



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DR. SAMİ ULUS
KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SELEKTİF IGM EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOZ
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, EŞLİK EDEN
HASTALIKLARIN BELİRLENMESİ**

Dr. Rabia UYSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DR. SAMİ ULUS
KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SELEKTİF IGM EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOZ
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, EŞLİK EDEN
HASTALIKLARIN BELİRLENMESİ**

Dr. Rabia UYSAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Caner AYTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Eğitim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışma ahlakı ve disiplini ile kendime örnek aldığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, değerli tez hocam Doç. Dr. Caner Aytekin'e,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimleriyle bizlere katkıda bulunan ve her zaman yardımcı olan tüm değerli hocalarımıza, başasistanlarımıza ve değerli uzmanlara,

Bu yola başladığım ilk günden itibaren asistanlığın zorlu dönemlerinden beraber geçtiğim, gece gündüz beraber çalıştığım başta sevgili eşkıdemlerime, tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Üniversite hayatımın bana kattığı, her zaman yanımda olan, arkadaştan öte canlarım sevgili Elif, Gülşah, Merve ve Tuğba'ya

Bugünlere gelmemde emekleri sonsuz olan, her zaman beni kendinden fazla düşünen ve hayatımın her döneminde beni koşulsuz destekleyen canım annem, babam ve kardeşlerime,

Tüm zorlukları beraber aştığımız, varlığıyla hayatımı güzelleştiren, her koşulda sevgi ve desteğini esirgemeyen, en büyük şansım, sevgili eşim Taha Uysal'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rabia Uysal

Ankara /2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İMMÜN SİSTEM.....	3
2.1.1. Doğal İmmün Sistem	3
2.1.2. Edinsel İmmün Sistem	4
2.2. İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİNİN GELİŞİMİ	5
2.2.1. T Hücre Gelişimi ve Aktivasyonu	6
2.2.2. B Hücre Gelişimi ve Aktivasyonu	11
2.3. İMMÜNGLOBULİNLER.....	15
2.3.1. İmmünglobulin G (IgG).....	17
2.3.2. İmmünglobulin A (IgA).....	18
2.3.3. İmmünglobulin M (IgM).....	18
2.3.4. İmmünglobulin E (IgE).....	18
2.3.5. İmmünglobulin D (IgD).....	19
2.4. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER	19
2.4.1. Baskın Olarak Antikor Eksikliği ile Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler	21
2.4.1.1. Selektif IgM (SIgM) eksikliği	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	26
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ.....	26
3.3. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	27
3.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ.....	27

3.5. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ.....	28
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	29
4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	32
4.2.1. Olguların Enfeksiyon Hastalıkları Özellikleri	33
4.2.2. Olguların Alerjik Hastalıkları Özellikleri	33
4.2.3. Olguların Otoimmün Hastalıkları Özellikleri	34
4.3. LABORATUVAR BULGULARI.....	36
4.3.1. Hematolojik Parametreler	36
4.3.2. Hastaların İmmünolojik Sistem Bulguları	37
4.3.2.1. İmmünglobulin değerlendirilmesi	37
4.3.2.2. Periferik kan lenfosit alt grup değerlendirilmesi	45
4.3.2.3. Antikor yanıtları değerlendirilmesi	45
4.3.3. ANA, Anti-ds DNA, Tiroid Oto Antikorları, Çölyak Seroloji Değerlendirilmesi	46
4.4. TEDAVİ.....	47
4.5. İZLEM SÜRESİ.....	47
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER	70
EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU.....	70
EK-2: HASTA İZLEM FORMU	74
ÖZGEÇMİŞ	77

KISALTMALAR

AKİY	: Ağır kombine immün yetmezlik
ASH	: Antijen sunucu hücre
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
BCG	: Bacille Calmette-Guérin
BTK	: Bruton tirozin kinaz
CD	: Cluster of differentiation, farklılaşma kümesi:
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4
DAMP	: Hasar ilişkili moleküler örgü
ESID	: European Society for Immunodeficiencies, Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
IUIS	: International Union of Immunological Societies, Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği
IG	: İmmünglobulin
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
KİY	: Kombine immün yetmezlik
MHC	: Major histo-uyumluluk kompleksi
NK	: Natural killer, doğal öldürücü hücre
PAMP	: Patogen ilişkili moleküler örgü
PİY	: Primer immün yetmezlik
SIGME	: Selektif IgM Eksikliği
THR	: T hücre reseptör
TLR	: Toll benzeri reseptörler
TMP/SMX	: Trimetoprim-sülfametoksazol
TREC	: THR rekombinasyon eksizyon daireleri
TREG	: Regülatuar T hücre

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Bazı lenfosit yüzey moleküllerinin CD sınıflaması	5
Tablo 2.2.	CD4 ⁺ T Hücre Alt Grupları: hücre gelişimi için gerekli olan faktörler ve hastalıklardaki rolleri	10
Tablo 2.3.	Antikor İzotipleri.....	16
Tablo 2.4:	Baskın Olarak Antikor Eksiklikliği İle Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler	22
Tablo 2.5.	SlgM Eksikliği Patogenezinde Yer Aldığı İleri Sürülen Bazı Mekanizmalar	24
Tablo 4.1.	Hastaların Bazı Demografik Özellikleri.....	31
Tablo 4.2.	Olguların Klinik Özellikleri	34
Tablo 4.3.	Semptom Varlığı/Yokluğu Durumu İle Tanı Alma Yaşının Kıyaslanması	35
Tablo 4.4.	Hastaların hematolojik laboratuvar bulguları.....	37
Tablo 4.5.	Hastalarda Immünglobulin Düzeylerinin Yaşa Göre Değerlendirilmesi	38
Tablo 4.6.	Hastaların Klinik Özellikleri ile IgM Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 4.7.	Hastaların Semptom Durumunun Immünglobulin Düzeyleri ile Karşılaştırılması	45
Tablo 4.8.	ANA, Anti-ds DNA, Tiroid Oto Antikorları, Çölyak Serolojisi Değerlendirilmesi	46
Tablo 4.9.	Serum IgM Düzeyinin Normale Gelmesi Durumunun Bazı Özellikler ile Karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Doğal ve edinsel bağışıklık	4
Şekil 2.2.	T hücre reseptörünün oluşumu.....	7
Şekil 2.3.	T Hücre Aktivasyonunda Yer Alan Moleküller Ve İmmünolojik Sinaps	9
Şekil 2.4.	B hücre reseptörü (IgM) ve B hücre reseptör kompleksi.....	12
Şekil 2.5.	B Hücre Gelişim Aşamaları	12
Şekil 2.6.	B hücre aktivasyonunda kompleman protein C3d'nin rolü	13
Şekil 2.7.	T Hücre Bağımlı Protein Antijenlere Karşı Humoral İmmün Yanıt Olaylarının Gelişimi.....	14
Şekil 2.8.	Antikorun Yapısı.....	15
Şekil 2.9.	Antikorların Eftör Fonksiyonları.....	17
Şekil 2.10.	ESİD 2014 Kayıtlarında Primer İmmün Yetmezliklerin Dağılımı.....	21
Şekil 4.1.	SIgM Eksikliği Hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı	29
Şekil 4.2.	Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	31
Şekil 4.3.	Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı.....	32
Şekil 4.4.	Semptomatik Olguların Gruplandırılması.....	33
Şekil 4.5.	Hastaların Cinsiyetlerine Göre Semptom Varlığının Dağılım	35
Şekil 4.6.	Hastaların Yaş Gruplarına Göre Semptom Varlığının Dağılımı.....	36
Şekil 4.7.	Hastaların IgM Değerlerine Göre Gruplandırılması	38
Şekil 4.8.	IgM Düzeylerine Göre Semptom Durumu.....	39
Şekil 4.9.	Enfeksiyon Hastalığı Varlığı/Yokluğunun Serum IgM Düzeyi ile İlişkisi.....	41
Şekil 4.10.	Allerjik Hastalık Varlığı/Yokluğunun Serum IgM Düzeyi ile İlişkisi.....	42
Şekil 4.11.	Otoimmün Hastalık Varlığı/Yokluğunun Serum IgM Düzeyi ile İlişkisi.....	43
Şekil 4.12.	Proflaksi Olarak Başlanan TMP/SMX Yarar Durumu	47
Şekil 4.13.	Serum IgM Düzeyinin İzlemde Normale Gelmesi Durumu	48
Şekil 4.14.	Serum IgM düzeyinin normal aralığa gelmesi durumunun başvuruadaki serum IgM düzeyi ile ilişkisi	50

ÖZET

Giriş: Selektif IgM (SIgM) eksikliği bir primer immün yetmezlik (PİY) hastalığıdır. Patogenezi net olarak bilinmemektedir ve henüz genetik veya moleküler bir temel tanımlanmamıştır. SIgM eksikliğin tanı kriterleri, serum IgM düzeyinin yaşa göre 2SD'nun altında olması, serum IgG ve IgA düzeylerinin normal olması, diğer primer ve sekonder immün yetmezliklerin olmaması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada SIgM eksikliğin klinik, laboratuvar, tedavi ve prognoz özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize 2006-2021 yılları arasında başvuran, ESID ve IUIS tanı kriterlerine göre SIgM eksikliği tanısı alan 249 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Öyküsünde malinite olan, immüsupresan ve antiepileptik kullanan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Olguların %84,7'si erkek, %15,3'ü kız (E/K: 5,5/1), ortalama yaş 8 (0-18) yıldır. Aynı dönemde PİY tanısı alan hasta sayısı 2,427 idi. Bu hastaların 2,031'i (%83,68) baskın olarak antikör eksiklikleri grubunda idi, bu grubun %12,3'ünü de (249) SIgM eksikliği olguları oluşturuyordu. SIgM eksikliği olguları ise tüm PİY hastalarının %10,3'ünü oluşturuyordu. Başlıca klinik özellikler enfeksiyon (158 olgu, %73,2), allerjik (48 olgu, %22,2) ve otoimmün (10 olgu, %4,6) hastalıklardı. Beş olguda (%4,6) bronşiektazi saptandı. Otuz üç (%13,3) olgu ise asemptomatik idi. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle TMP/SMX profilaksisi başlanıp ve takip edilen 82 olgunun 67'si (%81,7) profilaksiden tam yarar görmüş, 12 (%14,6) olgu ise kısmi yarar görmüştü. 3 (%3,7) olgu ise yarar görmeyip TMP/SMX profilaksisi kesilmişti. Altı ay ve üzerinde izlenen 120 olgunun (ortalama 0,5-11,8 yıl) 19'unda (%16) serum IgM düzeyi normal değerlere ulaştı.

Tartışma ve Sonuç: Genel kabul edilenin aksine SIgM eksikliği nadir değildir ve bazı olgular zamanla düzelmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlardan korunmada antibiyotik profilaksisi ihmal edilmemelidir. Olgular bronşiektazi yönünden denetlenmelidir. Çalışmamızda allerjik ve otoimmün hastalıkların görülme sıklığı genel toplumsal görülme oranından daha sık saptanmamakla birlikte olgular bu yönden de irdelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Selektif IgM eksikliği, enfeksiyon, allerji, otoimmünite, antibiyotik profilaksisi

ABSTRACT

Evaluation of The Demographic, Clinical, Laboratory and Prognosis Characteristics Of Patients Diagnosed With Selective IGM Deficiency, Determination Of Cooperative Diseases

Introduction: Selective IgM (SIgM) deficiency is a primary immunodeficiency (PID) disease. Its pathogenesis is not clearly known and a genetic or molecular basis has not yet been identified.

Diagnostic criteria for SIgM deficiency are defined as serum IgM level below 2SD for age, normal serum IgG and IgA levels, and absence of other primary and secondary immunodeficiencies. In this study, it was aimed to evaluate the clinical, laboratory, treatment and prognostic features of SIgM deficiency.

Materials and Methods: Between 2006-2021 years, 249 patients admitted to our hospital, who were diagnosed with SIgM deficiency according to ESID and IUIS diagnostic criteria were evaluated retrospectively.

Results: 84.7% of the cases were boys, 15.3% were girls (M/F: 5.5/1), median age was 8 (0-18) years. In the same period, the number of patients diagnosed with primary immunodeficiency (PID) was 2,427. Of these patients, 2,031 (83.68%) were predominantly in the antibody deficiencies group, and 12.3% (249) of this group were SIgM deficient cases. Cases of SIgM deficiency constituted 10.3% of all PID patients. The main clinical features were infection (158 cases, 73.2%), allergic (48 cases, 22.2%) and autoimmune (10 cases, 4.6%) diseases. Bronchiectasis was detected in five cases (4.6%). Thirty-three (13.3%) cases were asymptomatic. TMP/SMX prophylaxis was initiated and followed up due to recurrent infections, and 67 (81.7%) of 82 patients benefited fully from prophylaxis, while 12 (14.6%) patients benefited partially. TMP/SMX prophylaxis was discontinued as 3 (3.7%) cases did not show any benefit. Serum IgM levels reached normal values in 19 (16%) of 120 patients (median 0.5-11.8 years) who were followed up for 6 months or more.

Discussion and Conclusion: Contrary to popular belief, sIgM deficiency is not uncommon and some cases improve over time. Antibiotic prophylaxis should not be neglected in the prevention of recurrent infections. The cases should be monitored

for bronchiectasis. Although the incidence of allergic and autoimmune diseases in our study was not found more frequently than the general incidence in the general population, the cases should also be examined in this respect.

Keywords: Selective IgM deficiency, infection, allergy, autoimmunity, antibiotic prophylaxis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Selektif IgM eksikliği (SIgM eksikliği) görülme sıklığı, demografik, klinik, birlikte görülen hastalıklar (alerjik, otoimmün hastalıklar gibi), laboratuvar özellikleri ve prognozu iyi bilinmeyen bir primer immün yetmezliktir (PİY). Son yıllarda konu hakkında artan yayın sayısına rağmen yapılan çalışma sayısı azdır.

