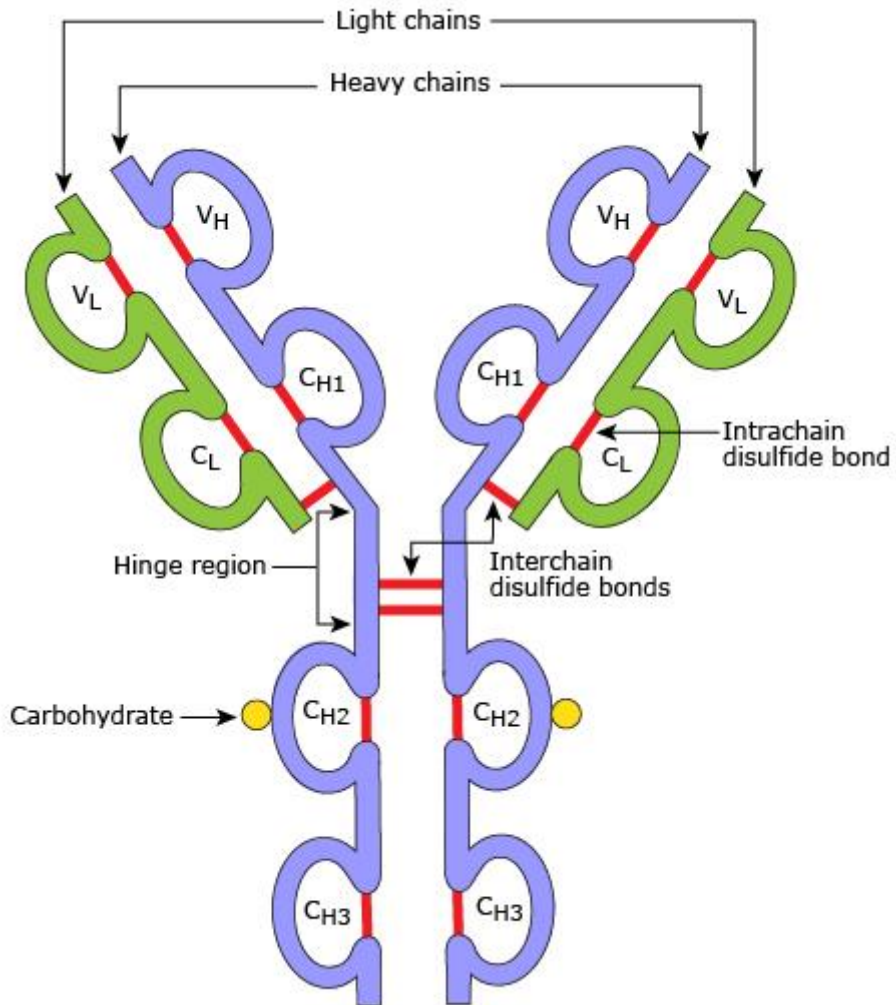
1.1. TARİHSEL ARKA PLAN

İmmün sistem tarafından antijenlere veya immünojenlere karşı oluşturulan epitopile özgül olarak reaksiyona giren moleküllere immünoglobulin denilir. 1972 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, Gerald M Edelman ve Rodney R Porter'a antikolların

kimyasal yapısıyla ilgili keşifleri nedeniyle verilmiştir [1,2]. "İmmünoglobulin" ve "antikor" terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılır.

1.2. İMMUNOGLOBULİN YAPISI

İmmünoglobulinler B hücre kökenli plazma hücreleri tarafından sentezlenirler.



Şekil-1: İmmünoglobulin yapısına bağlı bileşenler şöyle sınıflandırılır.

Ağır (H) zincir – Her zincirin amino (-NH₂) ucunda bir değişken (V) bölgesi ve karboksil ucunda bir sabit (C) bölgesinden oluşur. Ağır zincirin moleküler ağırlığı (MW) 55 kilodaltondur (kD). İzotipine göre 440 veya 550 amino asit içerir. Gama, alfa, mü, epsilon ve delta olmak üzere beş farklı ağır zincir mevcuttur.

Hafif (L) zincir – Hafif zincirlerin de ağır zincir gibi değişken ve sabit bir bölgesi vardır. Her hafif zincirin MW'si 23 kD'dir ve yaklaşık 220 amino asit içerir. Kappa veya lambda olmak üzere iki farklı hafif zincir vardır. Her bir immünoglobulin molekülü, iki kappa veya iki lambda zincirine sahiptir.

Disülfür bağları: Zincir içi ve zincirler arası olmak üzere iki çeşittir.

***Zincir içi** – Bu bağlar, immünoglobulin molekülünün "küresel" yapısını oluşturmasını sağlar.

***Zincirler arası** – Antikor moleküllerinin menteşe bölgesinde, ağır zincirleri birbirine bağlayan disülfid bağları bulunur. Ayrıca her bir ağır ve hafif zincir arasında en az bir disülfid bağı vardır [3].

Menteşe bölgesi – Menteşe bölgesi, prolin açısından zengindir. İmmünoglobulin molekülüne esneklik kazandıran bir bölgedir. Menteşe bölgesi Ig G, Ig A ve Ig D'de bulunur, ancak Ig M veya Ig E'de bulunmaz. Proteazların (papain veya pepsin gibi) hedefi menteşe bölgesidir. Proteazlar immünoglobulin moleküllerini parçalayarak fragmanlara ayırır [4].

Karbonhidrat parçaları – İmmünoglobulinler glikoproteinlerdir. Glikozilasyon, molekülün, reseptörler ve tamamlayıcı proteinlerle etkileşiminde önemli bir rol oynar [5].

Birleştirme zinciri– Birleştirme zinciri, Ig M'nin pentamer veya hekzamer oluşturmaları için veya Ig A'nın bir dimer oluşturmaları için disülfid köprüleri ile bağlayan 15 kD molekül ağırlığında olan küçük bir polipeptittir [6,7].

Polimerize immünoglobulin reseptörü (pIgR) veya salgı bileşeni (SC) – Epitel hücreleri tarafından üretilir. İki Ig A molekülünün birleştirici zincirle birleşmesi ile polimerize Ig A oluşur, bazolateral epitelyal yüzeylerde bulunan pIgR'ye bağlanır ve Ig A dimerinin epitel hücrelerinin apikal yüzeyine taşınmasına ve mukozal salgılanmasına izin verir. Mukozal lümene salınım için, Ig A molekülünün reseptörden ayrılmasını gerektirir [8,9].

Üç boyutlu yapı — İmmünoglobulin molekülleri iki boyutlu çizimlerde gösterilse de bunların üçüncül bir yapı halinde katlandıklarını ve bunun sonucunda küresel bölgelere dönüştüğünü hatırlamak önemlidir. Her hafif zincirin iki alanı vardır (VL ve CL) ve her ağır zincirin izotipe (VH ve CH1-CH3 veya CH1-CH4) [10,12] bağlı olarak dört veya beş alanı vardır.

1.3. İMMÜNOGLOBULİN PARÇALARI/BÖLGELERİ

Hiperdeğişken bölge/tamamlayıcılık belirleyici bölge — Ağır ve hafif zincirler bir değişken bölgeye ve bir sabit bölgeye sahiptir. Değişken bölge antijen özgüllüğünü belirlerken, sabit bölge Fc reseptörlerine ve tamamlayıcı bileşenlere bağlanmada önemlidir.

Fab fragmanı — Papain, molekül proksimalini menteşe bölgesindeki zincirler arası disülfid bağlarına ayırır ve her biri bir sülfid bağıyla birleştirilmiş bir hafif zince sahip iki ayrı Fab fragmanı oluşur. Bu iki fragman; VH bölgesini ve CH1

bölgesini içeren ağır zincirdir. Her bir Fab fragmanı, antijeni bağlayabilir ancak Fc reseptörünü bağlayamaz [13].

Fc fragmanı — İmmünoglobulin molekülünün papainle sindirildikten sonra kalan kısmına Fc fragmanı denir ve ağır zincirin geri kalanından oluşur. Bu bir dimerdir. Fc fragmanı, çeşitli efektör hücrelerin Fc reseptörlerine bağlanır.

1.4.İMMUNOGLOBULİNLERİN GÖREVLERİ

İmmünglobülinler, serumda bulunan proteinlerin %20-25'ini oluşturur. Çoğunlukla plazmada olmak üzere dokular ve hücreler arası sıvılarda da bulunur. İmmünoglobulinler fiziksel, kimyasal, biyolojik ve antijenik özelliklerine göre Ig G, Ig A, Ig M, Ig D ve Ig E olmak üzere 5 sınıfa ayrılır (Tablo 1)

Tablo 1: İmmünglobulinler ve Görevleri

IG A	IG D	IG E	IG G	IG M
Kanda düşük konsantrasyonda (%10-15), çoğunlukla mukozal yüzeylerde bulunur.	B lenfositleri üzerinde antijen reseptörü (BCR) olarak yerleşen ve serumda spontan olarak bulunan immünoglobulin sınıfıdır.	Kanda en düşük konsantrasyonda (%0.05) bulunan sınıfıdır.	En yüksek konsantrasyonda (%70-80) bulunan immünoglobulin sınıfıdır.	Kanda ikinci yüksek (%5-15) bulunan immünoglobulindir .
Monomer formu sadece kanda bulunur.	Monomer yapısındadır	Monomer yapısındadır	Monomer yapısındadır.	Monomer yapıdaki IgM B hücre antijen reseptörü olarak bulunur. Kanda ise pentamer yapısındadır
Dimerik formu mukozal yüzeylerde bulunur.		Vücut yüzeylerinde bulunan lenfoid dokulardaki plazma hücreleri tarafından	Plasentadan kolayca geçer.	Erken immün yanıtta önemli rol alır.

		üretir ve salgılanır.		
Tükürük, nazal, bronşial sekresyonların ve anne sütünün temel immünoglobulini dir.		Mast hücrelerine ve bazofillere bağlanabilme özelliğine sahiptir.	Antiviral, antibakteriyel, antitoksin özelliği gösterir.	Kompleman aktivasyonunda rol alır.
Patojenlerin vücuda girmesini engeller.		Diğer sınıfların yürüttüğü antimikrobiyal görevleri yürütemez.	En yoğun olarak sekonder immün yanıt sırasında üretilir.	
		Parazitik enfeksiyonlarda ve alerjik reaksiyonlarda görev alırlar.		

1.5.İMMÜNOGLOBULİNLERİN ÖLÇÜMÜ

Plazma protein elektroforezi albümin, alfa-1, alfa-2, beta ve gama bölgelerini verir. İmmünoglobulin moleküllerinin çoğu gama bölgesindedir. Gama bölgesinin genliği ve şekli, hipogamaglobulinemi (genliği azalmış geniş bir tepe noktası) veya bir monoklonal gammopatiyi gösterebilir.