SIgM eksikliği uluslararası immünoloji dernekler birliğinin (IUIS: International Union of Immunological Societies) 2020 yılında yayınlanan raporuna göre artık Primer immün yetmezlik (PİY) sınıflandırması içinde kabul edilmiştir. Yine 2019 yılında yayınlanan ESID tanı kriterlerine göre “*The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity*” SIgM eksikliğini tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu tanı kriterlerine göre SIgM eksikliği; yaşa göre normalin 2 SD'nun altında bir serum IgM düzeyi, normal serum IgA, IgG ve IgG alt sınıf düzeyleri, aşıya karşı normal IgG antikor yanıtı ve T hücre bozukluklarının olmaması şeklinde tanımlanmıştır.

SIgM eksikliğini patogenezi belirsizliğini korumaktadır ve henüz genetik veya moleküler bir temel tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, kusurlu B hücre olgunlaşmasına veya T hücre işlev bozukluğuna bağlı olabileceğini düşündüren bazı hipotezler vardır.

SIgM eksikliği olan hastalar asemptomatik olabilir; bununla birlikte, hastaların yaklaşık %80'i bakteri, virüs, mantar ve protozoa enfeksiyonları ile başvurur. SIgM eksikliğinde alerjik ve otoimmün hastalık sıklığı da artmıştır.

SIgM eksikliğinde tedavi seçimi hastanın kliniğine göre yapılır. Asemptomatik hastalar tedavisiz takibe alınır. Tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda ise tekrarı engellemeye yönelik önlemler arasında aşılar, alerjik solunum yolu hastalığının agresif yönetimi ve bazı durumlarda profilaktik antibiyotikler veya immünglobulin tedavisi yer alır. Spesifik antikor eksikliği olan semptomatik sIgMD hastaları, immünglobulin tedavisi için aday olarak kabul edilebilir.

SIgM eksikliği olan hastaların prognozu hakkında yeterli bilgi yoktur, çünkü hasta sayısı azdır ve son yıllarda konu hakkında artan yayın sayısına rağmen yapılan çalışma sayısı azdır.

Bu alışmada T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), ocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda, 2006-2021 yılları arasında ESİD kriterlerine göre SİgM eksikliği tanısı alan 249 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu alışmada SİgM eksikliğinin PİY'ler içindeki sıklığı, demografik, klinik, birlikte görülen hastalıklar, laboratuvar ve prognoz özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu araştırma SİgM eksikliğinin görülme sıklığı, tedavi ve hastalık seyirlerinin belirlenmesine ışık tutacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İMMÜN SİSTEM

İmmünite (bağışıklık) organizmanın kendine yabancı olanı(mikroorganizma, antijen) tanıyarak onları etkisiz hale getirebilme ve/veya yok edebilme yeteneğidir. İmmün sistem ise enfeksiyon etkenlerine direnç sağlayan, yabancı antijenlere karşı savunmada rol alan, tümör gelişimine direnç gösteren molekül, hücre ve dokular topluluğudur (1).

İmmün sistem doğal (innate) ve edinsel (adaptive) olmak üzere birbirini tamamlayan ve birbiri ile uyum içerisinde çalışan iki savunma sisteminden oluşur (Şekil 2.1) (1, 2).

2.1.1. Doğal İmmün Sistem

Doğal immün sistem anatomik ve fizyolojik bariyerler, fagositik sistem, kompleman sistemi ve doğal öldürücü (natural killer: NK) hücrelerden oluşur. Doğal bağışıklık mikroorganizmalara karşı savunmada konak tarafından oluşturulan ilk yanıttır. Bu yanıt mikroorganizmalara karşı özgül değildir ve hafıza oluşturmaz, ancak özgül immün sistem cevabı oluşana kadar geçen sürede konağı koruyan hızlı bir yanıttır (1, 2).

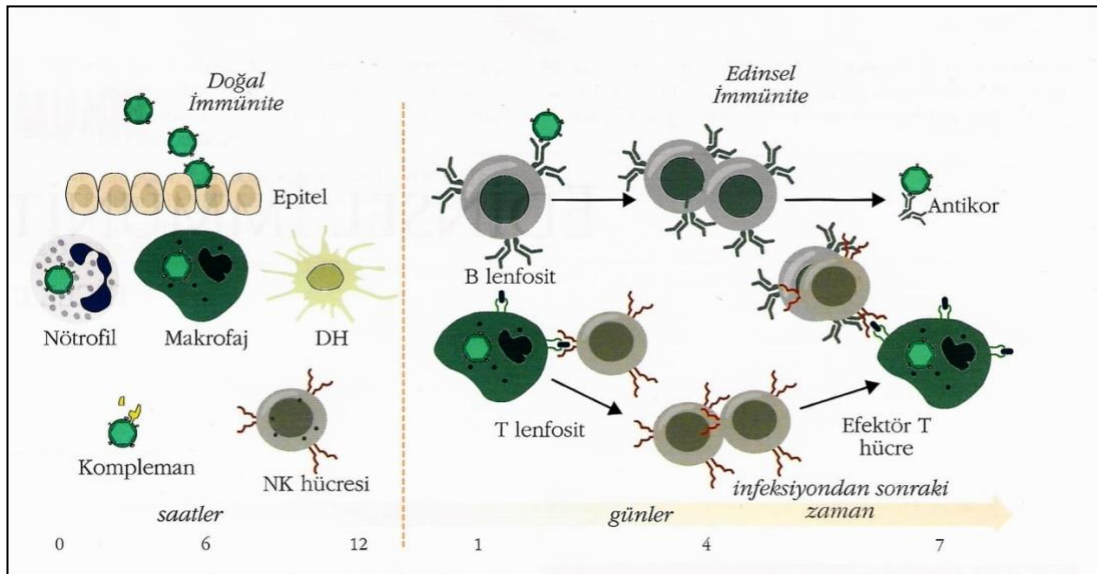
Doğal immün sistem ilk olarak mikroorganizmaların sahip olduğu “patojen ilişkili moleküler paternler” (PAMPs) tarafından uyarılır. İkinci olarak hasarlanmış hücrelerden ortaya çıkan “hasar ilişkili moleküler paternler” (DAMPs) adı verilen moleküller doğal immün sistemi uyarmaktadır. Bu paternler (endotoksin, peptidoglikan, rna vb.) “Toll-like receptor” (TLRs) gibi patern tanıma reseptörlerince tanınır (1).

Doğal immün sistemin hücresel bileşenlerini; monositler (dokuda makrofaj), nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller ve NK hücreleri oluşturur. Doğal immün sistemin humoral bileşenlerini ise; kompleman sistemi, C-reaktif protein, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, defensin gibi antimikrobiyal peptitler oluşturur (3).

2.1.2. Edinsel İmmün Sistem

Edinsel immün sistem, hücresel ve humoral immünite olmak üzere iki bölüme ayrılır. T ve B lenfositler hücresel kısmı oluştururken, B lenfositlerin ürettiği antikorlar ise humoral immüniteyi oluşturur. Antikorlar dolaşıma girerek kanda, mukozalar yüzeylere salgılanarak ise gastrointestinal sistem, solunum yolları gibi mukozal organların lümenlerinde hücre dışı mikropları ve onların salgıladığı toksinleri etkisiz hale getirir. Hücre içi mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesinde ise T lenfositler rol alır (1). Antikorlar ile T lenfositler arasındaki işlevsel bir diğer farklılık ise; çoğu T hücrenin sadece protein yapıdaki antijenleri tanmasına karşın antikorlar, protein yapıdaki antijenlere ek olarak karbonhidrat, nükleik asit, lipidleri de içeren pek çok yapıdaki antijenleri tanıma yeteneğine sahiptir (1).

Edinsel immün yanıt, doğal immün yanıtla göre daha yavaş başlar ancak sahip olduğu hafıza sayesinde aynı antijenle bir daha karşılaştığında daha hızlı, daha büyük ve etkili ikincil bir immün yanıt oluşur. Edinsel immün sistem, mikroorganizmaları yok etmek için çoğunlukla doğal immün sistemin hücre ve moleküllerini kullanır. Her iki immün sistem birbiri ile uyum ve işbirliği içerisinde çalışır (1, 4).



Şekil 2.1. Doğal ve edinsel bağışıklık (4)

(4 numaralı kaynaktan alınmıştır)

2.2. İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİNİN GELİŞİMİ

Pluripotent hematopoetik kök hücreler gestasyonel 2,5-3. haftada vitellus kesesinde belirir, ardından gestasyonel 5. haftada fetal karaciğere göç eder ve daha sonra kemik iliğine yerleşirler. Kemik iliğine yerleşen bu lenfoid kök hücrelerden T lenfosit öncülleri timusa, B lenfosit öncülleri ise kemik iliğine giderek orada olgunlaşırlar. Lenfositlerin bir diğeri ise NK hücrelerdir. NK hücreleri, B ve T lenfositlerden farklı olarak yüzeylerinde klonal olarak dağılım gösteren antijen reseptörleri taşımazlar ve doğal immünitinin bir hücresidir, enfekte hücrelere hızla saldırabilirler (3, 5, 6).

Lenfositler morfolojik açıdan birbirlerine çok benzerler, görünüş olarak birbirlerinden ayırt etmek pek mümkün değildir, ancak lenfositlerin görevleri, köken aldığı hücre dizisi birbirlerinden oldukça farklıdır. Lenfositler, monoklonal antikor panelleri ile saptanabilen yüzey proteinleri aracılığı ile birbirlerinden ayrılabilirler. Bu proteinler "CD" (farklılaşma kümesi) "cluster of differentiation" olarak adlandırılır ve sayı eklenerek tanımlanır (Tablo 2.1) (1).

Tablo 2.1. Bazı lenfosit yüzey moleküllerinin CD sınıflaması(2)

CD	Bulunduğu hücre	Fonksiyonu
CD 3	T hücreleri	THR'den sinyalleri iletir
CD 4	Yardımcı T hücreleri	MHC sınıf 2 için reseptör
CD 8	Sitotoksik T hücreleri	MHC sınıf 1 için reseptör
CD 16	NK hücreleri	IgG için Fc reseptörü
CD 19	B hücreleri	B hücre aktivasyonunun regülasyonu
CD16 ve CD 56	NK hücreleri	NK hücre adezyonuna aracılık eder

(2 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

2.2.1. T Hücre Gelişimi ve Aktivasyonu

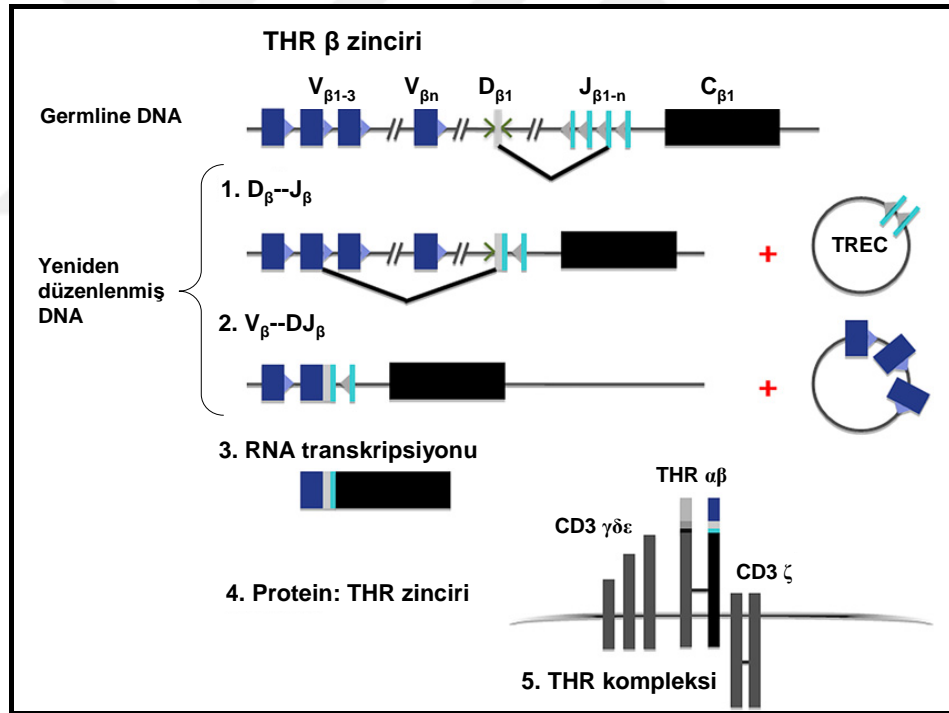
T hücre öncülleri kemik iliğini kan akımıyla terk ederek olgunlaşmak üzere timusa ulaşırlar. Bu öncüller hücreler timusa kortikomedüller bileşkeden girer, kortexte yerleşir ve olgunlaşınca da medullaya doğru hareket ederler. Timusta gelişen T lenfositleri timosit olarak adlandırılır (4). T hücresi öncüllerinden timositlerin gelişimi ve olgunlaşması sırasında, üç ana olay rol oynar (4, 7);

- T hücre reseptörü (THR) α ve β zincirlerinin yeniden düzenlenmesi ve ekspresyonu
- Timik antijen sunan hücreler (ASH) tarafından sunulan peptid major histokompatibilite kompleksini (MHC) düşük avidite ve afinite ile tanıyabilen T hücrelerin belirlenmesi (pozitif seleksiyon)
- Timik ASH'ler tarafından peptid-MHC'ni yüksek avidite ve afinite ile tanıyan ve potansiyel olarak otorekatif özelliğe sahip olan T hücrelerinin yok edilmesi (negatif seleksiyon)

Korteksteki erken dönem timositler T hücre reseptör (THR) kompleksi ile CD4 ve CD8'i (CD4-CD8-) taşımazlar. Bu hücelere ikili negatif (double negative) timosit denir. Timositler korteksten medullaya geçerken CD4 ve sınıf CD8 yüzey moleküllerini de eksprese etmeye başlar ve bu hücelere ikili pozitif (double positive) (CD4+CD8+) timosit denir (1).