Nefelometri; Ig G, Ig A, Ig M ve Ig D'yi ölçmek için altın standarttır. Ig E, immunoassay ile ölçülür. Normal aralıklar, hastanın yaşına ve farklı laboratuvarlara göre değişiklik gösterir.

1.6. İMMÜNOGLOBULİN E ÖLÇÜMÜ

Doğru Ig E seviyeleri, ticari laboratuvarlar tarafından rutin olarak gerçekleştirilen test türüyle elde edilebilir. Bu genellikle toplam serum Ig E'sini ölçmek için bir kağıt radyoimmünosorbent testi (PRIST) içerir. Bu testin algılama aralığı 0,5 ila 800 kIU/L'dir. 2,5 kIU/L'nin altındaki bir seviye yetersiz kabul edilir.

1.7. İMMÜNOGLOBULİN E 'NİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Patogenez ve tanıda toplam ve alerjene özgül Ig E düzeylerinin yeri, önde gelen alerjik bozukluklar arasında farklılık gösterir.

Astım — Astımı olan çocuklar ve yetişkinler, astımı olmayan bireylere göre daha yüksek Ig E seviyelerine sahip olma eğilimindedir, ancak iki grup arasında kesin bir ayrım yoktur [14]. Tersine, yüksek Ig E düzeyleri olan atopik olmayan hastalarda astım olma olasılığı, normal Ig E düzeyleri olanlara göre daha fazladır [15]. Bir çalışmada, toplam serum Ig E düzeyi 150 uluslararası birim (IU)/mL'den yüksek olan alerjik olmayan hastalarda astım olma riski beş kat daha yüksek olarak bulunmuştur [16]. Bununla birlikte, astım hastalarındaki, astımlı olmayanlara kıyasla total Ig E'deki artış genellikle atopi lehine yorumlanır [17].

Astımı olan alerjik hastalarda, anti-Ig E tedavisi (Omalizumab) semptomları iyileştirir, alevlenmeleri ve ilaç gereksinimlerini azaltır ve çoklu inflamatuvar belirteçleri azaltır, bu da alerjik astımda Ig E'nin rolünü gösterir.

Akciğer fonksiyonu Ig E ile ilişkilidir. Ig E seviyeleri astımın ciddiyeti ve atopi ile ilişkilidir. Düşük akciğer fonksiyonu olan astımlı hastalarında serum Ig E seviyeleri orantılı olarak daha yüksektir [18]. Spesifik aeroalerjenlere (örneğin; kedi) karşı daha düşük solunum semptomları olan hastalarda, alerjene spesifik Ig E seviyeleri, astım semptomları ve akciğer fonksiyonu ile iyi korelasyon gösterdiği gözlenilmiştir [19]. Astımı olan hastalarda, yüksek total Ig E seviyeleri, metakolin yüklemelerine verilen pozitif yanıtlarla ilişkilidir [20]. Çocuklarda hava yolu aşırı duyarlılığı, astımı olan çocuklar dışlandıktan sonra bile, toplam Ig E seviyeleri ile yakından ilişkilidir [21]. Bununla birlikte, çocuklarda hava yolu aşırı duyarlılığı toplam Ig E seviyelerinden çok, pozitif alerjen deri testi reaksiyonları ile daha yakından bağlantılıdır [22]. Sigara içmek, muhtemelen yaşlanmayla birlikte Ig E düzeylerinde beklenen düşüşlerin olmaması nedeniyle, doza bağlı şekilde artmış Ig E düzeyleri ile ilişkilidir [23].

Alerjik bronkopulmoneraspergilloz — Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), tanı ve tedavide doğrudan total Ig E değerlerinin kullanıldığı birkaç hastalıktan biridir. ABPA tipik olarak astımlı veya kistik fibrozlu hastalarda ortaya çıkar. Her yerde bulunan küf *Aspergillusfumigatus*, akciğerde lokalize immünolojik aracılı hasara neden olur. Teşhis özellikleri, artmış toplam Ig E'yi (astımlı hastalar için >417 kIU/L ve kistik fibrozlu hastalar için >1000 kIU/L) ve *A. fumigatus*'a karşı artan spesifik Ig E ve Ig G kanıtlarını içerir [24]. ABPA alevlenmeleri sırasında total Ig E seviyeleri yükselir ve tedavi ile düşer.

Alerjik rinit —Normal Ig E seviyesi alerjik riniti dışlamaz [25]. Bununla birlikte alerjik rinit spesifik Ig E yüksekliği ile ilişkilidir.

Atopik dermatit—Atopik dermatitli hastaların yüzde 80 ile 85'inde yükselmiş total Ig E seviyeleri gösterilebilir, ancak yüksek Ig E seviyeleri ile hastalık patogenezi

arasındaki kesin ilişki belirsizdir [26]. Bazı bireyler aşırı derecede yüksek toplam Ig E seviyelerine sahiptir. Çok yüksek Ig E'ye (>10.000 kIU/L gibi) sahip çocuklar, daha düşük yükselmelere (1000 ila 4000 kIU/L gibi) sahip çocuklara kıyasla şiddetli atopik dermatit, gıda ve inhale alerjenlere karşı hassasiyet ve anafilaksi için daha fazla risk altındadır [27].

Gıda alerjisi —Besin alerjisi tanısını koymak için total Ig E düzeyleri kullanılmamalıdır [28]. Gıda alerjisi için altın standart test, söz konusu gıdaya yönelik çift kör, plasebo kontrollü oral testtir. Bununla birlikte, bu ciddi alerjik reaksiyonları potansiyel olarak indükleyebileceğinden, bunun yerine genellikle deri testi ve in vitro gıdaya özgü Ig E testi gibi alternatifler gerçekleştirilir. Bu testlerden elde edilen bilgiler, hastanın klinik öyküsü bağlamında yorumlanmalıdır, çünkü hastalar gıdaya özgü Ig E'ye sahip olabilir ve o gıdanın yenilmesine tepki vermeyebilir. Test sonuçlarının hastanın ön test olasılığı bağlamında yorumlanması genellikle uzmanlık gerektirir.

Böcek alerjisi — Soka bir böceğe (yani arı, yaban arısı, ateş karıncası) karşı sistemik alerjik reaksiyon yaşayan hastalar böcek alerjisi açısından değerlendirilmelidir [29]. Böcek alerjisini teşhis etmek için tercih edilen yöntem genellikle deri testidir. İlk test negatifse, böceğe özgü Ig E için in vitro test yapılabilir veya cilt testi tekrarlanabilir [30]. Total Ig E'nin ölçülmesinin böcek alerjisinin tanısında hiçbir rolü yoktur. Doğrulanmış böcek alerjisi olan hastalara, sonraki sokmalarda reaksiyon riskini azaltmada oldukça etkili olan zehir immünoterapisi önerilmelidir.

İlaç alerjisi — Geçmişinde ani bir aşırı duyarlılık alerjik reaksiyonunu düşündüren hastalarda, söz konusu ilacın çözeltilerine cilt testi tanıyı doğrulamak için yardımcı olabilir [31]. Penisilin, onaylanmış testi olan tek ilaçtır, ancak diğer ilaçlarla

birlikte de deri testi yapılmaktadır. İlaça özgül Ig E için in vitro testler genellikle yararlı **değildir**, çünkü hassasiyeti deri testinden daha düşüktür [32]. İlaç alerjisinin değerlendirilmesinde total serum Ig E değeri yoktur.

Kronik ürtiker — Kronik idiyopatik ürtiker, herhangi bir tanımlanabilir neden olmaksızın altı haftadan uzun süren kabartılar ve/veya anjiyoödem olarak tanımlanır. Bu hastaların yaklaşık yüzde 40'ı, Ig E'ye veya yüksek afiniteli reseptörü Fc-epsilon-RI'ye karşı Ig G otoantikorları üretir. Ig E seviyeleri bu hastalıkla ilişkili **olmamasına rağmen, anti-IgE** tedavisinin kullanılmasının, standart tedavilere rağmen semptomatik kalan hastalarda belirtileri ve semptomları (kaşıntı şiddeti gibi) azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [33,34].

1.8. SELEKTİF İMMÜNOGLOBULİN E EKSİKLİĞİ

Selektif immünoglobulin E eksikliği, Ig G, Ig M ve Ig A seviyeleri normal olan bir hastada Ig E seviyelerinde önemli bir düşüş ($<2,5$ uluslararası ünite/mL) olarak tanımlanır. Bu, mutlaka bir klinik bozuklukla eş tutulmayan bir laboratuvar bulgusudur ve Selektif Ig E eksikliği, birincil immün yetmezlik hastalıkları için uluslararası sınıflandırma sistemlerine henüz dahil edilmemiştir [35].

Ig E eksikliği, belirli enfeksiyonlara, sinopulmoner hastalığa, alerjik olmayan hava yolu hastalığına, immün yetmezliğe, otoimmüniteye ve maligniteye karşı artan duyarlılık ile ilişkili olabilir.

Enfeksiyonlar—İnsanlarda viral ve paraziter enfeksiyonlara karşı Ig E antikorlarının koruyucu bir rol oynadığına dair bazı çalışmalar vardır [36,37,38]. Buna rağmen, bağışıklık sisteminin fazla çalışmasından dolayı, düşük Ig E seviyeleri, insanları ciddi paraziter enfeksiyonlara yatkın hale getirmez [39]. Ig E, bakterilerin opsonizasyonuna katılmaz, ancak başka yollarla bakteriyel enfeksiyonlara karşı

mukozal savunmada rol oynayabilir. Ig E, mukozal bir immünoglobulindir. İki çalışmada Ig E eksikliği ile artmış sinopulmoner enfeksiyonlar arasında potansiyel bir ilişki kaydedilmiştir.

Selektif Ig E eksikliği olan hastalar, hastalar tarafından alerjik olduğu varsayılan sinopulmoner semptomların devam etmesi nedeniyle alerji/immünoloji kliniğine başvurmuş, ancak alerjenlere karşı sensitizasyon bulunamamıştır [36]. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* dahil yaygın bakterilerle enfeksiyon prevalansında artış olduğu gözlenilmiştir. Selektif Ig E eksikliği olan 130 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer bir ilişki bulunmuştur [40].

Çocuklarda, Ig E antikorlarının yetişkinlik boyunca devam eden Lyme hastalığına (*Borrelia burgdorferi* enfeksiyonu) karşı bir miktar koruma sağladığı gösterilmiştir [41]. *Helicobacter pylori* ile gastrik enfeksiyon prevalansının, Selektif Ig E eksikliği olan dispeptik hastalarda, normal Ig E seviyelerine sahip dispeptik hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir [38].

Sinopulmoner hastalık — Selektif Ig E eksikliği olan hastalarda rinit, rinosinüzit ve/veya bronşit insidansının daha yüksek olduğunu belgeleyen birkaç çalışma mevcuttur [36,37,42,43]. Ancak, bazı çalışmalar bu ilişkiyi bulamamıştır [44].

Selektif Ig E eksikliği olan 226 hastayı içeren geniş vaka-kontrol çalışmasında, kontrol kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem çocuklarda hem de erişkinlerde kronik rinosinüzit ve orta kulak iltihabı prevalansı anlamlı olarak daha yüksekti [37]. Aynı çalışmada, *H. pylori* ile gastrik enfeksiyon prevalansı, Selektif Ig E eksikliği (<2 kIU/mL) olan dispeptik hastalarda, normal Ig E seviyeleri olan dispeptik hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti [38].

Alerjik olmayan hava yolu hastalığı — Selektif Ig E eksikliği (<2.5 kIU/mL) olan hastalarda, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrollere kıyasla daha yüksek alerjik olmayan reaktif hava yolu hastalığı prevalansı bildirmişlerdir [36,37].

Ig E (çapraz bağlanan antijenlerin yokluğunda) mast hücrelerini yalnızca spesifik antijenlere yanıt vermeye hazırlamak yerine, hayatta kalmayı, reseptör ekspresyonunu ve mast hücrelerinin aracı salımını teşvik edebilir ve Th1 ve Th2 proses yanıtları arasında sağlıklı bir dengeyi teşvik edebilir [46-50].

İmmün yetmezlikler — Düşük serum Ig E seviyeleri, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), Ig G alt sınıf eksiklikleri, Selektif Ig A eksikliği, ataksi-telanjektazi ve agammaglobulinemi dahil olmak üzere birçok immün yetmezlik hastalığı eşlik edebilir [36,51,52].

Otoimmün hastalık — Belirli immünoglobulin eksiklikleri olan kişilerde, özellikle Ig A eksikliği olan kişilerde, otoimmün hastalık prevalansında artış olduğu kanıtlanmıştır. En büyük iki çalışma Selektif Ig E eksikliği olan hastalarda otoimmün hastalık prevalansında artış olduğunu bulmuştur [36,37]. Selektif Ig E eksikliği ve otoimmünite arasında benzer ilişkiyi belgeleyen birkaç çalışma daha mevcuttur [38,40]. Bu bulguyu açıklayabilecek bir dizi potansiyel mekanizma vardır, Ig E ağırlıklı olarak mukozal bir immünoglobulin olduğundan, Ig A'nın işlevine benzer şekilde, mukozal antijenlerin sistemik absorpsiyonunu önleyerek otoimmünizasyona karşı koruma sağlayabilir [53].

Mukozal bariyerde kusurlu antijen dışlanması, eksojen antijenlerin aşağıdaki yollarla otoimmün tepkileri indüklemesine izin verebilir:

- Moleküler taklit yoluyla otoreaktif lenfositlerin uyarılması [54]
- Bağışıklık kompleksi oluşumunu teşvik etmek [55]

- Lenfositlerin süper antijen kaynaklı poliklonal aktivasyonu [56]
- İdiyotipik ağın bozulmasına neden olmak [57]
- Majör histokompatibilite kompleksi sınıf II antijenlerinin anormal indüksiyonu [58]

Ig E, mast hücre sağ kalımını, reseptör ekspresyonunu ve mediatör salınımını teşvik ediyorsa, immün yanıtları da kolaylaştırabilir [46]. Ig E eksikliğinin mast hücre sağ kalımını ve işlevini olumsuz etkileyerek otoimmüniteye yatkınlık oluşturmaya mümkündür. Bir fare modelinde, mast hücrelerinin, düzenleyici T hücresi (Treg) ile indüklenen allogreft toleransında temel araçlar olduğu gösterilmiştir [59].

Alternatif hipotezler şunları içerir:

- Yaygın genetik faktörler hem Ig E eksikliğine hem de otoimmün hastalığa yatkınlık yaratır.
- Düşük Ig E seviyeleri, yalnızca Th1 ve Th2 lenfosit aktivitesi arasındaki dengesizliği yansıtır ve bu da Th1 aracılı otoimmün hastalıkların gelişimini destekler [59].

Antitümör aktivite — Ig E'nin in vitro [60,61] ve deneysel farelerde [61-65] antitümör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Ig E'nin farelerde tümör immün gözetiminde aktif bir rol oynadığı [66] ve cyp27bl ekspresyonunu artırarak insan kolon kanseri hücre apoptozunu in vitro indüklediği gösterilmiştir [67].

Büyük bir anket kohort çalışması, Selektif Ig E eksikliği olan kişilerde, normal Ig E seviyelerine sahip olanlarla karşılaştırıldığında, önceki malignite insidansının daha yüksek olduğunu bulmuştur [68]. Benzer bir gözlem, Ig E eksikliği olan ve olmayan COVID'li hastalarda yapılmıştır [69]. Aynı araştırmacılar, normal, yüksek

veya çok yüksek (≥ 1000 kIU/mL) Ig E seviyelerine sahip hastalarla eşleştirilen ve medyan bir süre için prospektif olarak izlenen Ig E eksikliği olan (birinde CVID bulunan) 42 hasta üzerinde boylamsal bir kohort çalışması gerçekleştirmiştir [70]. Ig E eksikliği olan grupta yeni teşhis edilen malignite oranı, Ig E eksikliği olmayan hastalara kıyasla (diğer tüm gruplar bir arada) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (yüzde 17,6'ya karşı yüzde 3,8).

Bu veriler, olası artan malignite riski ile Ig E eksikliği arasında ilişkiyi anlamak için yeterli olmasa bile Ig E'nin insanlarda antitümör aktivitesi olduğu, Ig E'nin malign doku tarafından tutulduğu veya düşük Ig E'nin bir immünepifenomen olduğunu düşündürmektedir.

Selektif Ig E eksikliğinin klinik yanıtı için daha uzun gözlem dönemlerini içeren daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından verilen 23.02.2022 tarih ve 202202168 başvuru numarası etik onayı doğrultusunda; Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamalar ve denek araştırma etik kuralları ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirildi. Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlandı.

2013-2023 yılları arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesine başvuran 18 yaşından küçük Ig E seviyesi 10 kIU/L altı olan çocuklar yaş, cinsiyet, atopi, alerji, sık enfeksiyon, hastaneye başvuru nedenleri, özgeçmişlerinde hastaneye başvuru

zamanına kadar geçirdikleri enfeksiyonlar, alerji ve diğerk hastalıklar, kullandıkları tedaviler, tanı sonrası hastalığın seyri ve kullanılan tedaviler ve oluşan komorbid hastalıklar değerkendirildi.

Hastaların muayene kayıtlarına ve tetkik sonuçlarına Yeditepe Üniversitesi Hastanesi işletim sisteminden ulaşıldı. Hastaların ismi, soy ismi ve protokol numarası gibi kişisel bilgileri çalışma formuna kaydedilmiş fakat sadece demografik veri elde etmek için kullanılmıştır. Hastaların kişisel bilgileri korundu.

Bu çalışmaya katılan hastaların kan tetkikleri Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi biyokimya bölümünde çalışıldı. Ig G, Ig M, Ig A tetkikleri Siemens BNproSpec cihazı ile nefelometrik yöntem kullanıldı. Cobas e 601 cihazı ile elektrokemilüminesans immünolojik testi kullanılarak Ig E testi çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların immünoglobulin değerkleri Türk çocukları için yaşa göre standardize edilmiş olan tablo kullanılarak değerkendirildi (Tablo 2).

Tablo 2: Sağlıklı Türk çocuklarında serum Iglerinin normal değerleri (71)

Yaşa göre sağlıklı çocukların serum immünoglobulin düzeyleri						
	IgG (mg/dl)		IgA (mg/dl)		IgM (mg/dl)	
Yaş	Ort $\pm$ SD	Min-max	Ort $\pm$ SD	Min-max	Ort $\pm$ SD	Min-max
0-30 gün	884.2 $\pm$ 230.4	492-1190	5.7 $\pm$ 0.2	5.0-5.8	18.5 $\pm$ 3.5	17.3-29.6
1-5 ay	473.8 $\pm$ 193.1	270-792	20.2 $\pm$ 19.7	5.8-58.0	57.3 $\pm$ 37.4	18.4-145.0
6-8 ay	581.9 $\pm$ 207.9	268-898	23.2 $\pm$ 25.2	5.8-85.8	68.7 $\pm$ 38.9	26.4-146.0
9-12 ay	692.7 $\pm$ 181.1	421-1100	52.9 $\pm$ 36.7	18.4-154.0	86.1 $\pm$ 40.3	23.5-180.0
13-24 ay	774.4 $\pm$ 199.7	365-1200	44.1 $\pm$ 18.3	11.5-94.3	98.3 $\pm$ 40.3	25.6-201.0
25-36 ay	822.3 $\pm$ 208.4	430-1290	53.5 $\pm$ 26.8	23.0-130.0	92.5 $\pm$ 33.9	36.0-199.0
37-48 ay	879.9 $\pm$ 157.2	539-1200	68.8 $\pm$ 22.2	40.7-115.0	86.1 $\pm$ 35.3	26.1-188.0
49-72 ay	986.2 $\pm$ 209.6	528-1490	91.9 $\pm$ 37.4	23.0-205.1	105.8 $\pm$ 40.8	33.3-207.0
7-8 yıl	1040.7 $\pm$ 203.2	527-1590	108.4 $\pm$ 42.3	36.1-268.0	97.6 $\pm$ 42.9	30.5-220.0
9-10 yıl	1062.8 $\pm$ 238.8	646-1620	116.7 $\pm$ 45.9	54.0-268.0	93.9 $\pm$ 49.3	33.7-257.0
11-12 yıl	1051.7 $\pm$ 228.9	579-1610	115.8 $\pm$ 43.0	27.0-198.0	102.4 $\pm$ 38.8	30.0-187.0
13-14 yıl	1087.8 $\pm$ 236.0	741-1650	130.5 $\pm$ 47.4	52.4-225.0	120.9 $\pm$ 43.8	44.0-206.0
15-16 yıl	981.1 $\pm$ 207.7	666-1370	109.8 $\pm$ 29.4	48.0-158.0	99.7 $\pm$ 49.7	33.0-205.0
16+ yıl	1224.9 $\pm$ 280.2	830-1820	121.3 $\pm$ 55.5	46.5-221.0	130.9 $\pm$ 44.5	75.0-198.5

3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS paket programı 22.0 versionu kullanıldı.

Araştırmada verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde ile sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standard sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde olarak sunuldu.

İki grup arasındaki nonparametrik veri analizi, kantitatif ve kalitatif verilerde MannWhitney U ve Fisher'in exact testi ile, parametrik veri analizi unpaired-t test, kategorik veri analizi ki-kare veya Fisher exact testi ile yapıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Ig E'si 10'un altında toplam 398 hasta saptandı. Dosya taramaları sırasında eksik verileri olan 253 hasta çalışmadan çıkarıldı.Geriye kalan 135 hastanın 70'i (%51,9) kız,65'i(%48,1)erkekti(Şekil-2). Hastaların başvuru anındaki yaşları en küçük 1 ay, en büyük hasta 190 aydı.