T lenfosit gelişiminin erken evrelerinde THR'ü oluşturulur. THR, T lenfositlerin büyük çoğunluğunda (>%90), α (alfa), β (beta); %10'dan az bir kısmında ise γ (gama) ve δ (delta) zincirlerinin heterodimerinden oluşur (8) THR çeşitliliğinin sağlanabilmesi için THR gen bölgelerinin yeniden düzenlenmesi (rearrangement) işlemi gereklidir. THR gen bölgesi V (variable: değişken), D (diversity: çeşitlilik) ve J (joining:birleşme) olarak adlandırılan 3 segmentten oluşmaktadır. Bu segmentlerden V ve J segmentleri tüm THR bölgesinde bulunurken, D segmenti ise sadece β ve δ THR bölgesinde yer almaktadır. Bir V, bir D ve bir J gen segmentleri antijenik çeşitliliği sağlamak üzere, rastlantısal olarak bir araya gelir (Şekil 2.2). V, D ve J gensegmentlerinin birleştirilmesinde kullanılan nükleotid zincirlerindeki değişikliklerle antijenik çeşitlilik daha da artırılır. Bu işlem V(D)J rekombinaz enzim

kompleksi tarafından gerçekl eştirilir. Rekombinaz sinyali, DNA üzerinde uçlarında saç tokasına benzer yapılar içeren çift zincirli kırıklara neden olur. Daha sonraki birleştirme ve tamir işleminin başlaması için saç tokasına benzer yapıların bir endonükleaz olan Artemis enzimi tarafından açılması, ardından da ortadan kaldırılması gereklidir. Çift zincirli kırık uçlarının bir araya getirilmesi ve bağlanması için tamir mekanizması (classical nonhomologous DNA end joining: NHEJ) çalışmaya başlar. Ku70 ve Ku80 proteinlerinin DNA kırık uçlarına bağlanmasıyla çift zincirli DNA tamir enzimi olan DNA bağımlı protein kinazın (DNA-PK) katalitik alt biriminin bu bölgede toplanmasını sağlar. Kırık uçlarınbağlanma işlemi ise DNA ligase IV ve XRCC4 (Cernunnos) tarafından gerçekleştirilir. Sağlanan bu çeşitlilik, V(D)J gen segmentlerinin bileşkelerindeki nükleotid dizilerinden endonükleazlar tarafından nükleotid çıkararak ve TdT enzimiyle nükleotid ekleyerek daha da arttırılır (1, 8-10).



Şekil 2.2. T hücre reseptörünün oluşumu (4)

(4 numaralı kaynaktan alınmıştır)

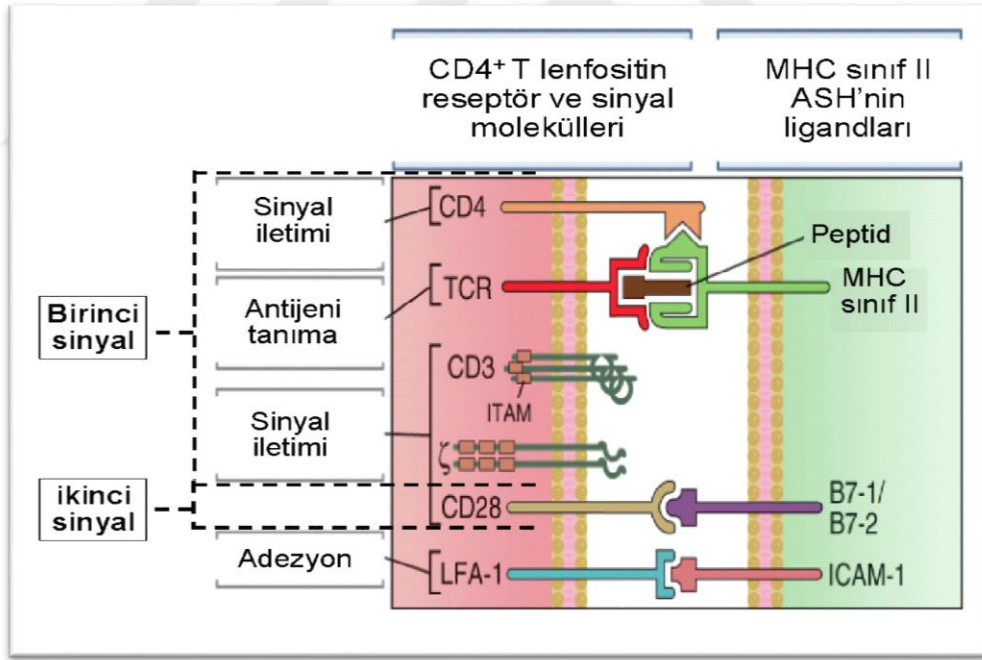
Kortekste bulunan ikili negatif timositler medullaya geçerken CD4 ve CD8 eş reseptörlerini birlikte eksprese eder ve ikili pozitif (CD4+CD8+) timosit olarak adlandırılırlar. Hücreler korteksten medullaya geçerken THR α zincir genlerinin

yeniden düzenlenmesi başlar. Ardından ikili pozitif evrede α zinciri eksprese olur ve daha sonra THR $\alpha\beta$ birleşmesi gerçekleşir. Medulladaki ikili pozitif timositlerin (CD4+CD8+ THR $\alpha\beta$) tekli pozitif timosit olarak adlandırılan (CD4+ veya CD8+ T hücreler) olgun hücrelere farklılaşması, MHC molekülleri ve konağa ait antijenlerin de olaya katıldığı seçim (selection) işlemi tarafından gerçekleştirilir. Seçimin hangi yönde ilerleyeceğini, kortekste timik epitel hücrelerinde bulunan MHC molekülleri tarafından sunulan konağa ait peptid antijenlerin T hücre reseptörü tarafından tanınma kuvveti belirler. Eğer tanınma işlemi zayıf tanınma kuvveti ile olursa pozitif seçim gerçekleşir ve timositin yaşaması sağlanır. İkili pozitif T hücreler konağa ait peptid-MHC kompleksini kuvvetli tanırsa apoptosisle yok edilirler, bu duruma negatif seçim (negative selection) adı verilir. Negatif seçim yoluyla konağın kendine tepki gösterecek (self reactive) potansiyel zararlı T hücreler yok edilmiş olur. Böylece immün sistem konağın kendine ait çok sayıda antijenine karşı yanıt vermez ve bu durum konağın kendine karşı toleransı (self-tolerance) olarak adlandırılır (1, 9, 11).

Pozitif seçim sırasında ikili pozitif T hücre reseptörleri MHC sınıf I moleküllerini tanıyan CD8 molekülünün ekspresyonunu korursa CD4 molekülünü kaybederler (CD4-CD8+). Bunun aksine, T hücreler CD4 molekülüne özgül olan MHC sınıf II moleküllerini tanırsa CD4 ekspresyonu devam eder ve CD8'in ekspresyonu kaybolur (CD4+CD8-). Böylece MHC sınıf I molekülünü tanıyan CD8+ veya MHC sınıf II molekülünü tanıyan CD4+ tekli pozitif T hücreler oluşur. Sonuç olarak, T hücrelerin fenotipik ve fonksiyonel CD4+CD8- veya CD4+CD8- T hücrelere farklılaşması medullada olur ve olgunlaşmış ancak naif T hücreler olarak dolaşıma katılırlar (4, 9, 11).

Dolaşıma çıkan olgun naif T hücrelerin efektör ve hafıza T hücrelerine dönüşmeleri için aktive olmaları gereklidir. Bu aktivasyon için gerekli olan ilk sinyal periferik lenfoid organlarda antijenin tanınmasıyla oluşur. ASH'ler aldıkları protein antijenleri işleyerek hücre yüzeyinde peptidler şeklinde MHC molekülleriyle birlikte sunarlar. T hücre üzerindeki THR ve CD4 veya CD8 eş reseptörü ile birlikte, ASH üzerindeki peptid antijen-MHC kompleksini tanır. Hücre dışı ortamdan veziküller içine alınan protein antijenler işlenerek MHC sınıf II molekülüyle CD4+ T hücrelere sunulur. Hücre içinde sitozolik veya nükleer protein antijenler ise MHC sınıf I molekülüyle CD8+ T hücrelere sunulur. MHC sınıf II molekülü ASH'de, MHC sınıf I

molekülü ise tüm çekirdekli hücrelerde eksprese olur. $THR\alpha\beta$ heterodimeri antijeni tanır ancak hücre içine sinyalleri iletmez. Hücre içine sinyal iletimi için γ , δ ve ϵ moleküllerinden oluşan CD3 ile ζ proteinleri gereklidir. THR ile bu protein zincirleri THR kompleksini oluşturarak hücre içine sinyal iletimini sağlar. Böylece T hücre aktivasyonu için birinci sinyal sağlanır (Şekil 2.3). ASH ile T hücre arasında THR kompleksi aracılığıyla sağlanan fiziksel temas immünolojik sinaps olarak adlandırılır. T hücrenin ASH'ye bağlanması adezyon molekülleri tarafından sağlamlaştırılır. T hücrenin ASH'ye bağlanmasında en önemli adezyon molekülü integrin ailesinden LFA-1'dir. LFA-1 ASH'deki ligandı olan ICAM-1'e bağlanır. T hücrenin tam aktivasyonu için antijenlere ek olarak ASH üzerinde eksprese olan eş uyarılara gereksinim vardır. En iyi tanımlanmış eş uyarılar ASH üzerinde eksprese olan B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) molekülleridir. B7 molekülleri T hücre üzerinde eksprese olan CD28 reseptörlerine bağlanır. B7:CD28 birleşmesiyle T hücre aktivasyonu için ikinci sinyal sağlanmış olur (Şekil 2.3) (4, 8, 9).



Şekil 2.3. T Hücre Aktivasyonunda Yer Alan Moleküller Ve İmmünolojik Sinaps (4)

(4 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Naif T lenfositlerin antijenle karşılaşmasının ardından antijen spesifik T lenfositlerin çoğalması uyarılır. Bu süreç klonal genişleme olarak adlandırılır. Burada

çoğalan işlevsel T lenfositlerin (CD4+ veya CD8+) bir kısmı lenfoid organları terk ederek dolaşıma geçer ve mikroorganizmayı yok etmek üzere enfeksiyon bölgesine ulaşır. Bazı işlevsel T lenfositler ise lenf düğümünde kalarak antikor üretimi için B hücrelerine uyarı verir. Antijene yanıt olarak çoğalan ancak işlevsel olarak etkin olmayan bir grup T hücresi ise bellek (memory) T hücresine dönüşür ve aylar veya yıllarca dolaşımında kalarak, aynı mikrop ile tekrar karşılaşmada hızlı cevap verilmesini sağlar (1).

CD4+ efektör yardımcı T hücrelerin Th1, Th2 ve Th17 (Th: T helper) olarak adlandırılan başlıca üç etkin hücre alt grubu vardır. Bu gruplar farklı tip enfeksiyöz ajanlara karşı konak savunmasında işlev görür ve immünolojik hastalıkların değişik tipteki doku hasarlarına neden olurlar. Th9, Th22 hücreler ile regülatör T (Treg) ve folliküler yardımcı T hücreler (Tfh) efektör CD4+ T hücrelerin diğer üyeleridir. Bu hücrelerin gelişimleri için gerekli moleküller, ürettikleri sitokinler ve fonksiyonları ile hastalıklarda oynadıkları rol Tablo 2.2’de özet olarak sunulmuştur.

Tablo 2.2. CD4⁺ T Hücre Alt Grupları: hücre gelişimi için gerekli olan faktörler ve hastalıklardaki rolleri (4, 12)

CD4 ⁺ T hücre alt grupları	Uyarıcı sitokinler	Baskılayan sitokinler	Üretilen sitokinler	Konak savunmasındaki rolü	Yer aldığı patoloji
Th1	IL12 IFN γ	IL4 IL10	IFN γ	Antiviral ve antibakteriyel immünite Hücre aracılı immünite	Mikobakteriyel hastalığa mendiliyen duyarlılık, Multiple skleroz
Th2	IL4	IFN γ	IL4 IL5 IL13	Hücre dışı parazitlere karşı immünite	Allerji, astım, atopik dermatit
Th17	IL23 IL1 β IL-6 IL1 β TGF β	IL4 IFN γ IL27 IL2 TGF β	IL17A IL17F IL21 IL22 IL26	Mükokütanöz alanların korunması, Antimikrobiyal immünite, İnflamatuar bağırsak hastalığı	İnflamatuar bağırsak hastalığı, Fungal enfeksiyona duyarlılık

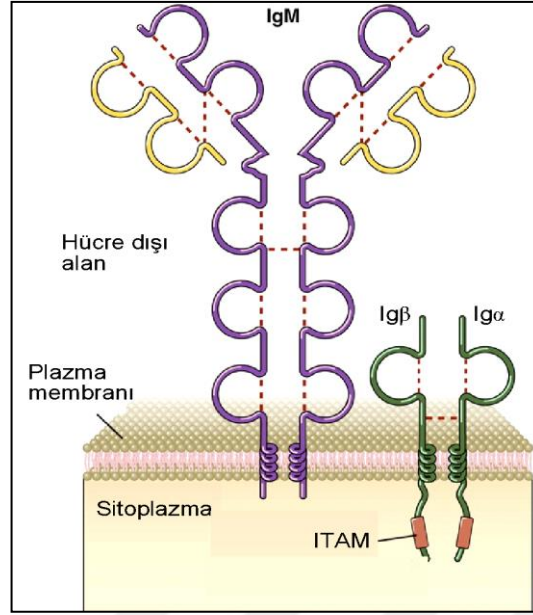
Tablo 2.2. (Devamı) CD4+ T Hücre Alt Grupları: hücre gelişimi için gerekli olan faktörler ve hastalıklardaki rolleri (4, 12)