Hastaların demografik verileri tabloda özetlenmiştir (Tablo 3).

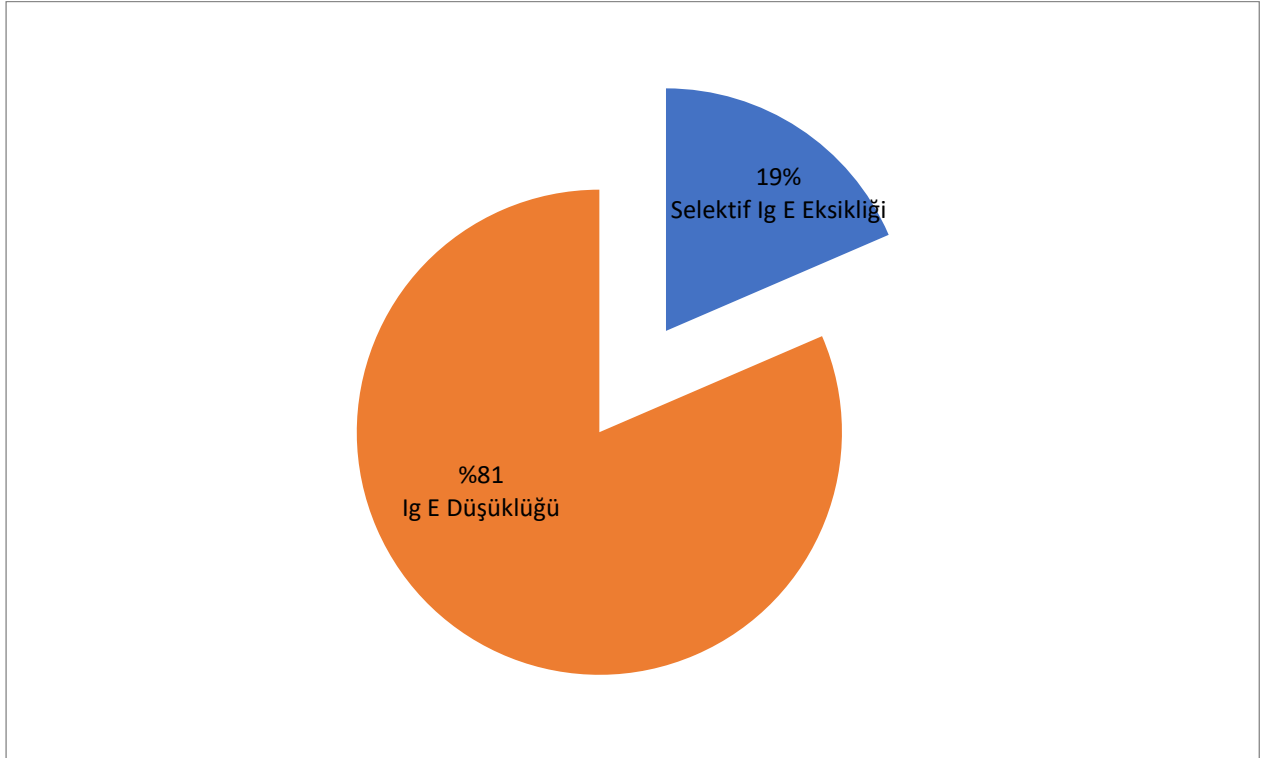


Tablo 3: Ig E eksikliği ve düşüklüğü olan hastaların demografik özellikleri

	DEMOGRAFİK VERİLER	
	Selektif Ig E Eksikliği	Ig E Düşüklüğü
Yaş (ay)	36,6 (2±190)	39,6 (1±172)
CİNSİYET		
Kız	10 (%40)	60 (%54,5)
Erkek	15(%60)	50(%45,5)
Şikayet		
Yok	3 (%12)	10(%14,5)
Var	22(%88)	100(%85,5)
ŞİKAYETLER		
Öksürük	7(%31,8)	43(%43)
Burun tıkanıklığı	3(%13,7)	16(%16)
Sık hastalık	7 (%31,8)	23(%23)
İshal	1(%4,5)	5(%5)
Egzema	3(%13,7)	7(%7)
Kulak ağrısı	1(%4,5)	6(%6)
Şikayet süresi (gün)	3,4(1±30)	5,1(1±120)
Tedavi		
Yok	14(%56)	35(%31,9)
Var	11(%44)	75(%68,1)
Antibiyotik profilaksi	9 (%81,8)	37(%49,3)
Montelukast	4(%36,3)	35(%46,7)

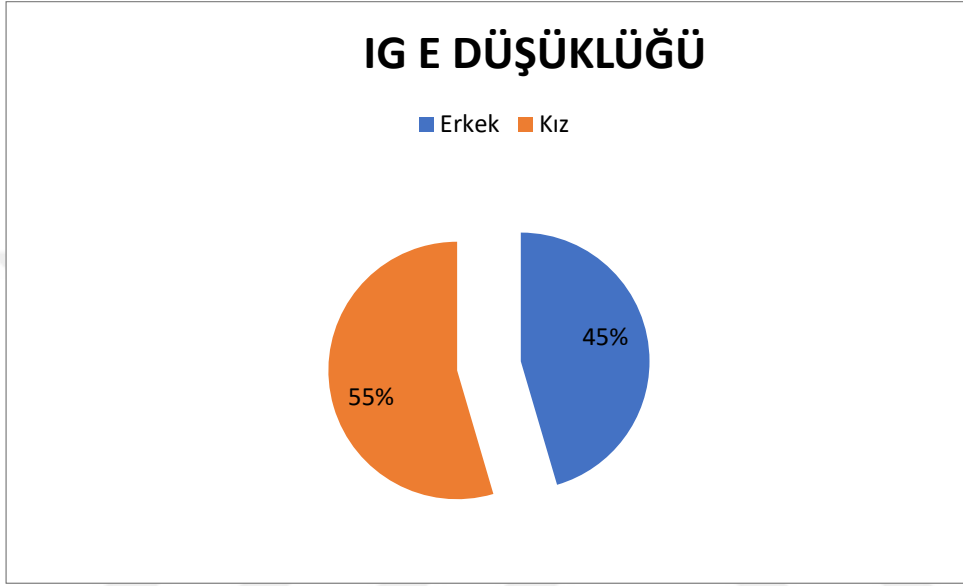
Nazal steroid	5(%45,4)	48(%64)
İnhaler kortikosteroid	6(%54,5)	36(%48)
Montelukast ve nazal steroid	1(%9)	21(%28)
Kemoterapi	0	3(%4)
KİT	0	3(%4)

Ig E düzeyi 2 kIU/L'nin altında olup diğer immünoglobulinleri (Ig A, Ig M, Ig G) normal olan hastalar Selektif Ig E düşüklüğü, Ig E düzeyleri 10 kIU/L'nin altında olanlar Ig E düşüklüğü olarak adlandırıldı. Çalışmaya katılan 110 hasta (%81,5) Ig E düşüklüğü tanımına uyuyordu. 43 hastanın (%19) Ig E düzeyi 2'nin altında idi. 43 hastadan 25 (%18,5) hastada ise Selektif Ig E eksikliği düşünüldü (Şekil 2).



Şekil 2: Ig E düzeyine göre hastaların dağılımı

Selektif Ig E eksikliği olan hastaların 15'i erkek (%60), 10'u kız (%40) hasta idi. Ig E düşüklüğü olanlarda ise 50'si erkek (%45,4), 60 kız (%54,6) idi (Şekil 3-4).



Şekil 3: Ig E düşüklüğü olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı



Şekil 4: Ig E eksikliği olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

4.1. İMMUNOGLOBULİN DÜZEYLERİ

Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü olan tüm hasta gruplarının tanıları arasındaki immünoglobulin düzeyleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 4-5).

Tablo 4: Selektif Ig E Eksikliği olan hastaların Ig düzeyleri

Selektif Ig E Eksikliği	Ortalama (Max-Min)	Standart sapma
Ig G	641,48 (182-1350)	361,785
Ig M	91,308 (29-358)	61,179
Ig A	67,764 (9-253)	72,869
Ig E	1,2416 (0,05-1,98)	0,53

Selektif Ig E eksikliği tanımına uymayan 17 hastada ikinci en sık görülen immünoglobulin düşüklüğü Ig G (8 hastada) idi.

TABLO 5: Ig E Düşüklüğü Olan Hastaların Ig Düzeyleri

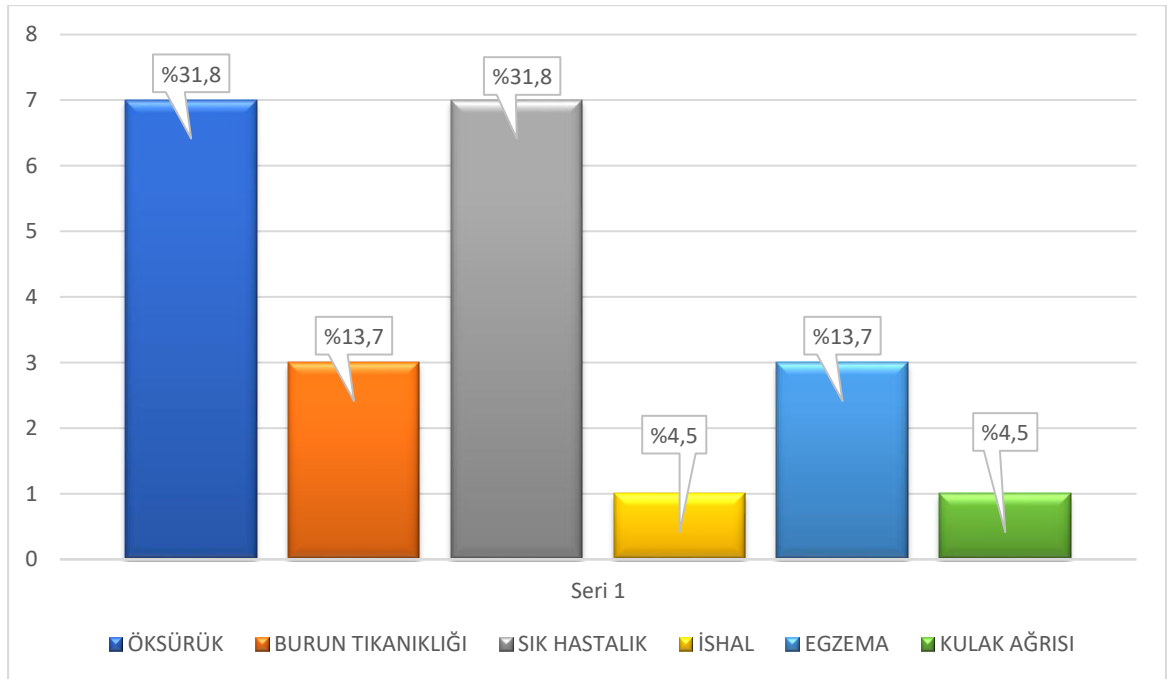
Ig E Düşüklüğü	Ortalama (Max-Min)	STANDART SAPMA
Ig G	706,64(89-1470)	306,370
Ig M	113,97(32-681)	90,96
Ig A	78,34(8-438)	68,99
Ig E	6,04(2,02-9,9)	2,45