CD4+ T hücre alt grupları	Uyarıcı sitokinler	Baskılayan sitokinler	Üretilen sitokinler	Konak savunmasındaki rolü	Yer aldığı patoloji
Th9	TGF β IL9	IFN γ	IL9	Helmintik enfeksiyonlara karşı koruma	Allerji, astım, atopik dermatit
Th22	TNF IL6	Yüksek miktarda TGF β	IL22	İmmün bariyerler, Doğal immünitinin desteklenmesi, Doku rejenerasyonu	Allerji, Eklemlerde ve bariyerlerde inflamasyon
Treg	TGF β IL2	IL16	TGF β IL10	İmmün supresyon	IPEX sendromu
Tfh	IL6 IL21 IL27 IL12	IL2 IL10	IL21 IL4 IL10	B hücrenin aktivasyon ve farklılaşmasına yardım, Uzun süreli antikor yanıtının üretilmesi	Humoral immün yetmezlik, Otoimmünite, T hücreli lenfoma

(4 ve 12 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır)

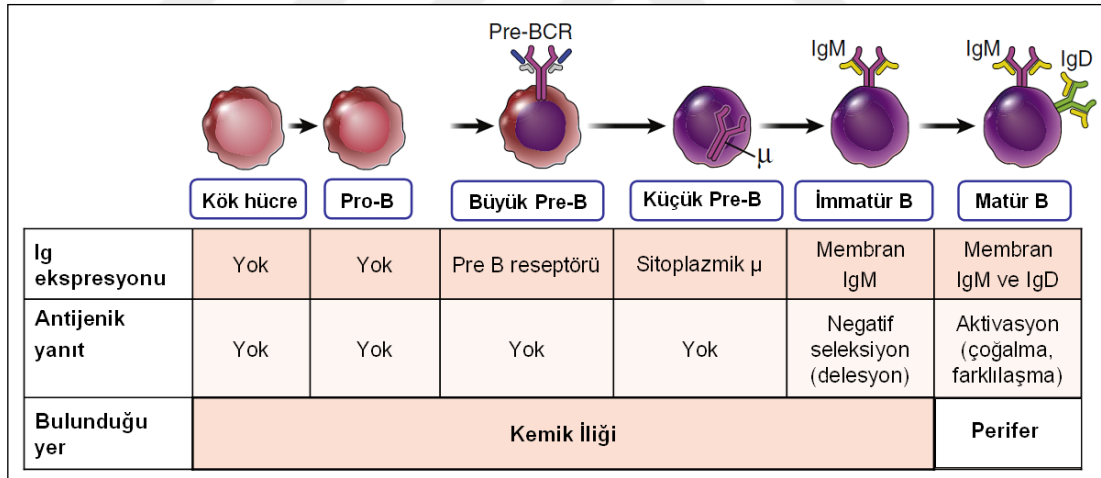
2.2.2. B Hücre Gelişimi ve Aktivasyonu

B lenfosit gelişimi kemik iliğinde gerçekleşir. İnsanlarda bir B hücre öncülünden matür B hücresi oluşması için gereken zaman 2-3 gündür. İlk olarak B hücre öncülünde B hücre reseptörünün (BHR) ağır zincir kısmı sentezlenir. Ardından BHR'nün hafif zincir kısmı sentezlenir ve pre-B evresi tamamlanmış olur. Bu işlemler THR sentezine benzer şekilde VDJ rekombinasyonu ile gerçekleşir ve kemik iliğinde immatür B hücre evresinde yüzey antijen reseptörü olan IgM sentezlenmiş olur (Şekil 2.4). Bu aşamadan sonra immatür B hücresi perifere salınır ve IgM'den IgD dönüşümü gerçekleşerek matür B hücre evresine geçilmiş olur (Şekil 2.5)(1).



Şekil 2.4. B hücre reseptörü (IgM) ve B hücre reseptör kompleksi(4)

(4 numaralı kaynaktan alınmıştır)



Şekil 2.5. B Hücre Gelişim Aşamaları(1)

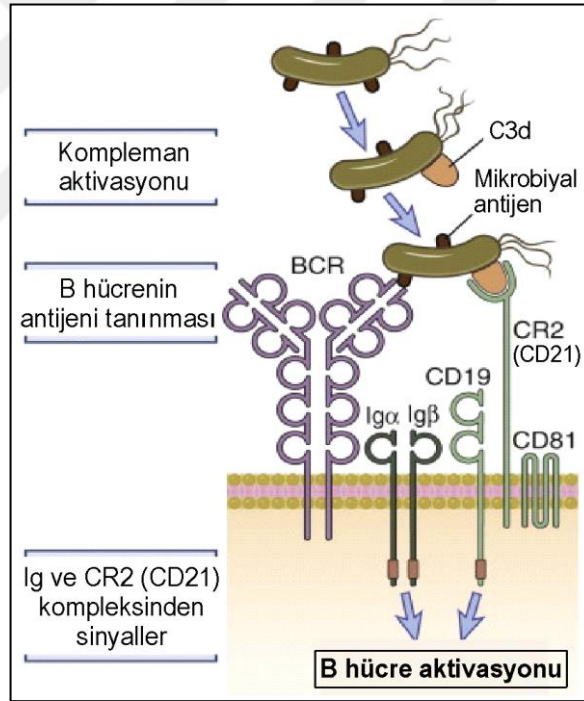
(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

B hücre gelişiminin ikinci basamağında antijenle karşılaşma ve B hücre aktivasyonu yer alır. Naif matür B hücreler kendilerine uygun antijenleri aramak için periferik lenfoid dokulara göç eder. Matür naif B hücreleri, antijeni BHR aracılığı ile direkt olarak veya antijen sunucu hücre yardımı ile tanıyabilir ancak antikor sekresyonu yapamazlar. Antikor sekresyonu yapabilmeleri için önce aktive olmaları

gerekmektedir ki B hücre aktivasyonu ardışık kompleks basamaklardan oluşan bir dizi olaydır (1, 4). B hücre aktivasyonu Th hücre-bağımlı ve Th hücre-bağımsız olmak üzere iki şekilde gerçekleşir.

Th hücre bağımsız antijenlerle B hücre aktivasyonu:

Protein yapıda olmayan polisakkarid ve lipid gibi antijenler Th hücreye gereksinim duymadan antikor üretimini uyarırlar ve bu tip antijenler T bağımsız antijenler olarak adlandırılırlar. Bu antijenler BHR kompleksine çapraz bağlanarak, alternatif kompleman sistemini veya B hücreler üzerindeki toll like resptörlerini (TLR) aktive ederek etkisini gösterir (Şekil 2.6). Oluşan kısa ömürlü plazma hücrelerinden üretilen antikorlar genellikle düşük bağlanma kapasitesi ve sınırlı izotip dönüşümü yeteneğine sahip IgM tipi antikorlardır. B hücrelerinde affinite maturasyonu, izotip değişimi oluşmaz ve hafıza B hücresine dönüşüm gerçekleşmez (1, 4).



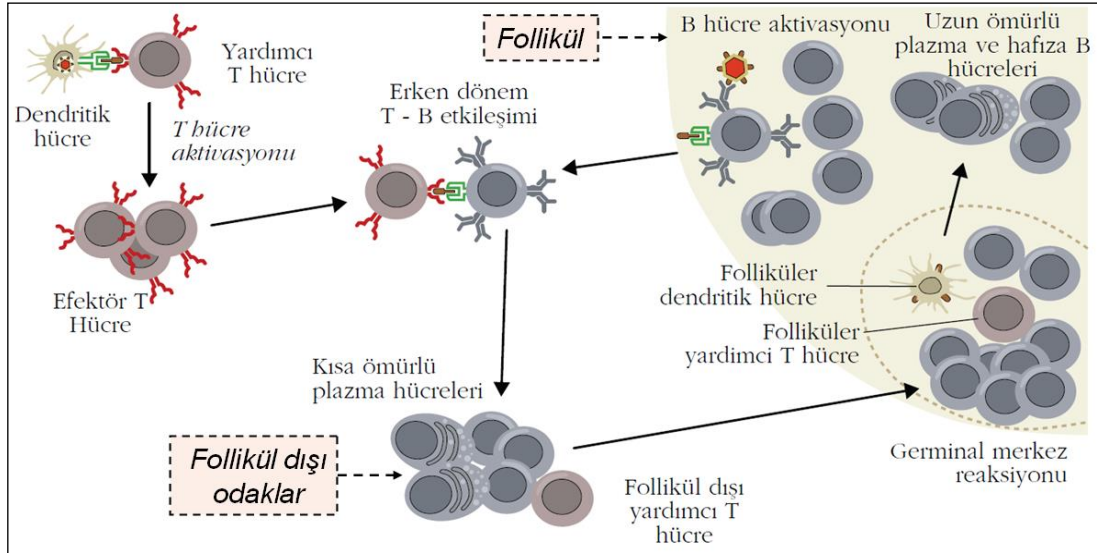
Şekil 2.6. B hücre aktivasyonunda kompleman protein C3d'nin rolü (4)

(4 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Th bağımlı antijenlerle B hücre aktivasyonu:

Protein yapıdaki antijenlere karşı antikor yanıtında Th hücrelerin olaya katılımı gerekir. Ancak Th hücrelerin protein yapıdaki antijenler büyük moleküler yapıda

olduğu için direkt B hücre aktivasyonuna neden olmazlar. ASH'lerin yakalayıp periferik lenfoid dokulara getirdiği protein yapıdaki antijenler peptid şeklinde işlenir ve MHC sınıf 2 molekülleri ile Th'ne sunulur. Böylece T hücre aktivasyonu ve ardından B hücre aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan T ve B hücreler lenfoid dokunun medullasında, T hücre alanı ve follikül sınırında bir araya gelir. T hücreden eksprese olan CD40L'ın B hücreden eksprese olan CD40'a bağlanması ve aktive Th'den salınan sitokinlerle B hücreye aktivasyon için yeni sinyaller gönderilir. Bu alanda küçük follikül dışı odaklar oluşur. B hücreler bu odaklarda erken antikor yanıtını sağlayan kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler. Aktive olan bazı Th'ler folliküler yardımcı T (Tfh) hücresine dönüşür. Tfh ile birlikte bir kısım aktive B hücre follikül içine göç eder. Aktive B hücreler follikül içinde çoğalarak germinal merkezleri oluşturur. Germinal merkezler izotip dönüşümü, somatik mutasyon, afinite matürasyonunu sağlayan seçim işlemleri, hafıza B hücreleri ve kemik iliğine göç eden uzun ömürlü plazma hücrelerinin yapıldığı yerlerdir (Şekil 2.7). B hücreler germinal merkezde, izotip dönüşümü sonucu IgM ve IgD üreten hücrelerden diğer izotipleri (IgG, IgA, IgE) üreten hücrelere dönüşür. İzotip dönüşümü olduğu sırada immünglobulin genlerinde, somatik hiper mutasyonla antijenler için daha yüksek afiniteli antikorlar üretilir. Bu işleme afinite matürasyonu denir (1, 4, 8).



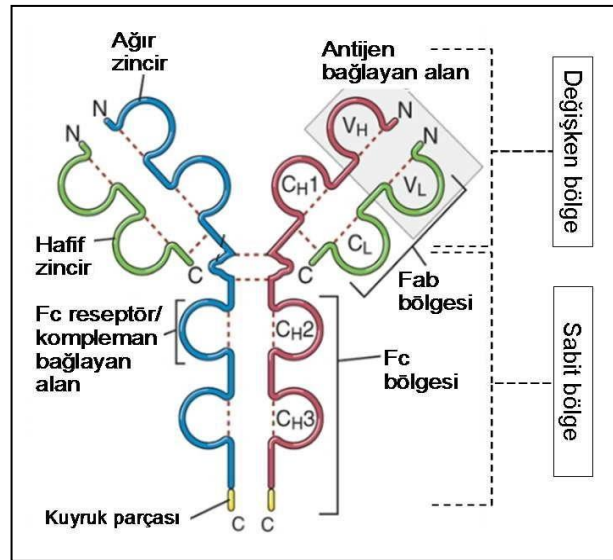
Şekil 2.7. T Hücre Bağımlı Protein Antijenlere Karşı Humoral İmmün Yanıt Olaylarının Gelişimi (4)

(4 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

2.3. İMMÜNGLOBULİNLER

İmmünglobulinler, antijenlere yanıt olarak plazma hücrelerinden üretilen ve antikor olarak görev yapan glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Temel görevleri, antijen ve toksinlerin nötralizasyonu, mikroorganizmaların opsonizasyonu ve fagositozu ile kompleman aktivasyonudur (1).

İmmünglobulin ana yapısı 2'si ağır (heavy, H), 2'si hafif (light, L) zincir olmak üzere 4 polipeptid zincirden oluşur. Hafif zincir gen bölgesi 3 segmentten oluşur (V_L , J_L , C_L). Hafif zincirin κ (kappa) ve λ (lambda) olmak üzere iki farklı tipi vardır (13). Bir immünglobulin molekülündeki iki hafif zincirin ikisi de ya kappa yada lambdadır. Ağır zincir ise her immünglobulin alt sınıfı için farklı yapıdadır ve immünglobulinin fonksiyonunu belirler. Ağır zincirin 9 (IgM, IgD, IgG1-4, IgA, IgA2, IgE) farklı tipi bulunur ve ağır zincir gen bölgesi 4 gen segmentinden (V_H , D, J_H , C_H) oluşur. Ağır ve hafif zincirler birbirleri ile ve kendi aralarında disülfid bağlar ile bağlanır. Zincirlerin bir ucunda NH_2 molekülü bulunur ve aminoterminal (N-terminal) olarak adlandırılır. Diğer uçta ise $COOH$ molekülü bulunur ve karboksiterminal (C-terminal) olarak adlandırılır. N-terminalin bulunduğu fragman hafif ve ağır zincirden oluşan, antijen ile bağlanabilen kısımdır ve Fab (antigen-binding fragment) olarak isimlendirilir. C terminalinin bulunduğu fragman, molekülün biyolojik etkinlik gösteren kısmıdır, bu fragmana kristalize olabilir fragman (Fc) denir (Şekil 2.8) (1, 13, 14).