4.2. BAŞVURU ŞİKAYETLERİ

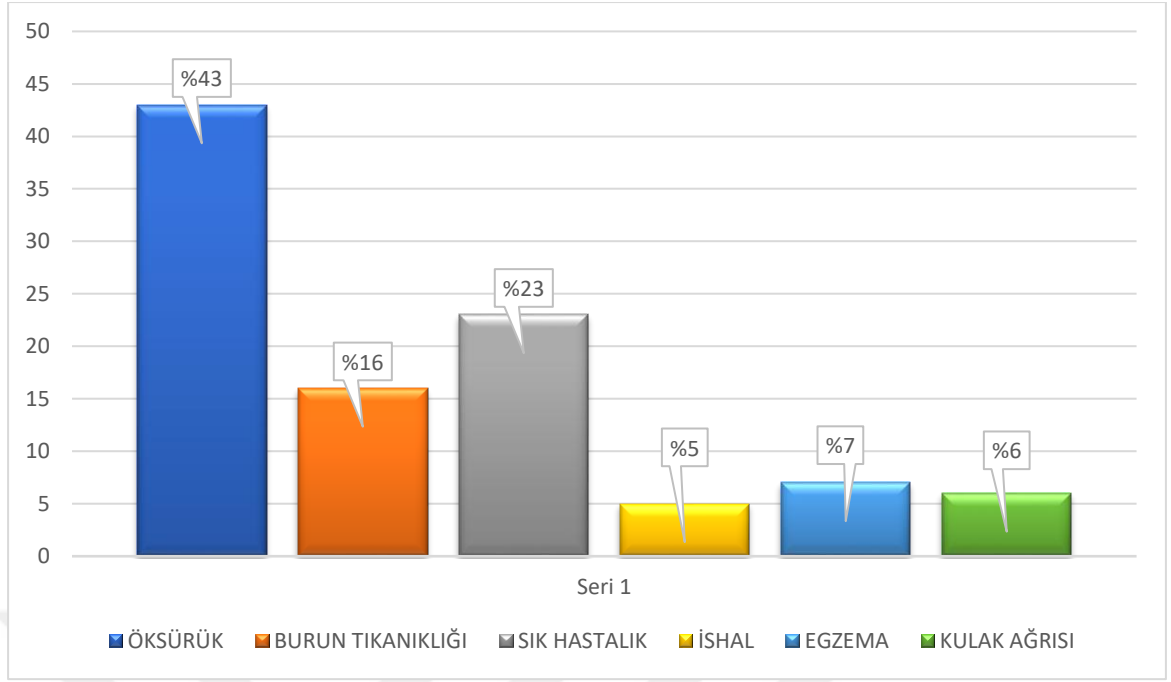
Hastaların sistemde kayıtlı olan başvuru anındaki fizik muayene bulguları ile değerlendirildiğinde hastaların başvuru şikayetleri öksürük, burun tıkanıklığı, sık hastalık geçirme, egzema, ishal, kulak ağrısı olarak gruplandırıldı. Gruplandırma sırasında birden fazla şikayeti olanlar ayrı olarak gruplandırmadı, baskın olan şikayete kaydedildi.

Selektif Ig E eksikliği olan hastaların başvuru anında 7'sinde (%31,8) öksürük, 7'sinde (%31,8) sık hastalık, 3'ünde (%13,7) burun tıkanıklığı, 3'ünde (%13,7) egzema, 1'inde (%4,5) ishal ve 1'inde (%4,5) kulak ağrısı olduğu belirlendi.

Ig E düşüklüğü olan hastaların ise başvuru anında 43'ünde (%43) öksürük, 23'ünde (%23) sık hastalık, 16'sında (%16) burun tıkanıklığı, 7'sinde (%7) egzema, 6'sında (%6) kulak ağrısı ve 5'inde (%5) ishal olduğu belirlendi. Tüm grupların başvuru şikayetleri grafiklerle özetlenmiştir (Şekil 5-6).



ŞEKİL 5: Selektif Ig E eksikliği olan hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı



ŞEKİL 6: Ig E düşüklüğü olan hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı

4.3. BAŞVURU SIRASINDA EŞLİK EDEN DİĞER HASTALIKLAR

Selektif Ig E eksikliği olan hastaların tanı sırasında %68 inde hiçbir hastalığı yokken, tanı sırasında 5'inde(%20) alerjik rinit, 2'sinde(%8) astım, 1'inde (%4) ise alerjik rinit ve astım tanısı mevcuttu (Tablo 5).

Ig E düşüklüğü olan hastaların tanı sırasında %55'inde hiçbir hastalık yoktu, tanı sırasında 29'unda(%26,4) alerjik rinit, 10'unda (%9) astım, 8'inde (%7,2) alerjik rinit ve astım, 2'sinde (%1,8) immün yetmezlik tanısı mevcuttu (Tablo 6).

TABLO 6: Selektif Ig E eksikliği ve Ig E Düşüklüğü olan hastaların başvuru sırasında eşik eden diğer hastalıkları

HASTALIKLAR	Selektif Ig E Eksikliği n(%)	Ig E Düşüklüğü n (%)
Alerjik rinit	5(%20)	29(%26,4)
Astım	2(%8)	10(%9,1)
Alerjik rinit ve astım	1(%4)	8(%7,2)
İmmun yetmezlik	0	2(%1,8)
Hastalığı olmayan	17(%68)	61(%55,5)
Hasta sayısı (Toplam)	25	110

4.4. TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ

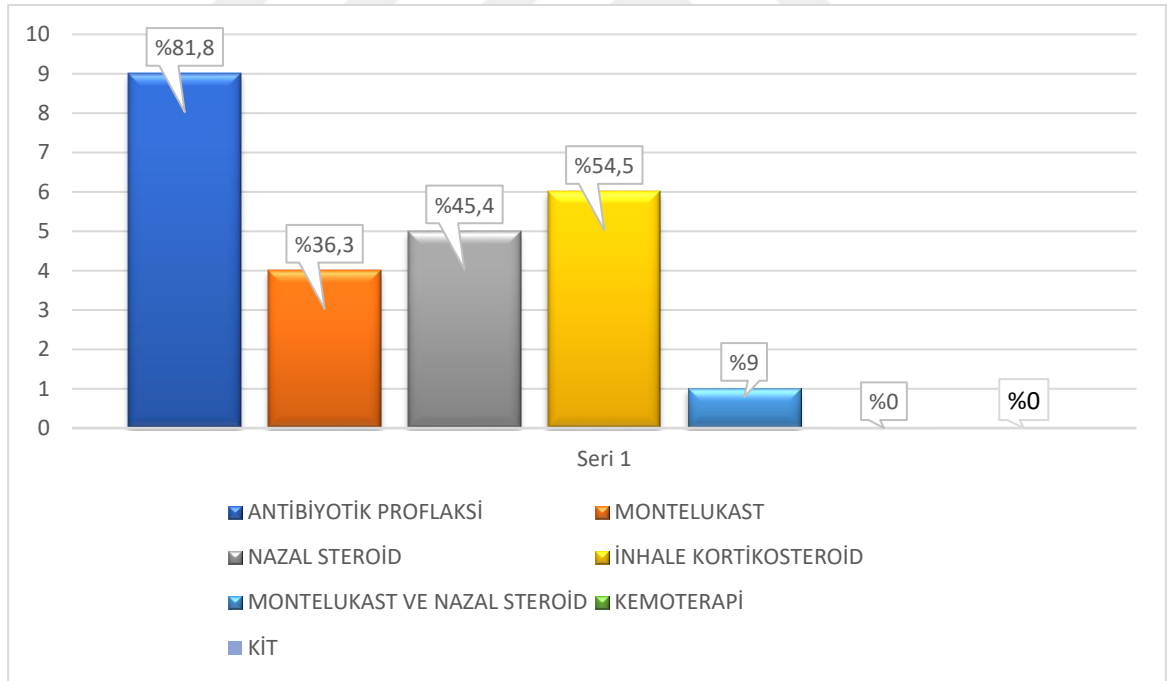
Selektif Ig E eksikliği olan hastaların %56 si tedavi almamış iken Ig E düşüklüğü olan hastaların %31,8'i hiçbir tedaviye ihtiyacı yoktu. Tedavi alan hastaların birçoğunun birden fazla tedavi aldığı görüldü. Verilen tedavilerde en son seçenek olarak antibiyotik profilaksisine alındığı öncelikle semptomatik tedavilerin denendiği gözlemlendi.

Tedavi alan Selektif Ig E eksikliği olan hastaların 9'u (%81,8) antibiyotik profilaksisi, 6'sı (%54,5) inhalekortikosteroid, 5'i (%45,4) nazal steroid, 4'ü (%36,3) montelukast, 1'i (%9) montelukast ve nazal kortikosteroid kombinasyon tedavisi aldı.

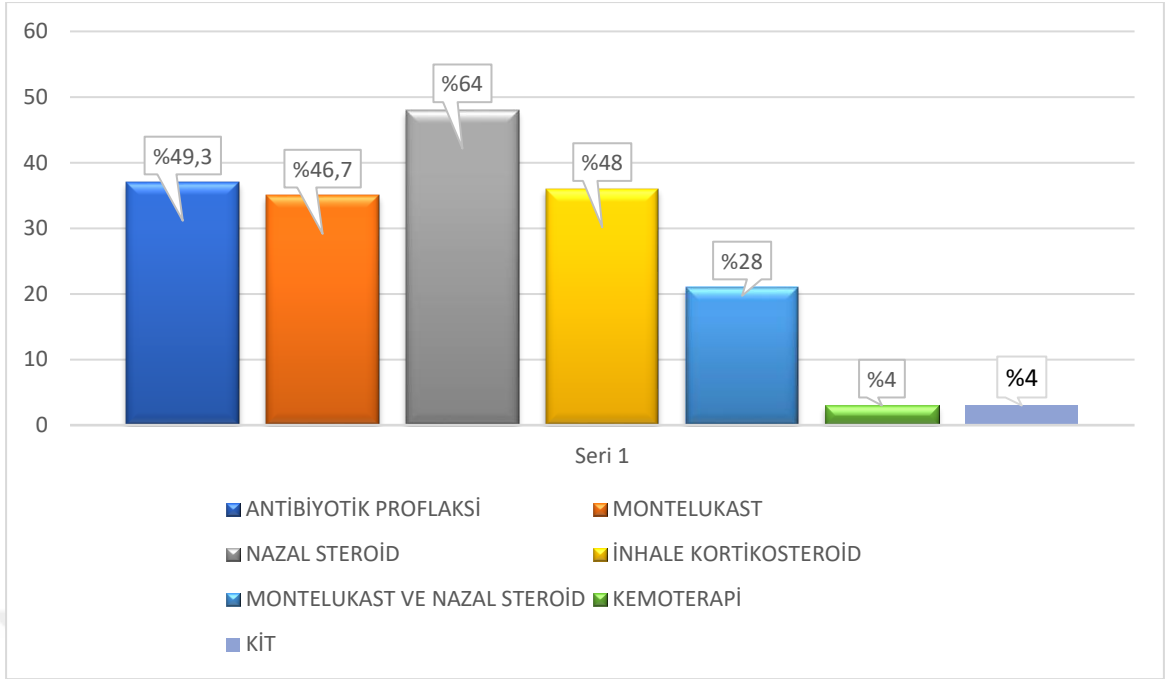
Selektif Ig E eksikliği olan 4 hastada da adenoidektomi operasyonu yapıldığı gözlemlendi. Hem antibiyotik profilaksisi alıp hem adenoidektomi olan 1 hasta vardı.