Şekil 2.8. Antikoru Yapısı(4)

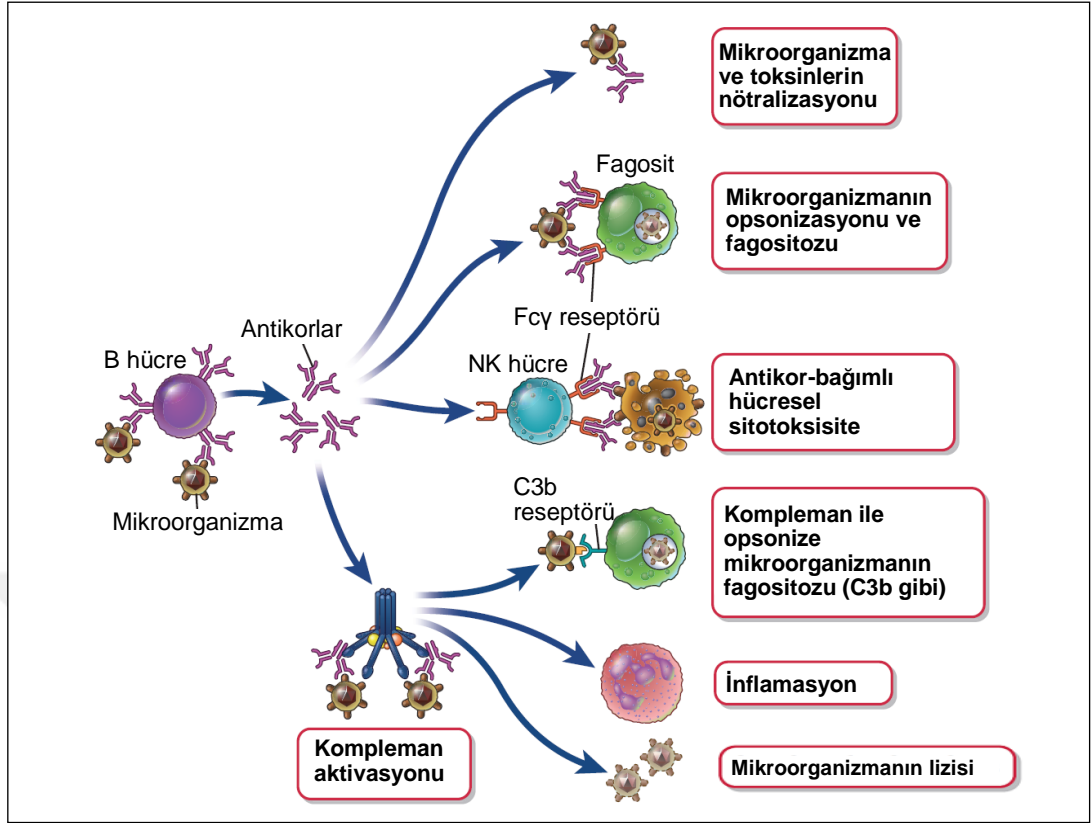
(4 numaralı kaynaktan alınmıştır)

İki hafif zincir ile iki ağır zincirden oluşan antikorun yapısı monomerik formdadır. İki immünglobulin grubu dışında diğer tüm immünglobulinler monomerik formdadır. Salgısal halde bulunabilen IgA, iki molekülün birleşmesi ile dimerik yapıda iken, IgM ise 5 molekülün birleşmesi ile pentamer yapıdadır. İmmünglobulinler sahip oldukları ağır zincir tipine göre 5'e ayrılır; IgM, IgD, IgG, IgA ve IgE(1, 14). Antikor izotiplerinin genel özellikleri tablo 2.3'de sunulmuştur. Antikorların efektör fonksiyonları şekil 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Antikor İzotipleri (8)

Antikor izotipi	Plazma Derişimi (mg/ml)	Yarı ömrü (gün)	Salgılanan Form	Fonksiyon
IgA	3.5	6	Dimer (genellikle) Monomer	Mukozal immünite: mukozal organların (gastrointestinal ve solunum yolları) lümenlerindeki mikroorganizma ve toksinlerin nötralizasyonu
IgD	Eser	3	Monomer	B hücre antijen reseptörü
IgE	0.05	2	Monomer	Mast hücre degranülasyonu (aşırı duyarlılık reaksiyonları) Helminlere karşı eozinofil aracılı savunma
IgG	13.5	23	Monomer	Fagositoz için antijenlerin makrofajlar ve nötrofiller tarafından opsonizasyonu Klasik kompleman yolunun aktivasyonu Doğal öldürücü hücrelerin aracılık ettiği antikora bağlı hücre aracılı sitotoksitate Yenidoğan bağışıklığı: anneden gelen antikor plasenta ve bağırsaktan transfer olur B hücresi aktivasyonunun geri bildirim inhibisyonu Mikroorganizma ve toksinlerin nötralizasyonu
IgM	1.5	5	Pentamer	Naif B hücre antijen reseptörü Mikroorganizma ve toksinlerin nötralizasyonu Kompleman aktivasyonu

(8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)



Şekil 2.9. Antikorların Efektör Fonksiyonları (8)

(8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

2.3.1. İmmünglobulin G (IgG)

IgG serumda en fazla bulunan immünglobulindir, serum immünglobulin havuzunun %70-75'ini oluşturur ve yarı ömrü en uzun immünglobulindir. İki hafif, iki ağır zincirden oluşan monomerik yapıdadır. IgG tüm iç vücut sıvılarında bulunur. Plasentayı geçebilen tek immünglobulindir. Plasentada eksprese edilen yenidoğan Fc reseptörü (FcRn) maternal IgG'nin fetüse transferine aracılık ederek yenidoğana koruma sağlar. Endotel hücreleri ve fagositlerde eksprese edilen FcRn IgG'nin hücre içi katabolizmadan korunmasında özel bir rol oynar, böylece kandaki yarı ömrünü uzatır. IgG sekonder immün yanıtta ve antitoksinlerin inaktive edilmesinde ana rolü oynar. IgG'nin IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 alt grubu bulunur. IgG'nin opsonizasyon ve kompleman fiksasyon etkisi başlıca IgG1 ve IgG3 tarafından sağlanır (1, 14). IgG1 ve IgG3 antikorları genellikle protein antijenlerine yanıt olarak indüklenirken, IgG2 ve IgG4 antikorları polisakarit antijenleri ile ilişkilidir (13).

2.3.2. İmmünglobulin A (IgA)

IgA serum immünglobulin havuzunun % 15-20'sini oluşturur. IgA hem monomerik hem de dimerik yapıda bulunabilir. IgA en sık dimerik biçimde bulunur. IgA mukozal lenfoid dokularda üretilen ve mukozal epitelden salgılanan major immünglobulin izotipidir. Mukozal organların lümenlerindeki mikroorganizmalara bağlanır ve bunları nötralize eder. IgA plesentadan geçemez, ancak bebekler annenin kolostrumundan ve sütünden yutma yoluyla IgA antikoru alırlar (1). IgA, iki IgA alt sınıfına (IgA1 ve IgA2) ayrılır. Serum IgA'sının %80-90'ını monomer yapıda olan IgA1 alt grubu oluşturur. Ekzokrin salgılarda ise dimer yapıda olan IgA2 hakimdir ve kompleman sisteminin alternatif yolunun aktivasyonunda asıl etkin olan IgA2'dir (13, 15).

2.3.3. İmmünglobulin M (IgM)

IgM, B hücresi gelişimi sırasında eksprese edilen ilk immünoglobulindir. Naif B hücre yüzeyinde monomerik yapıda eksprese olur ve immatüritesinden dolayı düşük afiniteye sahiptir (13). IgM patojenlere karşı ilk savunma hattını sağlayan immünglobulindir. Serum immünglobulinlerin %10'unu oluşturur. IgM antikoru baskın formu pentameriktir, ancak az miktarda heksamer ve monomer de formda da bulunabilirler. Çoklu antijen bağlama bölgeleri, IgM'ye antijen için daha yüksek bir afinite verir (15, 16). Pentamerik yapıdaki IgM, antijeni yıkım için opsonize ederek ve komplemanı sabitleyerek işlev görür (13).

2.3.4. İmmünglobulin E (IgE)

IgE'nin keşfi, diğer immünoglobulin alt sınıflarının keşfinden çok daha sonra yapılmıştır. 1968'de, WHO Uluslararası İmmünoglobulinler Referans Merkezi, beşinci bir immünoglobulin izotipi olan IgE'nin varlığını bildirmiştir (17). Normalde plazmada 1 µg/mL'den daha düşük bir konsantrasyonda bulunur ve serum Ig'lerin % 0.004'ünü oluşturur. Serumda yaklaşık 2 günlük bir yarı ömre sahiptir. Fc parçası ile mast hücresi ve bazofil lökositlere bağlanabilme özelliğindedir ve bağlandığı zaman bu hücreleri duyarlı hale getirirler. Allerjik reaksiyonlarda, parazitlere karşı savunmada rol alır (1, 16).

2.3.5. İmmünglobulin D (IgD)

Dolaşımda eser miktarda bulunan IgD kısa yarı ömürlü, monomer yapısında ve dolaşımdaki işlevi bilinmemektedir (1). IgD kemik iliğinden ayrıldıktan sonra periferde matür B hücre yüzeyinde genellikle monomerik IgM ile birlikte ekspres olur. Hücre yüzeyine bağlı IgD'nin, aktivasyon durumundaki değişiklikler yoluyla B hücresinin gelişim aşamalarını etkilediği ileri sürülmüştür (13).

2.4. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

Primer immün yetmezlikler (PİY) immün sistemde yer alan çeşitli hücre ve yapı taşlarının gelişim, farklılaşma ve/veya fonksiyonunu etkileyen bozukluklar sonucunda ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. PİY'ler genellikle tek gen kalıtımı göstermekle birlikte poligenik kalıtım gösteren PİY'ler de tanımlanmıştır (18).

PİY'ler klinik olarak enfeksiyonlar, otoimmünite, otoinflamatuar hastalıklar, alerji, kemik iliği yetmezliği ve/veya maligniteye karşı artmış duyarlılık ile kendini gösterir. Bireysel olarak nadir olmakla birlikte, PİY'li bireylerin toplam sayısı önemli bir sağlık yükü oluşturur (19).

PİY'ler 10,000-50,000'de 1 canlı doğumda görülen nadir hastalıklar olarak kabul edilmekteydi. Ancak, yeni PİY hastalıklarının keşfedilmesi ve klinik fenotiplerin daha iyi tanımlanmasıyla bu hastalıkların genel prevalansının en az 1,000-5,000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir (20).

İlk tanımlanan PİY hastalığı 1952 yılında Ogden Bruton tarafından tanımlanan Bruton hastalığıdır (X'e bağlı agamaglobulinemi). Bruton, pnömokok enfeksiyonları geçiren hastada serum gama globülinlerinin olmadığını göstermiş ve gamaglobulin tedavisiyle hastayı başarılı bir şekilde tedavi etmiştir (21). Daha sonrasında Glanzmann ve Riniker, şiddetli lenfopeni ve lenfoid doku atrofisi olan ve yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara yenik düşen bir bebek tanımlamışlardır (22). Ardından Hitzig, hem gama globülinleri hem de lenfositleri olmayan erken başlangıçlı yaşamı tehdit eden enfeksiyonları olan diğer bebekleri bildirmiştir (23). Başlangıçta İsviçre tipi agamaglobulinemi (Bruton'un agamaglobulinemisinden ayırt etmek için) olarak adlandırılan bu klinik durum, günümüzde ağır kombine immün yetmezlik

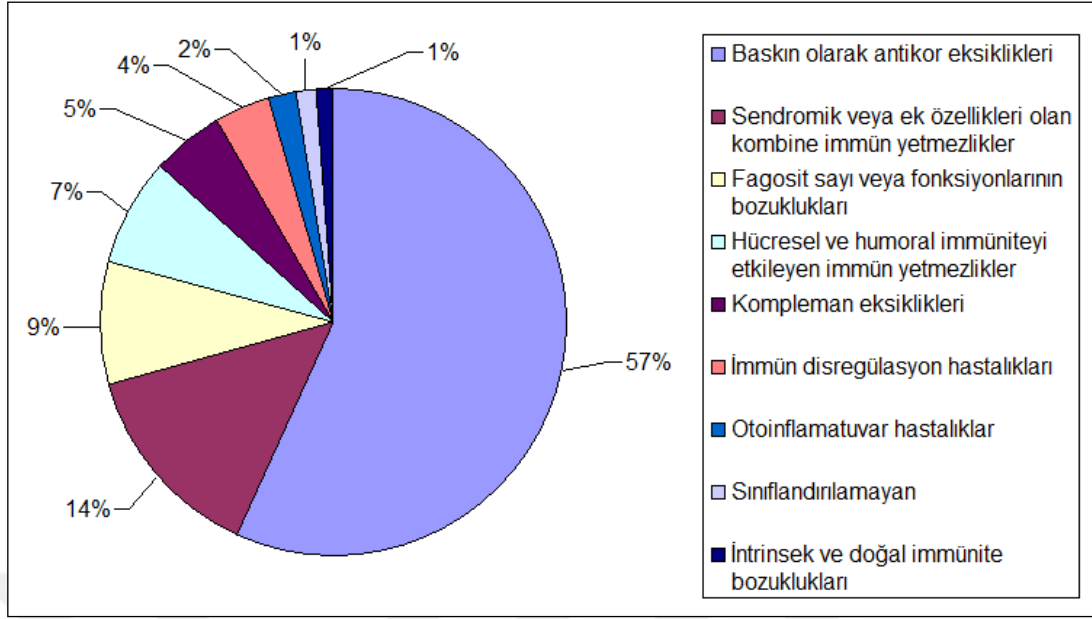
(AKİY) olarak anılmaktadır (24). İzole agamaglobulinemi ve AKİY birlikte, enfeksiyonlara karşı korumada sırasıyla hüморal ve hücrel bağışıklığın oynadığı kritik rolün kanıtlarını göstermiş, birkaç yıl sonra da T ve B hücrelerinin keşfine giden yolu açmıştır (25).

Yıllar içerisinde primer immün yetmezlik tanısında tıp alanındaki gelişmeler ile paralel olarak belirgin ilerleme sağlanmıştır. Günümüzde PİY ile ilişkili 498 gen kusuru ile birlikte 485 PİY hastalığı tanımlanmıştır (19).

İki yılda bir yeniden gözden geçirilerek güncellenen, son olarak 2022’de yayımlanan PİY sınıflandırması şu şekildedir (19):

1. Hücrel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler
2. Sendromik veya ek özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
3. Baskın olarak antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagosit sayı veya fonksiyonlarının bozuklukları
6. İntrinsek ve doğal immünite bozuklukları
7. Otoinflamatuar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. Doğuştan bağışıklık bozukluklarının fenokopyaları

ESID veritabanına 2014 yılı itibarıyla 19,355 PİY tanılı hasta bildirilmiştir. Bu hastaların %57’ sini baskın olarak antikor eksiklikleri, %14’ ünü sendromik veya ek özellikleri olan kombine immün yetmezlikler, %9’ unu fagosit sayı veya fonksiyonlarının bozuklukları, %7’ sini hücrel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler, %5’ ini kompleman eksiklikleri, %4’ ünü immün disregülasyon hastalıkları, %2’ sini otoinflamatuar hastalıklar, %1’ ini intrinsek ve doğal immünite bozuklukları ve %1’ ini sınıflandırılmayan immün yetmezlikler oluşturmaktadır (Şekil 2.10) (26).



Şekil 2.10. ESİD 2014 Kayıtlarında Primer İmmün Yetmezliklerin Dağılımı (26)

(26 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.4.1. Baskın Olarak Antikor Eksikliği ile Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler

PİY hastalıklarının en büyük grubunu baskın olarak antikor eksikliği ile seyreden PİY'ler oluşturmaktadır. Bu hastalıklar B hücre yokluğu, B hücre fonksiyon bozuklukları, azalmış immünglobulin üretimi ve antikor eksiklikleri sonucu oluşurlar. Spesifik immünglobulin düzeyi ve B hücre eksikliğine göre dört alt gruba ayrılır. Kapsüllü bakterilerle tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları sıktır. Deri ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları da sıktır. Ancak sepsis, menenjit ve osteomyelit gibi daha invaziv bakteriyel enfeksiyonlar da görülür. Bu grup hastalıklarda otoimmünite, otoinflamasyon ve enteropati gibi enfeksiyöz olmayan bir dizi komplikasyonu vardır ve bunlar tek semptom da olabilir (27-29).

IUIS tarafından Haziran 2022'de primer immün yetmezliklerin yeni sınıflanması yayınlanmıştır. Buna göre baskın olarak antikor eksiklikleri ile seyreden primer immün yetmezlikler Tablo 2.4' deki gibi sınıflandırılmıştır (19).

Tablo 2.4: Baskın Olarak Antikor Eksikliği İle Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler (19)

1. Tüm immünglobülin izotiplerinde ciddi düşüklük ile ağır B hücre düşüklüğü veya yokluğu, agammaglobulinemi			
Hastalık	Genetik Bozukluk	Kalıtım	
BTK eksikliği, X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA)	<i>BTK</i>	X'e bağlı	
μ ağır zincir eksikliği	<i>IGHM</i>	OR	
λ5 eksikliği	<i>IGLL1</i>	OR	
Igα eksikliği	<i>CD79A</i>	OR	
Igβ eksikliği	<i>CD79B</i>	OR	
BLNK eksikliği	<i>BLNK</i>	OR	
p110δ eksikliği	<i>PIK3CD</i>	OR	
p85 eksikliği	<i>PIK3R1</i>	OR	
E47 transkripsiyon faktör eksikliği	<i>TCF3</i>	OR, OD	
SLC39A7 (ZIP7) eksikliği	<i>SLC39A7</i>	OR	
Hoffman sendromu/TOP2B eksikliği	<i>TOP2B</i>	OD	
FNIP1 eksikliği	<i>FNIP1</i>	OR	
PU1 eksikliği	<i>SPI1</i>	OD	
2. En az 2 immünglobülin izotipinde ciddi düşüklük ile normal veya düşük B hücre sayısı, yaygın değişken immün yetmezlik fenotipi (YDİY)			
Hastalık	Genetik Bozukluk	Kalıtım	
Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), genetik nedeni bilinmeyen form	Bilinmiyor	Değişken	
Aktive p110δ sendromu (APDS)	APDS1	<i>PIK3CD</i> (GOF)	OD
	APDS2	<i>PIK3R1</i>	OD
PTEN eksikliği	<i>PTEN</i>	OD	
CD19 eksikliği	<i>CD19</i>	OR	
CD81 eksikliği	<i>CD81</i>	OR	
CD20 eksikliği	<i>CD20</i>	OR	
CD21 eksikliği	<i>CD21</i>	OR	
TAC1 eksikliği	<i>TNFRSF13B</i>	OR, OD	
BAFF reseptör eksikliği	<i>TNFRSF13C</i>	OR	
TWEAK eksikliği	<i>TNFSF12</i>	OD	
TRNT1 eksikliği	<i>TRNT1</i>	OR	
NFKB1 eksikliği	<i>NFKB1</i>	OD	
NFKB2 eksikliği	<i>NFKB2</i>	OD	
IKAROS eksikliği	<i>IKZF1</i>	OD	
IRF2BP2 eksikliği	<i>IRF2BP2</i>	OD	
ATP6AP1 eksikliği	<i>ATP6AP1</i>	X'e bağlı	
ARHGEF1 eksikliği	<i>ARHGEF1</i>	OR	
SH3KBP1 (CIN85) eksikliği	<i>SH3KBP1</i>	X'e bağlı	
SEC61A1 eksikliği	<i>SEC61A1</i>	OD	
RAC2 deficiency	<i>RAC</i>	OR	
Mannosyl-oligosaccharide glucosidase eksikliği	<i>MOGS</i>	OR	
PIK3CG eksikliği	<i>PIK3CG</i>	OR	
BOB1 eksikliği	<i>POU2AF1</i>	OR	

Tablo 2.4: (Devamı) Baskın Olarak Antikor Eksikliği İle Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler (19)

3. IgG ve IgA düzeylerinde ciddi düşüklük ile birlikte normal veya artmış IgM ve normal B hücre sayısı, Hiper IgM		
Hastalık	Genetik Bozukluk	Kalıtım
AID eksikliği	<i>AICDA</i>	OR, OD
UNG eksikliği	<i>UNG</i>	OR
INO80 eksikliği	<i>INO80</i>	OR
MSH6 eksikliği	<i>MSH6</i>	OR
CTNNB1 eksikliği	<i>CTNNB1</i>	OR
APRIL eksikliği	<i>TNFSF13</i>	OR
4. İzotip, Hafif Zincir veya Fonksiyonel bozukluklar ile genellikle normal B hücre sayısı		
Hastalık	Genetik Bozukluk	Kalıtım
Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları	14q32'de mutasyonlar	OR
Kappa zincir eksikliği	<i>IGKC</i>	OR
İzole IgG alt grup eksikliği	Bilinmiyor	?
IgA eksikliği ile IgG alt grup eksikliği	Bilinmiyor	?
Selektif IgA eksikliği	Bilinmiyor	?
Normal Ig düzeyleri ve normal B hücre sayıları ile spesifik antikor eksikliği	Bilinmiyor	?
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	Bilinmiyor	?
CARD11	<i>CARD11</i> (GOF)	OD
Selektif IgM eksikliği	Bilinmiyor	?
OR: otozomal resesif, OD: otozomal dominant, GOF: gain of function (fonksiyon kazandıran)		

(19 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

2.4.1.1. Selektif IgM (SIgM) eksikliği

SIgM eksikliği nadir görülen bir disgamaglobulinemidir. Primer hümmoral immün yetmezlikler altında sınıflandırılır. ESID kayıt sistemi primer SIgM eksikliğini, serum IgM seviyesinin, yaşa göre referans seviyelerin 2 standart sapmasının (<-2SD) altında ve serum IgA, IgG ve IgG alt grup seviyeleri ile aşılama yanıtlarının normal olması, T hücre kusurlarının ve neden olan belirlenmiş bir immün yetmezliğin olmaması olarak tanımlar (30, 31).

SIgM eksikliğinin patogenezi net olarak bilinmemektedir ve henüz genetik veya moleküler bir temel tanımlanmamıştır. Bununla birlikte kusurlu B hücre olgunlaşmasına veya T hücre işlev bozukluğuna bağlı olabileceğini düşündüren bazı hipotezler vardır (32, 33). SIgM eksikliği patogenezinde yer aldığı ileri sürülen bazı mekanizmalar Tablo 2.5’de sunulmuştur.

Tablo 2.5. SIgM Eksikliği Patogenezinde Yer Aldığı İleri Sürülen Bazı Mekanizmalar (34)

Mekanizmalar	Referans
T helper hücre aktivitesinde azalma	(35)
İzotip spesifik supresör T hücrelerinde artış	(36, 37)
CD8+ Treg hücrelerinde artış	(38)
İntrinsik B hücre defekti	(39, 40)
Düzenleyici B hücreleri (Breg) artışı	(38)
μ mRNA transkriptlerinin kusurlu salgılanması	(40)
Protein transport genlerindeki mutasyonlar	(34)

(34 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

1967 yılında Hobbs ve ark. (41) ilk olarak meningokokal menenjit ile başvuran SIgM eksikliği (tip V disgamaglobulinemi) olan çocukları tanımlamıştır. SIgM eksikliği' nin sıklığı için bildirilen büyük ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır. Toplum temelli bir çalışmada, SIgM eksikliği prevalansı %0,03 olarak rapor edilmiştir (42). İran'da 3.000'den fazla sağlıklı yetişkin kan bankası kan bağışçısının taranmasında SIgM eksikliği prevalansı %0,37 olarak bulunmuştur (43). İmmünoloji ve immün yetmezlik kliniklerinde ise prevalans %0,07-2,1 olarak bildirilmiştir (44, 45).

SIgM eksikliği saptanan olgularda klinik asemptomatik olabileceği gibi, tekrarlayan enfeksiyonlar, artmış alerjik ve otoimmün hastalıklar ya da malignite de görülebilmektedir. Klinik özellikler ayrıntılı olarak incelendiğinde hastaların %80'inden fazlasında tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Bu enfeksiyonların bazıları hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (41, 46, 47). SIgM eksikliğinin enfeksiyöz prezentasyonları arasında tekrarlayan otitis media, kronik sinüzit, bronşit, bronşektazi, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, selülit, abse, menenjit, sepsis vb bulunur. SIgM eksikliği olan hastaların yaklaşık %40' ı alerjik belirtiler gösterir. Bazı yayınlarda, atopik hastalıklar ile SIgM eksikliği arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiştir. Bildirilen vakalarda SIgM eksikliğinde astım ve alerjik rinit sıklığı %30 ile %45 arasında değişmektedir (30, 44, 48, 49). Diğer primer immün yetmezliklerde olduğu gibi otoimmünite ve otoimmün hastalıklar SIgM eksikliği mevcut olan hastalarda genel popülasyona göre daha yaygındır (50, 51). SIgM eksikliği ile ilişkili otoimmün hastalıklar SLE,romatoid artrit, hashimoto tiroiditi, otoimmün hemolitik

anemi (OHA), çölyak hastalığı, vitiligo, polimiyozit, otoimmün glomerulonefrit ve kronik ITP olarak sayılabilir (52).

SIgM eksikliğinde tedavi seçimi hastanın kliniğine göre yapılır. Asemptomatik hastalar tedavisiz takibe alınır. Tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda ise tekrarı engellemeye yönelik önlemler arasında aşılar, alerjik solunum yolu hastalığının yönetimi ve bazı durumlarda profilaktik antibiyotikler veya immünglobulin tedavisi yer alır. Önlemlere rağmen sık enfeksiyon geçirmeye devam eden hastalara profilaktik antibiyotikler uygulanabilir. Yel ve arkadaşları (53), intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisinin SIgM eksikliği hastalarında enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti açısından olumlu etkilerini bildirmiştir. Goldstein ve arkadaşları (54), retrospektif bir analizinde SIgM eksikliği, bronşiektazi ve astım birlikteliği olan dört hastada yüksek doz IVIG kullanarak klinik iyileşme gözlemlemiştir. Yakın zamanda Patel ve arkadaşları (55), düşük pnömokok antikor titresine sahip, tekrarlayan çoklu enfeksiyonları olan ve subkutan immünoglobulin tedavisine yanıt veren sIgM eksikliği olan bir hasta bildirdi. Bu nedenle, spesifik antikor eksikliği olan semptomatik SIgM eksikliği hastaları, immünoglobulin tedavisi için aday olarak kabul edilebilir (34).

SIgM eksikliği olan hastaların prognozu hakkında yeterli bilgi yoktur, çünkü hasta sayısı azdır ve son yıllarda konu hakkında artan yayın sayısına rağmen yapılan çalışma sayısı azdır. Bazı infantlarda SIgM eksikliği' nin geçici olabildiği bildirilmiştir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda, 2006- 2021 yılları arasında başvuran selektif IgM eksikliği (SIgM eksikliği) tanısı alan 249 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için T.C. SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 2020-141/262 karar numaralı etik kurul onayı alındı.