Tedavi alan Ig E düşüklüğü olan hastaların ise 48'i (%64) nazal steroid, 37'si (%49,3) antibiyotik profilaksisi, 36'sı (%48) inhale kortikosteroid, 35'i (%46,7) montelukast, 21'i (%28) montelukast ve nazal kortikosteroid kombinasyonu, 3'ü (%4) kemoterapi ve 3'ü de (%4) allojenik kök hücre nakli tedavisi aldı.

Selektif Ig E düşüklüğü ve Ig E düşüklüğü olan hastaların aldığı tedaviler grafiklerle özetlenmiştir. (Şekil 7-8)



ŞEKİL 7: Selektif Ig E Eksikliği olan hastaların aldığı tedaviler



ŞEKİL 8: Ig E düşüklüğü olan hastaların aldığı tedaviler

4.5.MALİGNİTE VE NÖROLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

135 hastadan Selektif Ig E eksikliği tanısı alan 25 hastanın takiplerinde 1 hastada beyin tümörü (glial tümör) gelişmişti. Ig E düşüklüğü olan hastalardan 3'üne; Beta talasemi, Fanconi anemisi ve myelodisplastik sendrom tanısı konulup kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmıştı. 3 hastaya nöroblastom, Langerhans hücreli histiyositoz ve akut lenfoblastik lenfoma tanısı konulup sadece kemoterapi yapılmıştı.

Selektif Ig E eksikliği tanısı alan 25 hastanın takiplerinde 1 hastada beyin tümörü (glial tümör) gelişmiştir, 2 hasta ilerleyen vakitlerde nöbet geçirme şikayeti ile hastanemize başvurmuştu. Bir hastanın nöbeti febrildi, iki hastaya da takiplerinde fenobarbital başlanmıştı.

4.6. SELEKTİF IG E EKSİKLİĞİ VE IG E DÜŞÜKLÜĞÜNÜN BİRBİRİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar; Selektif Ig E eksikliği (Grup 1, n:25) ve Ig E düşüklüğü (Grup 2, n: 110) olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve immünoglobulin düzeylerine göre karşılaştırıldı. Ig E düzeyleri dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7: Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü gruplarının yaş, cinsiyet ve immünoglobulin düzeylerine göre karşılaştırılması

	Yaş (ay)	Erkek	Kız	Ig E (kIU/L)	IgG (kIU/L)	IgM (kIU/L)
Selektif Ig E eksikliği	36,6 (2±190)	10	15	1,2416 (0,05±1,98)	641,48 (182±1350)	91,308 (29±358)
Ig E düşüklüğü	39,6 (1±172)	60	50	6,04(2,02±9,9)	706,64(89±1470)	113,97(32±681)
p değeri	0,258	0,191	0,191	0,0001<	0,286	0,085

Hastaların sistemde kayıtlı başvuru şikâyetleri gruplandırıldı ve her iki grup karşılaştırıldığında şikâyetler arasında anlamlı fark bulunamadı. Tabloda özetlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü gruplarının başvuru şikâyetleri

ŞİKAYET	Selektif Ig E Eksikliği n (%)	Ig E Düşüklüğü n (%)	p değeri
Öksürük	7(%31,8)	43(%43)	0,302
Burun Tıkanıklığı	3(%13,7)	16(%16)	0,742
Sık Hastalık	7 (%31,8)	23(%23)	0,443
İshal	1(%4,5)	5(%5)	0,333
Egzema	3(%13,7)	7(%7)	0,889
Kulak Ağrısı	1(%4,5)	6(%6)	0,768

Hastaların sistemde kayıtlı tedavi ihtiyaçları yönünden değerlendirildiğinde ise; Ig E düşüklüğü olan grupta Selektif Ig E eksikliği olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Alınan tedaviler yönünden bakıldığında sadece nazal steroid kullanımının Selektif Ig E düşüklüğü olan grupta anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (p:0,02). Sonuçlar tabloda özetlendi (Tablo 9)

Tablo 9: Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü gruplarının tedavi ihtiyaçları

	Selektif Ig E Eksikliği n(%)	Ig E Düşüklüğün(%)	p değeri
Antibiyotik profilaksi	9 (%81,8)	37(%49,3)	0,845823
Montelukast	4(%36,3)	35(%46,7)	0,11108
Nazal steroid	5(%45,4)	48(%64)	0,025018
İnhale kortikosteroid	6(%54,5)	36(%48)	0,381956
Montelukast ve nazal steroid	1(%9)	21(%28)	0,066163

5.TARTIŞMA

Çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümü hekimlerine en sık başvuru şikayeti enfeksiyonlardır, tekrarlayıcı enfeksiyonlar hekim içinde ayırıcı tanı açısından zorlayıcı bir nedendir (72). Tekrarlayan enfeksiyonlar sebebiyle değerlendirilen çocuklarda düşünülmesi gereken nedenler atopik hastalıklar, anatomik bozukluklar ve immün yetmezliklerdir (73). Eğer hekim şüphe ederse altta yatan bağışıklık yetmezliğinin tanısı erken konulup tedavisine başlanır (74).

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğimize 2013-2023 tarihleri arasında başvuran hastalar geriye dönük olarak incelendi. Ig E seviyesi 10 kIU/L altında olan hastaların dosyalarını ve laboratuvar sonuçlarını, aldığı tedavileri inceledik. Taranan hastalardan 135 hastanın diğer tüm immünoglobulin tetkikleri istenmişti bu yüzden çalışmamıza sadece bu hastalar kabul edildi. Ig E değeri 2 kIU/L altında olup diğer immünoglobulinleri yaşına uygun normal sınırlarda olan 25 hasta Selektif Ig E eksikliği olarak kabul edildi. Kalan 110 hastanın Ig E değeri 2-10 kIU/L arasındaydı. Bu 135 hastanın dosyaları ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, şikayeti, antibiyotik ihtiyacı, anti nükleer antikor mevcudiyeti, başvuru sonrası malignite veya romatolojik hastalık oluşması, mevcuttaki tanıları, uygulanan tedaviler, aldıkları takviyeler, alerjileri kaydedildi.

Ig E eksikliği olan 110 hastada kız cinsiyet baskın (50 tanesinin erkek, 60 tanesinin kız) iken, Selektif Ig E eksikliği olan gruba baktığımızda erkek cinsiyet baskındı (15 erkek, 10 kız). Türkiye’de yayınlanan Ig E <2 kIU/L olan hastalarda yapılan bir çalışmada erkek cinsiyetinin daha baskın olduğu görülmektedir (75).

Başvuru şikayeti değerlendirildiğinde Selektif Ig E eksikliğinde öksürük ve sık hastalanma iken Ig E düşüklüğünde en sık şikayet öksürüktü. İkinci sırada ise Selektif

Ig E eksikliğinde burun tıkanıklığı ve egzema iken Ig E düşüklüğü olan hastalarımızda ise sık hastalanma idi. Kulak ağrısı ve ishal ise başvuru şikayetleri arasında en az görüldü. Bunun sebebinin Pediatrik Alerji-İmmünoloji bölümüne yönlendirilen hastaların daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvurması olabileceğini düşündük.

Astımda hem Ig E hem de eozinofiller rol oynar. Alerjik astımın nedeninin Ig E olduğu, eozinofilinin ise tüm sürecin bir sonucu olduğu düşünülebilir. Ig E antikorlarının bronşiyal duvarın çeşitli bağışıklık ve yapısal hücrelerinin işleyişini etkileme yeteneği mevcuttur. Ig E birincil olarak yalnızca akut fazdan değil, aynı zamanda en azından alerjik durumlarda da kronik inflamasyon fazından da sorumludur (76). Omalizumab, Ig E'ye karşı bir insan immünoglobulin antikorudur ve bronşiyal astım için terapötik bir ajandır. Astım kılavuzları, Omalizumab kullanımının şiddetli bronşiyal astımı olan hastalar için tedavinin 5. adımında yer almasını söylemektedir. Alevlenme riski yüksek olan ve inhalekortikosteroid tedavisine rağmen semptomları kontrol altına alınamayan atopik astımlı hastalarda, Omalizumab semptomları iyileştiren, alevlenme riskini azaltan ve yaşam kalitesini artıran birkaç ilaçtan biridir (77). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel şekilde Ig E düşüklüğü ile başvuran hastalarda astım tanısı olan ve Omalizumab kullanan hastamızın çok az olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızda Ig E düşüklüğü olan hastalarda en çok alerjik rinit tanısı konulduğunu gözlemledik. Alerjik rinit, esas olarak burun mukozasını etkileyen inflamatuvar durumdur. Burun tıkanıklığı ve akıntısı, hapşıрма, kaşıntılı ve sulu kırmızı gözler hastalığın en sık görülen belirtileridir. Bu semptomlar, histamin ve lökotrienler gibi artan inflamatuvar mediyatörlerin bir sonucu olarak tetiklenir (78). Literatürde yapılan bir çalışmada da alerjik rinit hastalarında bakılan Ig E seviyesinin

100 kIU/L üzerinde olduğunu bulmuşlardır (79). Ancak Ig E düşüklüğü olan hastalarda non-atopik alerjik rinit tanısı koyabileceğimizi unutmamalıyız.

Tedavi olarak Selektif Ig E eksikliği olan hastaların en çok antibiyotik profilaksisine alındıkları görüldü. Ig E düşüklüğü olan hastalarda ise tedavi olarak nazal steroid verildiği görüldü. Selektif Ig E eksikliği, klinik olarak otoimmün ve onkolojik hastalıklar ile ilişkili olduğunun düşünülmesinin yanı sıra kronik sinüzit ve sık orta kulak iltihabı ile ilişkilendirilmiştir (80). Literatürde düşük Ig E düzeylerinin, antikör eksikliğini taramak için bir klinik laboratuvar "işareti" olarak düşünülmesi gerektiğini öneren çalışmalar mevcuttur (81). Bizim çalışmamızda da Selektif Ig E eksikliği olan hastaların daha sık hastalandığını, bunun neticesinde de klinisyenlerin hastaları daha sık antibiyotik profilaksisine aldıklarını gördük. Bu da bize Selektif Ig E eksikliğinin şu an adı konulamayan bir immün yetmezliğe işaret ettiğini düşündürmektedir.