3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Çalışmaya SIgM eksikliği tanısı alan 1 ay-18 yaş arası 249 hasta dahil edildi. SIgM eksikliği IUIS 2020 yılında yayınlanan raporuna göre artık PİY sınıflandırması içinde kabul edilmiştir (67). Yine 2019 yılında yayınlanan ESID tanı kriterlerine göre SIgM eksikliği' nin tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu tanı kriterlerine göre SIgM eksikliği; yaşa göre normalin 2 SD'nun altında bir serum IgM düzeyi, normal serum IgA, IgG ve IgG alt sınıf düzeyleri, aşıya karşı normal IgG antikor yanıtı ve T hücre bozukluklarının olmaması şeklinde tanımlanmıştır (31). SIgM eksikliği tanısı ESID ve IUIS tanı kriterleri kullanıldı.

SIgM eksikliği tanı kriterleri;

1. IgM düzeyinin yaşa göre normalin 2SD'nun altında olması
2. IgG, IgA ve IgG alt gruplarının düzeylerinin normal olması
3. Aşıya karşı normal IgG yanıtı olması
4. Diğer PİY hastalıklarının ekarte edilmesi

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

SIgM eksikliği dışında kalan diğer primer ve sekonder immün yetmezlik olan olgular çalışma dışında tutuldu.

3.3. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, semptomların başlama yaşı ile tanı yaşı arasında geçen süre, klinik ve laboratuvar bulguları, klinik izlem, tedaviler ile serum IgM düzeyinde düzelme olup olmaması ve izlem süresine ait bilgileri içeren bir çalışma formu hazırlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm SIgM eksikliği tanılı 249 hastanın verileri dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi ve bu form dolduruldu.

3.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Hastaların tanı anında tam kan sayımı otomatik kan sayım cihazı ile serum IgG, IgA, IgM ve IgE ölçümleri nefelometrik yöntemle, izohemaglutininler, antiHBs, Rubella IgG analizleri SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştı. IgG alt grupları nefelometrik yöntemle, periferik kan lenfosit alt grupları (CD3+ T lenfosit, CD3+CD4+ T helper, CD3+CD8+ T sitotoksik lenfositler, CD16+56+ NK hücreler, CD19+ B lenfosit) monoklonal antikolar kullanılarak flow sitometrik yöntemle hizmet alımı ile dış laboratuvarlarda yapılmıştı.

Hastaların yaşa göre normal lökosit sayıları için Lanzkowsky'nin Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji El Kitabı verileri kullanıldı (57). Total lenfosit sayısı için bir yaşından küçük olgularda $2.500/mm^3$ üzeri normal olarak kabul edilirken bir yaşından büyük olgularda $1.500/mm^3$ üzerindeki değerler normal ve $1.500/mm^3$ altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi. Total nötrofil sayısı için tüm yaş gruplarında $1.500/mm^3$ üzeri normal, bu değer altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi.

Serum immünglobulinlerinin yaşa göre normal değerleri için Aksu ve arkadaşlarının (58) çalışmasındaki sınırlar referans alındı. Total IgE değer için 100 IU/L'nin üzeri yüksek olarak kabul edildi. Periferik kandaki lenfosit alt gruplarının yaşa göre normal değerleri için İkinciogulları ve arkadaşlarının (59) çalışmasındaki değerler referans alındı.

3.5. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Retrospektif olarak dosya bilgilerine dayanan bu çalışma için maddi kaynak kullanılmadı.

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

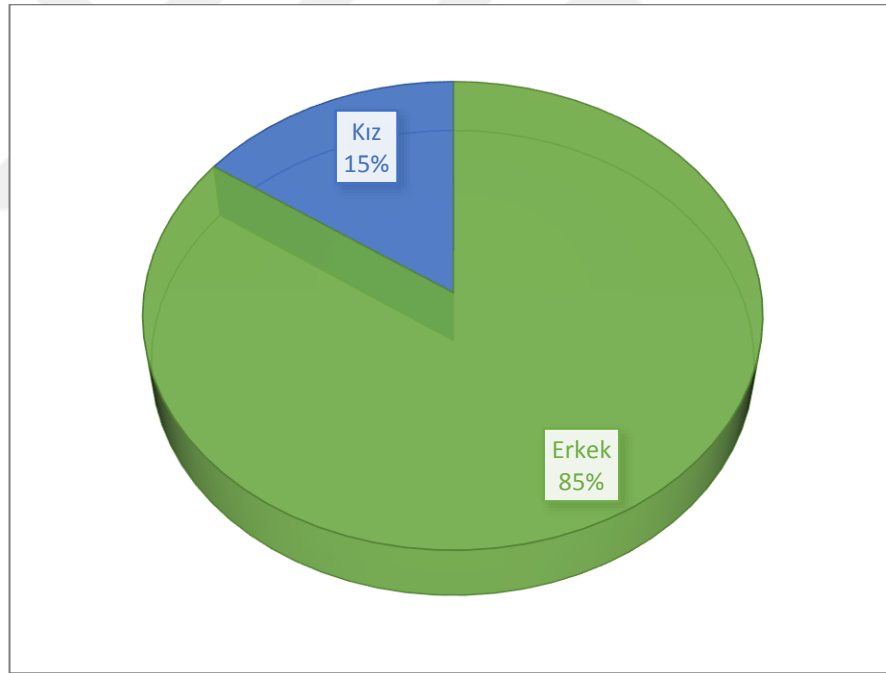
Çalışmanın veri analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (SPSS 25.0) istatistik programı kullanıldı, $p < 0,05$ (iki yönlü) olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek tablo ve grafik halinde, sürekli değişkenler ortalama, \pm standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) değerleri ile tanımlandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirme neticesinde normal dağılım göstermediği belirlenen sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaŐtırmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaŐtırılmasında Ki Kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'na, 2006-2021 yılları arasında başvuran ve selektif IgM eksikliği (SIgM eksikliği) tanısı alan 249 hasta dosyası incelendi.

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen SIgM eksikliği tanılı 249 olgunun klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların 211'i (%84,7) erkek, 38'i (%15,3) ise kız idi (E/K oranı 5.5) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. SIgM Eksikliği Hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Aynı dönemde primer immün yetmezlik (PİY) tanısı alan hasta sayısı 2,427 idi. Bu hastaların 2,031'i (%83,68) baskın olarak antikör eksiklikleri grubunda idi, bu grubun %12,3'ünü de (249) SIgM eksikliği olguları oluşturuyordu. SIgM eksikliği olguları ise tüm PİY hastalarının %10,3'ünü oluşturuyordu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 97 ay (6-221), tanı alma ortalama yaşı 97 ay (6-221), hastalık semptomlarının başlama ortalama yaşı 48 ay (2-214), semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 30 ay (1-195) olarak bulundu (Tablo 4.1).

Hastaların ortalama tanı alma yaşı ile cinsiyet durumunun ilişkisine bakıldı. Erkeklerin ortalama tanı yaşı 96 ay (6-221) iken, kızların 98 ay (17-219) idi. Tanı alma yaşı ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,971$) (Tablo 4.1).

Hastaların ortalama semptom başlama yaşı ile cinsiyet durumunun ilişkisine bakıldı. Erkeklerin ortalama semptom başlama yaşı 42 ay (2-214) iken, kızların 54 ay (4-207) idi. Semptom başlama yaşı ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,194$) (Tablo 4.1).

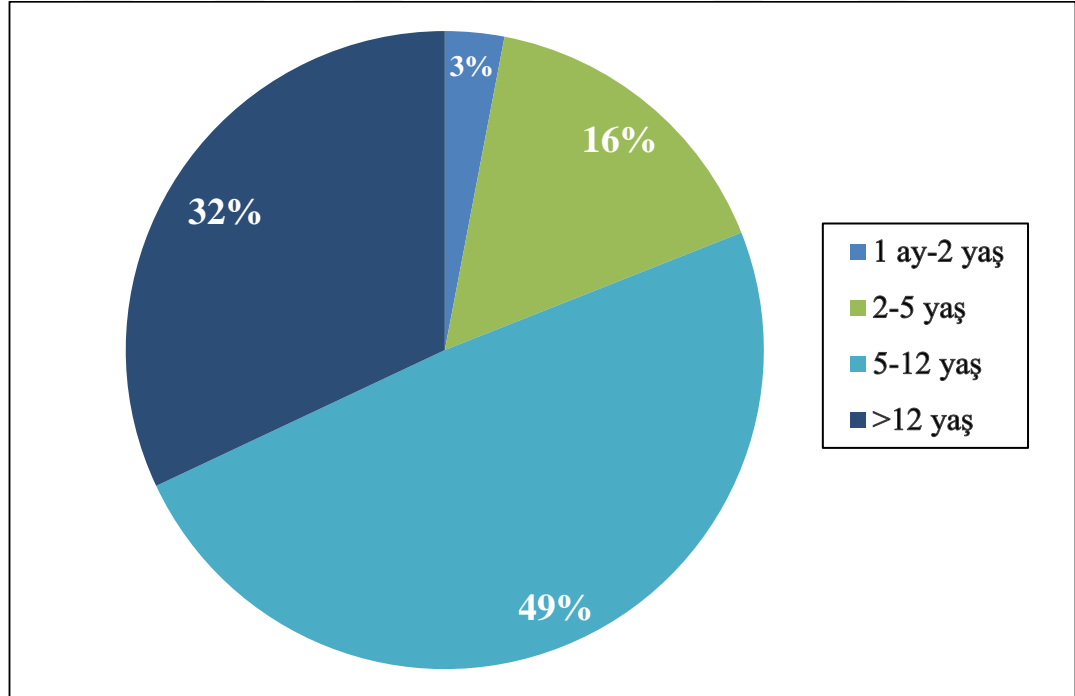
Çalışmaya alınan hastalarda semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ile cinsiyet durumunun ilişkisine bakıldı. Erkeklerde semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortancası 34,5 ay (1-195) iken kızlarda 27 ay (3-192) idi. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,682$) (Tablo 4.1).

Hastaların 69'unun (%27,7) ebeveynleri arasında akrabalık var iken, 180'inin (%72,3) ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Erkek hastaların 69'unda (%28,4) akrabalık mevcutken, kız hastaların 9'unda (%23,6) akrabalık mevcut idi. Akrabalık varlığı ile kız ya da erkek olma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,689$) (Tablo 4.1). Hastaların hiçbirinde ailede immün yetmezlik öyküsü yoktu.

Tablo 4.1. Hastaların Bazı Demografik Özellikleri

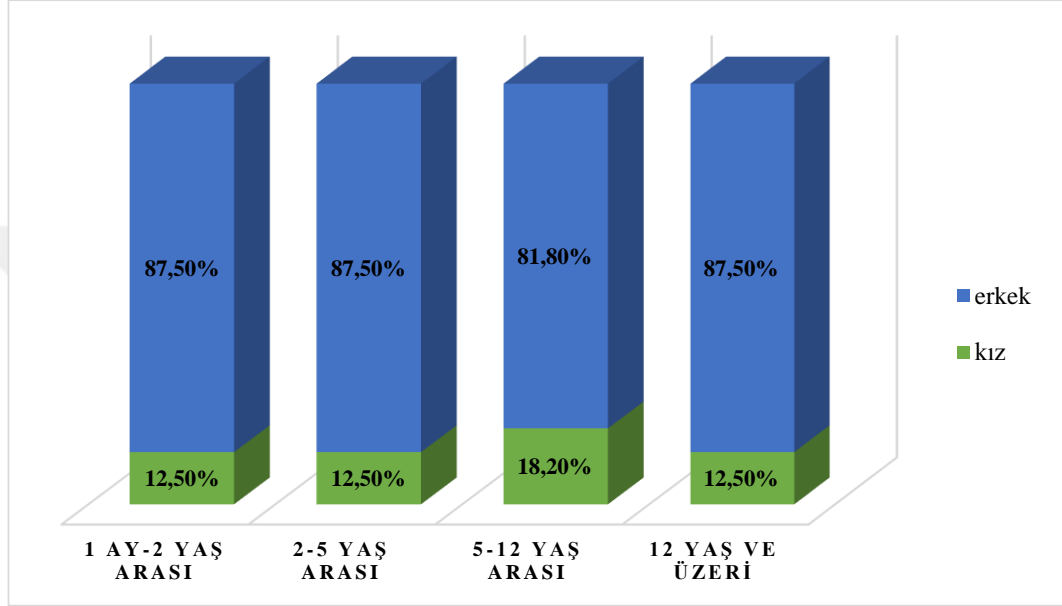
	Tüm Hastalar	Erkek	Kız	P
Tanı alma yaşı (ay)				
Ortalama ± SS	112,4±58,3	112,5±58,4	111,8±58,4	0,971
Ortanca (Min-Max)	97 (6-221)	96 (6-221)	98 (17-219)	
Semptomların başlama yaşı (ay)				
Ortalama ± SS	61,8±56,4	60,4±56,5	69,4±55,3	0,194
Ortanca (Min-Max)	48 (2-214)	42 (2-214)	54 (4-207)	
Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre (ay)				
Ortalama ± SS	43,9±40,4	44,2±39,7	42,4±44,4	0,682
Ortanca (Min-Max)	30 (1-195)	34,5 (1-195)	27 (3-192)	
Akrabalık (n, %)	69 (27,7)	60 (28,4)	9 (23,6)	0,689

SIgM eksikliği tanısı alan hastaların 8'i (%3,2) 1 ay-2 yaş arasında, 40'ı (%16,1) 2-5 yaş arasında, 121'i (%48,6) 5-12 yaş arasında, 80'i (%32,1) 12 yaşından büyük idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