Selektif Ig E eksikliği olan hastalarda diğer gruba nazaran daha çok adenoidektomi operasyonu yapıldığı görüldü. Hastaların sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiklerini, bunun neticesinde antibiyotik profilaksisine alınmadan adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonunun tercih edildiğini gördük. Buna rağmen bu hastalarda sık enfeksiyon şikayeti devam etmekteydi. Bununla ilgili literatürü taradığımızda yeterli veri bulamadık. Ancak adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonuna alınan hastalarda immünoglobulin sonuçlarına bakarak hastada mevcut olan Selektif Ig E eksikliğini saptayıp hastayı antibiyotik profilaksisine alırsak adenoidektomi ve tonsillektomi ihtiyacını azaltacağını ön görmekteyiz. Bizim çalışmamızda mevsimsel antibiyotik profilaksisine alınan hastaların takiplerinde daha iyi prognoz gösterdiğini gördük. Bunlarla birlikte çalışmamızda sayıca kısıtlı hasta olması ve takip süresinin bazı hastalarda yeterince uzun olmaması nedeniyle bu

konunun açıklığa kavuşması için daha çok hasta ve uzun takip süresi ile çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Selektif Ig E eksikliği olan hastalardan birinde glial tümör gelişmiş ve hastanemizin Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde opere edilmiştir. Çok sayıda vaka bazlı çalışma, immünoglobulin E aracılı alerjik hastalıkların, glioblastom (GBM) prognozu üzerindeki koruyucu rolünü vurgulamıştır. Çalışmalarda, Ig E aracılı alerjisi olan kişilerde yeni gliom gelişme riskinin %40'a kadar düştüğü bildirilmiştir (82,83). Bununla birlikte, bu gözlemin arkasındaki mekanizmaları açıklamak için Ekim 2022'de Poli ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışma, alerjik hastalıkların glioblastoma geliştirmesini geciktirme mekanizmasını açıklamaya çalışmıştır (84). Bizim çalışmamızdaki tek malignite gelişen hastamızın alerjik hastalığı mevcut değildi, ancak sık hastalanma şikayetiyle kliniğimize başvurmuştu ve Selektif Ig E eksikliği nedeniyle takip edilmekteydi. Hastamızda hiç alerjik hastalık olmaması nedeniyle literatürdeki bu ters ilişki bilgisi ile örtüşmekle birlikte “Selektif Ig E eksikliği olan kişilerde daha çok malignite görülür.” hipotezini de desteklemekteyiz.

Çalışmamızda nöroblastom, Langerhans hücreli histiyositoz, akut lenfoblastik lenfoma, beta talasemi, Fanconi anemisi ve myelodisplastik sendrom tanısı olan 6 hastanın Ig E düşüklüğü olduğunu gördük. Bu hastalardan üç tanesi Pediatrik Hematoloji/Onkoloji servisimizde kemoterapi tedavisine alınmıştı, üç tanesine ise kemik iliği nakli yapılmıştı. Literatüre baktığımızda Ferastraoaru D ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı tek merkezli çalışmada Ig E eksikliği olan çocuklarda malignite oranında artış saptamışlardır (85). Katherine N. Weller ve John C. McDonnell tarafından Kasım 2022'de yayınlanan çalışmada Ig E seviyesi 3 kIU/L ve altı olan hastalar, artmış hematolojik ve kutanöz malignite ile ilişkilendirilmiştir (86). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin (EAACI) Görüş Raporunda

belirttiği gibi ultra düşük Ig E, kanserde potansiyel yeni bir biyobelirteç olma yolundadır. Yapılan çalışmalarda yüksek serum Ig E'si olan gliom ve multipl myelom tanısı konan hastalar daha uzun sağkalım görüldüğüne bu raporda değinilmiştir (87).

Klinik pratikte sadece Ig E düzeyi yüksek olan hastalara değil, serum Ig E'si düşük veya ultra düşük hastalara da dikkat edilmelidir. Literatüre baktığımızda Ig E düzeyi düşük bireylerde daha yüksek malignite oranları olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Sonuç olarak Ig E seviyesi yüksekliği; atopi, alerji ve parazitik enfeksiyonlarda bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak ultra düşük Ig E düzeylerinin etkileri halen anlaşılamamıştır. Düşük Ig E seviyesinin immünyetmezlik, artmış malignite, non-atopik alerjik rinit ve astım gelişimi riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ultra düşük Ig E düzeylerinin hematoloji ve onkolojide yeni bir biyobelirteç olarak değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yönleri; çocuk hastalarda yapılması, tek uzman tarafından değerlendirilmesi sebebiyle yaklaşım farklılıklarının ortadan kalkmasıdır. Bu konuda çocuk hastada yapılan çalışma çok sınırlı sayıdadır.

Çalışmamızı sınırlayan yönler ise; tek merkezde yapılması nedeniyle hasta sayısının düşük olması ve tüm ülkeyi projekte etmekte yetersiz kalmasıdır. Daha fazla hasta ile bu çalışmadan çıkan sonuçları teyit etmek gerekmektedir.

Tüm bunlara dayanarak “Hangi hastalarda serum total Ig E seviyesini kontrol etmeliyiz? Ultra düşük Ig E seviyelerine sahip hastaları izlemek için hangi tahlilleri kullanmalıyız? Ig E hangi titrede malignitelerden korumaktadır? Hangi titre kanser gelişim riski ile ilişkilidir?” sorularına cevap bulmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu görmekteyiz.

Çok düşük serum Ig E düzeyleri veya hiç serum Ig E düzeylerinin olmamasının kesin klinik sonucunu belirlemek ve çok düşük Ig E düzeyinin malignite duyarlılığı için klinik bir biyobelirteç olarak ortaya çıkıp çıkmayacağını değerlendirmek için daha uzun prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü olan hastalarda en sık başvuru sebebi öksürük ve sık hastalanmadır.
2. Selektif Ig E eksikliği ve Ig E düşüklüğü olan hastalarda başvuru sırasında en sık eşlik eden kronik hastalık alerjik rinittir. İkinci hastalık ise astımdır.
3. Selektif Ig E eksikliği olan hastaların tedavi ihtiyacı daha fazladır.
4. Selektif Ig E eksikliği olan hastaların antibiyotik profilaksisine alınma oranı daha fazladır.
5. Ig E düşüklüğü olan hastalarda en sık kullanılan tedavi nazal steroiddir.
6. Ig E düşüklüğü olan hastalarda malignite daha çok gözlenmekte olup, kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu tedavileri daha çok kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.The Nobel Prize. The Nobel Prize in PhysiologyorMedicine 1972: PressRelease.
https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1972/press.html (Accessed on October 18, 2018).
- 2.The Nobel Prize. The Nobel Prize in PhysiologyorMedicine 1972: Speedread.
https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1972/speedread.html (Accessed on October 18, 2018).
- 3.Frangione B, Prelli F, Mihaesco C, Franklin EC. Interchainandintrachaindisulfidebridges of a humanimmunoglobulin M: detection of a uniquefragment. *ProcNatlAcadSci U S A*. 1971;68(7):1547-1551. doi:10.1073/pnas.68.7.1547
4. Liu H, May K. Disulfidebondstructures of IgGmolecules: structuralvariations, chemicalmodificationsandpossibleimpactstostabilityandbiologicalfunction. *MAbs*. 2012;4(1):17-23. doi:10.4161/mabs.4.1.18347

5. Alter G, Ottenhoff THM, Joosten SA. Antibodyglycosylation in inflammation, diseaseandvaccination. *Semin Immunol.* 2018;39:102-110. doi:10.1016/j.smim.2018.05.003

6. Max EE, Korsmeyer SJ. Human J chain gene. Structureandexpression in B lymphoidcells. *J ExpMed.* 1985;161(4):832-849. doi:10.1084/jem.161.4.832

7. Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. Role of J chain in secretoryimmunoglobulininformation. *Scand J Immunol.* 2000;52(3):240-248. doi:10.1046/j.1365-3083.2000.00790.x

8. Kaetzel CS, Robinson JK, Chintalacharuvu KR, Vaerman JP, Lamm ME. Thepolymericimmunoglobulinreceptor (secretorycomponent) mediates transport of immunecomplexesacrossepithelialcells: a localdefensefunctionforIgA. *ProcNatlAcadSci U S A.* 1991 Oct 1;88(19):8796-800. doi: 10.1073/pnas.88.19.8796. Erratum in: *ProcNatlAcadSci U S A.* 1992 Jan 15;89(2):792. PMID: 1924341; PMCID: PMC52597.

9. Braathen R, Sandvik A, Berntzen G, et al. Identification of a polymericIg receptorbindingphage-displayedpeptidethatexploitsepithelialtranscytosiswithoutdimericIgAcompetition. *J BiolChem.* 2006;281(11):7075-7081. doi:10.1074/jbc.M508509200

10. Poljak RJ, Amzel LM, Phizackerley RP. Studies on thethree-dimensionalstructure of immunoglobulins. *ProgBiophysMolBiol.* 1976;31(1):67-93. doi:10.1016/0079-6107(78)90005-6

11. Feige MJ, Hendershot LM, Buchner J. How antibodiesfold. *TrendsBiochemSci.* 2010;35(4):189-198. doi:10.1016/j.tibs.2009.11.005

12. Pan S, Manabe N, Yamaguchi Y. 3D Structures of IgA, IgM, and Components. *Int J MolSci*. 2021;22(23):12776. Published 2021 Nov 26. doi:10.3390/ijms222312776

13. Poljak RJ, Amzel LM, Chen BL, Phizackerley RP, Saul F. Structure and specificity of antibody molecules. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1975;272(915):43-51. doi:10.1098/rstb.1975.0069

14. Kartasamita CB, Rosmayudi O, Demedts M. Total serum IgE and eosinophil count in children with and without a history of asthma, wheezing, or atopy in an urban community in Indonesia. The Respiratory Disease Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(6 Pt 1):981-988. doi:10.1016/0091-6749(94)90116-3

15. Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1880-1884. doi:10.1183/09031936.96.09091880

16. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J*. 2000;16(4):609-614. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.16d07.x

17. Gergen PJ, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):447-453. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.011

18. Anupama, N., Sharma, M.V., Nagaraja, H., & Bhat, M. (2005). THE SERUM IMMUNOGLOBULIN E LEVEL REFLECTS THE SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA.
19. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):773-779. doi:10.1016/s0091-6749(99)70419-7
20. Sunyer J, Antó JM, Sabrià J, et al. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(3):699-706. doi:10.1016/s0091-6749(95)70175-3
21. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-1071. doi:10.1056/NEJM199110103251504
22. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(2):548-556. doi:10.1016/s0091-6749(95)70317-9
23. Sherrill DL, Halonen M, Burrows B. Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-year follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(6 Pt 1):954-962. doi:10.1016/0091-6749(94)90113-9
24. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685-692. doi:10.1067/mai.2002.130179

25. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3 Suppl 3):S1-S148. doi:10.1016/s1081-1206(10)60305-5

26. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(3):298-310. doi:10.1007/s12016-011-8252-4

27. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8. doi:10.1542/peds.101.3.e8

28. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S58. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.007

29. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):852-4.e23. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.025

30. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):897-901. doi:10.1067/mai.2001.114706

31. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council

of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-273. doi:10.1016/j.anai.2010.08.002

32. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassay to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):136-141. doi:10.1016/j.anai.2010.06.014

33. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Jun 13;368(24):2340-1]. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa1215372

34. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101-109. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.013

35. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3

36. Smith JK, Krishnaswamy GH, Dykes R, Reynolds S, Berk SL. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(3):313-318. doi:10.1016/S1081-1206(10)63188-2

37. Magen E, Schlesinger M, David M, Ben-Zion I, Vardy D. Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(2):e27-e33. doi:10.2500/aap.2014.35.3734

38. Magen E, Schlesinger M, Ben-Zion I, Vardy D. Helicobacter pylori infection in patients with selective immunoglobulin E deficiency. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):240-245. doi:10.3748/wjg.v21.i1.240
39. Watanabe N, Katakura K, Kobayashi A, Okumura K, Ovary Z. Protective immunity and eosinophilia in IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(12):4460-4462. doi:10.1073/pnas.85.12.4460
40. Kazmirchuk V Ie, Tsaryk V V, Sydorenko O I, Solon'ko I I, Diuseieva V V, Voitiuk T V. *Lik Sprava*. 2014;(7-8):3-9.
41. Bluth MH, Robin J, Ruditsky M, et al. IgE anti-Borrelia burgdorferi components (p18, p31, p34, p41, p45, p60) and increased blood CD8+CD60+ T cells in children with Lyme disease. *Scand J Immunol*. 2007;65(4):376-382. doi:10.1111/j.1365-3083.2007.01904.x
42. Schoettler JJ, Schleissner LA, Heiner DC. Familial IgE deficiency associated with sinus pulmonary disease. *Chest*. 1989;96(3):516-521. doi:10.1378/chest.96.3.516
43. Levin TA, Ownby DR, Smith PH, et al. Relationship between extremely low total serum IgE levels and rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):650-652. doi:10.1016/S1081-1206(10)61095-2
44. Kang HS, Blink SE, Chin RK, et al. Lymphotoxin is required for maintaining physiological levels of serum IgE that minimizes Th1-mediated airway inflammation. *J Exp Med*. 2003;198(11):1643-1652. doi:10.1084/jem.20021784

45. Kitaura J, Song J, Tsai M, et al. Evidence that IgE molecules mediate a spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(22):12911-12916. doi:10.1073/pnas.1735525100

46. Kawakami T, Kitaura J. Mast cell survival and activation by IgE in the absence of antigen: a consideration of the biologic mechanisms and relevance. *J Immunol*. 2005;175(7):4167-4173. doi:10.4049/jimmunol.175.7.4167

47. Bryce, P.J., Oettgen, H.C. Antigen-independent effects of immunoglobulin E. *Curr Allergy Asthma Rep* 5, 186–190 (2005). <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0036-6>

48. Kawakami T, Kitaura J. Mast cell survival and activation by IgE in the absence of antigen: a consideration of the biologic mechanisms and relevance. *J Immunol*. 2005;175(7):4167-4173. doi:10.4049/jimmunol.175.7.4167

49. Kumar V, Sharma A. Mast cells: emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Mol Immunol*. 2010;48(1-3):14-25. doi:10.1016/j.molimm.2010.07.009

50. Kashiwakura J, Xiao W, Kitaura J, et al. Pivotal advance: IgE accelerates in vitro development of mast cells and modifies their phenotype. *J Leukoc Biol*. 2008;84(2):357-367. doi:10.1189/jlb.1207841

51. Polmar SH, Waldmann TA, Balestra ST, Jost MC, Terry WD. Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxial telangiectasia. *J Clin Invest*. 1972;51(2):326-330. doi:10.1172/JCI106817

52. Waldmann TA, Polmar SH, Balestra ST, Jost MC, Bruce RM, Terry WD. Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. II. Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia and Wiskott-Aldrich syndrome. *J Immunol.* 1972;109(2):304-310.
53. Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;99(1):16-27. doi:10.1159/000236330
54. Oldstone MB. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;296:1-17. doi:10.1007/3-540-30791-5_1
55. Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Pudifin DJ, Day NK, Good RA. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clin Exp Immunol.* 1981;45(2):299-304.
56. Paliard X, West SG, Lafferty JA, et al. Evidence for the effects of a superantigen in rheumatoid arthritis. *Science.* 1991;253(5017):325-329. doi:10.1126/science.1857971
57. Cooke A, Lydyard PM, Roitt IM. Mechanisms of autoimmunity: a role for cross-reactive idiotypes. *Immunol Today.* 1983;4(6):170-175. doi:10.1016/0167-5699(83)90006-3
58. Sarvetnick N, Liggitt D, Pitts SL, Hansen SE, Stewart TA. Insulin-dependent diabetes mellitus induced in transgenic mice by ectopic expression of class II MHC and interferon-gamma. *Cell.* 1988;52(5):773-782. doi:10.1016/0092-8674(88)90414-x
59. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature.* 2006;442(7106):997-1002. doi:10.1038/nature05010

60. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *ClinExpImmunol*. 2008;153(3):401-409. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x
61. Reali E, Greiner JW, Corti A, et al. IgE targeted on tumor cells: therapeutic activity and potential in the design of tumor vaccines. *CancerRes*. 2001;61(14):5517-5522.
62. Nigro EA, Brini AT, Soprana E, et al. Antitumor IgE adjuvanticity: key role of Fc epsilon RI. *J Immunol*. 2009;183(7):4530-4536. doi:10.4049/jimmunol.0900842
63. Daniels-Wells TR, Helguera G, Leuchter RK, et al. A novel IgE antibody targeting the prostate-specific antigen as a potential prostate cancer therapy. *BMC Cancer*. 2013;13:195. Published 2013 Apr 17. doi:10.1186/1471-2407-13-195
64. Karagiannis SN, Wang Q, East N, et al. Activity of human monocytes in IgE antibody-dependent surveillance and killing of ovarian tumor cells. *Eur J Immunol*. 2003;33(4):1030-1040. doi:10.1002/eji.200323185
65. Nagy E, Berczi I, Sehon AH. Growth inhibition of murine mammary carcinoma by monoclonal IgE antibodies specific for the mammary tumor virus. *CancerImmunolImmunother*. 1991;34(1):63-69. doi:10.1007/BF01741326

66. Nigro EA, Brini AT, Yenagi VA, et al. CuttingEdge: IgE Plays an Active Role in TumorImmunosurveillance in Mice. *J Immunol*. 2016;197(7):2583-2588. doi:10.4049/jimmunol.1601026
67. Ye ZS, Fan LN, Wang L, et al. Immunoglobulin E induces colon cancer cell apoptosis via enhancing cyp27b1 expression. *Am J Transl Res*. 2016;8(12):5715-5722. Published 2016 Dec 15.
68. Ferastraoaru D, Rosenstreich D. IgE deficiency and prior diagnosis of malignancy: Results of the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):613-618. doi:10.1016/j.anai.2018.07.036
69. Ferastraoaru D, Gross R, Rosenstreich D. Increased malignancy incidence in IgE deficient patients not due to concomitant Common Variable Immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):267-273. doi:10.1016/j.anai.2017.07.006
70. Ferastraoaru D, Rosenstreich D. IgE deficiency is associated with high rates of new malignancies: Results of a longitudinal cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):413-415. doi:10.1016/j.jaip.2019.06.031
71. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 649–656.
72. Metin A. Tekrarlayan enfeksiyonlar. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020; 14:1 Sık; DOI: 10.12956/tchd.679561

73. Cansever M. Enfeksiyon ile İmmünoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Retrospective Review of Patients Presenting to the Immunology Outpatient Clinic with Recurrent Infections, Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, DOI: 10.12956/tjpd.2018.392
74. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34(2):129-140. doi:10.1007/s12016-007-8041-2
75. Al S, Asilsoy S, Uzuner N, et al. Is There a Clinical Significance of Very Low Serum Immunoglobulin E Level?. *J Clin Immunol*. 2021;41(8):1893-1901. doi:10.1007/s10875-021-01127-Y
76. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophil the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question?. *Respir Res*. 2018;19(1):113. Published 2018 Jun 8. doi:10.1186/s12931-018-0813-0
77. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma. *Front Pharmacol*. 2022;13:839011. Published 2022 Mar 10. doi:10.3389/fphar.2022.839011
78. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112-2122. doi:10.1016/S0140-6736(11)60130-X
79. Alnori H, Alassaf FA, Alfahad M, Qazzaz ME, Jasim M, Abed MN. Vitamin D and Immunoglobulin E Status in Allergic Rhinitis Patients Compared to Healthy People. *J Med Life*. 2020;13(4):463-468. doi:10.25122/jml-2020-0015

80. Magen E, Schlesinger M, David M, Ben-Zion I, Vardy D. Selective IgE deficiency, immunodysregulation, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(2):e27-e33. doi:10.2500/aap.2014.35.3734

81. Holding S, Jolles S. Current screening approaches for antibody deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(6):547-555. doi:10.1097/ACI.0000000000000222

82. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, et al. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(2):282-290. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0847

83. Costanza M, Finocchiaro G. Allergic Signs in Glioma Pathology: Current Knowledge and Future Perspectives. *Cancers.* 2019; 11(3):404. <https://doi.org/10.3390/cancers11030404>

84. Poli A, Oudin A, Muller A, et al. Allergic airway inflammation delays glioblastoma progression and reinvigorates systemic and local immunity in mice. *Allergy.* 2023;78(3):682-696. doi:10.1111/all.15545

85. Ferastraoaru D, Schwartz D, Rosenstreich D. Increased Malignancy Rate in Children With IgE Deficiency: A Single-center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(4):e472-e477. doi:10.1097/MPH.0000000000001898

86. Weller KN, McDonnell JC, Albert JM, Singer ME, Hsieh FH. Increased Hazard Risk of First Malignancy in Adults with Undetectable Serum IgE: a Retrospective Cohort Study. *J Clin Immunol.* 2023;43(3):568-577. doi:10.1007/s10875-022-01401-7

87. Ferastraoaru D, Bax HJ, Bergmann C, et al. AllergoOncology: ultra-lowIgE, a potential novel biomarker in cancer-a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Clin Transl Allergy*. 2020;10:32. Published 2020 Jul 17. doi:10.1186/s13601-020-00335-w