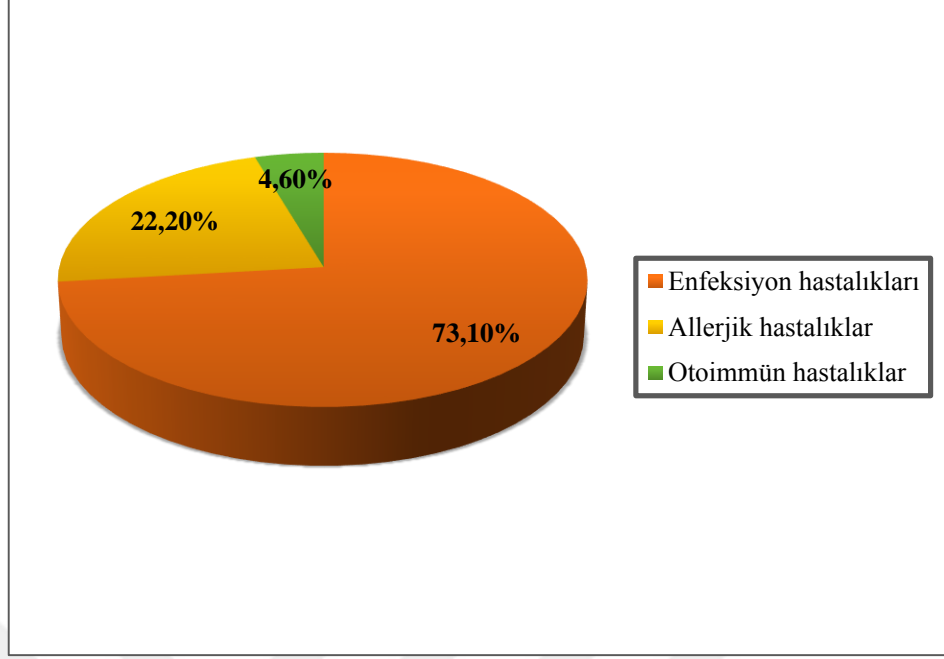
1 ay-2 yaş arası gruptaki olguların 7'si (%87,5) erkek, 1'i (%12,5) kız idi. 2-5 yaş arası gruptaki olguların 35'i (%87,5) erkek, 5'i (%12,5) kız idi. 5-12 yaş arası gruptaki olguların 99'u (%81,8) erkek, 22'si (%18,2) kız idi. 12 yaş ve üzerindeki olguların 70'i (% 87,5) erkek, 10'u (% 12,5) kız idi. Olguların yaş gruplarına göre kız ya da erkek cinsiyette olmaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,670$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

249 olgunun başvuru sırasında öykü ve izlemlerindeki klinik özellikleri incelendiğinde 33 olgunun (%13.3) asemptomatik olup rutin laboratuvar testleri sırasında tanı aldığı saptandı. Semptomatik olgular ise kendi aralarında gruplandırıldığında en sık görülen klinik özellik enfeksiyon hastalıkları (158 olgu, %73,2) idi. Allerjik hastalıklar 48 olguda (%22,2) ve otoimmün hastalıklar 10 olguda (%4.6) mevcut idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Semptomatik Olguların Gruplandırılması

4.2.1. Olguların Enfeksiyon Hastalıkları Özellikleri

Çalışmaya alınan hastalar her bir grup için ayrı ayrı incelendiğinde bazı olguların birden fazla klinik özellik içerdiği görüldü. Enfeksiyon hastalıkları içerisinde olguların en sık başvuru kliniği tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) (151 olgu, %60,4) idi. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) 38 olguda (%15,2), tekrarlayan gastroenterit 9 olguda (%3,6), yumuşak doku enfeksiyonu 5 olguda (%2), cilt enfeksiyonu 3 olguda (% 1,2), tekrarlayan stomatit 9 olguda (% 3,6), artrit 4 olguda (%1,6) saptandı. Bronşiektazi 8 olguda (%3,2), tüberküloz 1 olguda (% 0,4), menenjit 2 olguda (% 0,8), 1 olguda (% 0,4) ensefalit mevcut idi (Tablo 4.2).

4.2.2. Olguların Alerjik Hastalıkları Özellikleri

Çalışmaya alınan hastalarda alerjik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde tüm hastalar içinde 36 hastada (% 14,5) astım, 23 hastada (% 9,2) alerjik rinokonjuktivit (ARK), 9 hastada (%3.6) atopik dermatit, 4 hastada (% 1.6) tekrarlayan ürtiker/anjiyoödem ve 1 hastada (% 0,4) besin alerjisi vardı (Tablo 4.2).

4.2.3. Olguların Otoimmün Hastalıkları Özellikleri

Otoimmün hastalıklar yönünden incelendiğinde 6 hastada (%2.4) otoimmün tiroidit, 5 hastada (%2) tip 1 diyabetes mellitus (DM), 3 hastada (% 1,2) behçet, ve 1 hastada (%0.4) çölyak hastalığı, 1 hastada (% 0,4) graves, 1 hastada (% 0,4) üveit ve yine 1 hastada da (% 0,4) vitiligo saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olguların Klinik Özellikleri*

	n	%
Enfeksiyon Hastalıkları	158	73,1
Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları	151	66,7
Tekrarlayan alt Solunum yolu enfeksiyonları	38	15,2
Tekrarlayan gastroenterit	9	3,6
Tekrarlayan stomatit	9	3,6
Bronşiektazi	8	3,2
Yumuşak doku enfeksiyonu	5	2,0
Cilt Enfeksiyonu	3	1,2
Artrit	4	1,6
Menenjit	2	0,8
Tekrarlayan parotitis	2	0,8
Tüberküloz	1	0,4
Ensefalit	1	0,4
Allerjik Hastalıklar	48	22,2
Astım	36	14,5
Allerjik rinokonjonktivit	23	9,2
Tekrarlayan ürtiker/anjiyoödem	4	1,6
Atopik dermatit	9	3,6
Besin alerjisi	1	0,4
Otoimmün Hastalıklar	10	4,6
Haşimato tiroiditi	6	2,4
Tip 1 Diabetes mellitus	5	3,0
Behçet hastalığı	3	1,2
Üveit	1	0,4
Graves	1	0,4
Çölyak hastalığı	1	0,4
Vitiligo	1	0,4

*Bazı olgularda birden fazla klinik özellik vardı

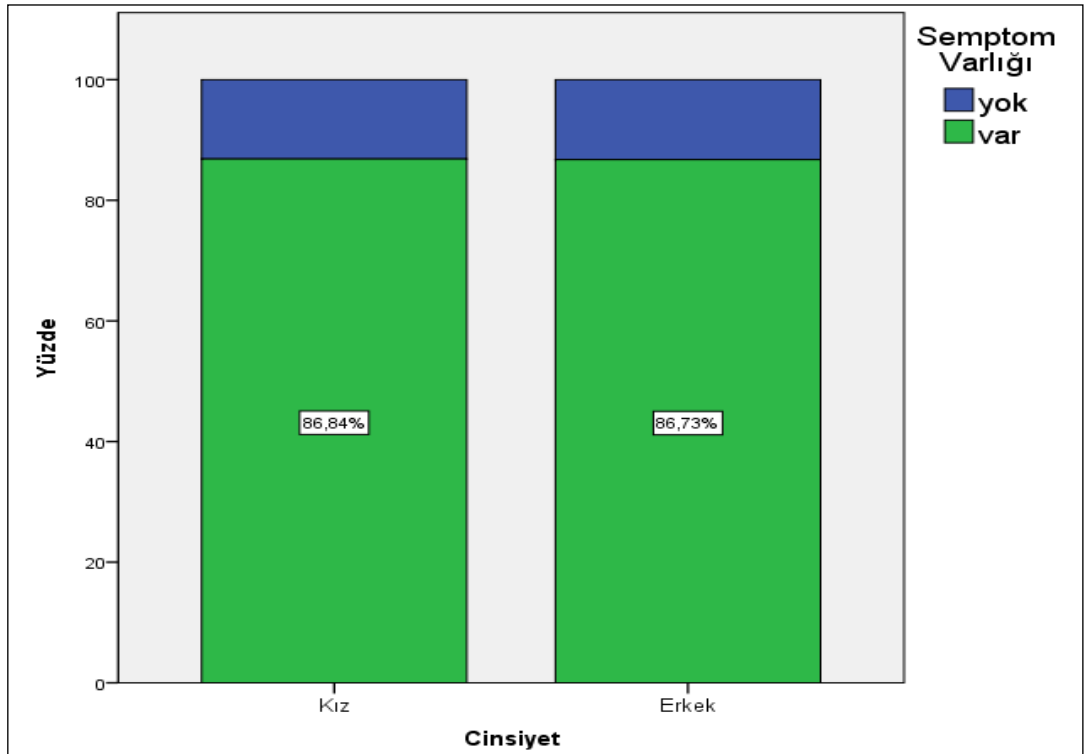
Semptomu olan hastaların ortalama tanı yaşı ile semptomu olmayan hastaların ortalama tanı yaşlarını karşılaştırıldı. Semptomu olan hastaların ortalama tanı yaşı $105,6 \pm 56,9$ ay, ortancası 90 (6-221) aydır. Semptomu olmayan hastalarda ortalama tanı yaşı $157,2 \pm 46,9$ ay, ortancası 159 (17-216) aydır. Semptomu olan ve olmayan hastalar arasında yaş olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Semptom Varlığı/Yokluğu Durumu İle Tanı Alma Yaşının Kıyaslanması

	Semptom var	Semptom yok	P*
Tanı yaşı (ay) Ortanca (Min-Max)	90 (6-221)	159 (17-216)	<0,001
Tanı yaşı (ay) Ortalama \pm SS	$105,6 \pm 56,9$	$157,2 \pm 46,9$	<0,001

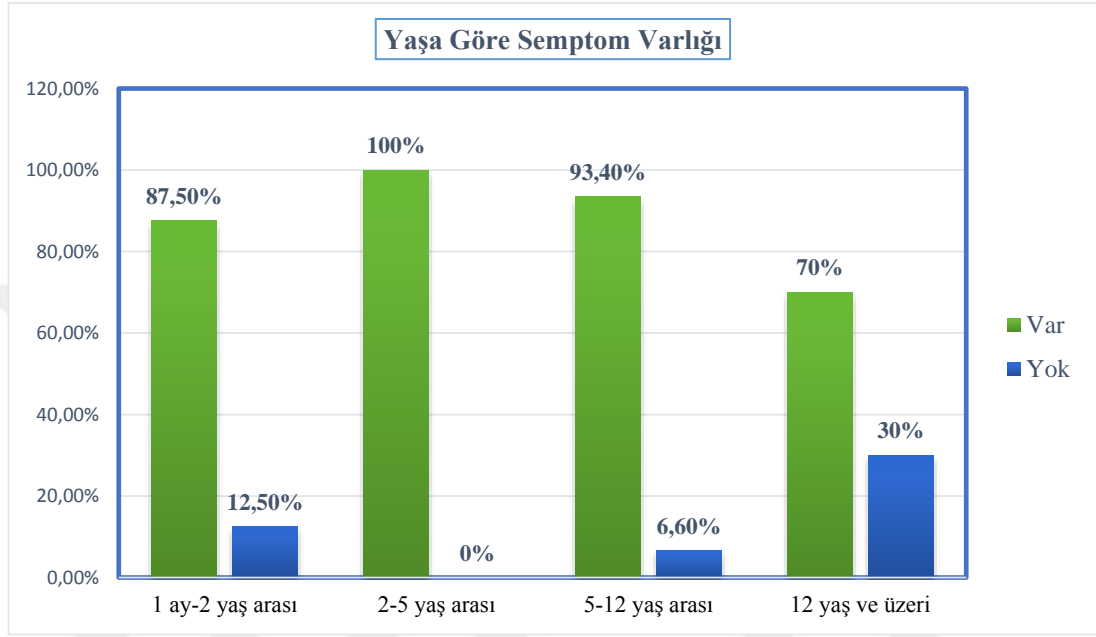
* Mann-Whitney U Testi

Hastalar cinsiyetlerine göre semptom varlığı açısından değerlendirildiğinde kızların %86,8'inde, erkeklerin %86,7'sinde semptom varlığı saptanmıştır (Şekil 4.5). Çalışmaya alınan hastalarda semptom varlığı ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$).



Şekil 4.5. Hastaların Cinsiyetlerine Göre Semptom Varlığının Dağılımı

Çalışmaya alınan hastalar yaş gruplarına göre semptom varlığı açısından değerlendirildiğinde 1 ay-2 yaş arasındaki hastaların %87,5'inde (n=7), 2-5 yaş arasındaki hastaların tamamında (n=40), 5-12 yaş arasındaki hastaların %93,4'ünde (n=113), 12 yaşından büyük hastaların %70'inde (n=56) semptom varlığı saptanmıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Semptom Varlığının Dağılımı

4.3. LABORATUVAR BULGULARI

4.3.1. Hematolojik Parametreler

SIgM eksikliği tanısı ile izlenen hastaların ortalama hemoglobin (Hb) değeri 12,4 g/dl olarak saptandı. Hb değeri 48 (%19,2) hastada düşük, 6 (%2,4) hastada yüksek, 195 (%78,4) hastada normal idi. Hastaların ortalama lökosit sayısı $7.200/\text{mm}^3$ (4.000-19.000). Lökosit sayısı 238 hastanın (%95,5) normal, 11 hastanın (% 4,5) değerlerinin yaşa göre yüksek olduğu saptandı. Lökosit sayısında yaşa göre düşüklük saptanmadı. Hastaların ortalama total nötrofil sayısı (TNS) $4,250 (3.100-9800)/\text{mm}^3$ idi. TNS değerleri, 234'ünde (%94) normal, 15'inde (%6) yüksek olarak değerlendirildi. Ortalama total lenfosit sayısı (TLS) $2.720 (1310-10.190)/\text{mm}^3$ idi. Hastaların 6'sının

(%2,4) TLS değerleri dk, 16'sının (%6,4) yüksek, 227'sinin (%91,2) normal olarak bulundu. Trombosit sayısı ortancası 376.000 (164.000-595.000)/mm³ idi, 5 hastada (%2) yüksek, 244 hastada (%98) normal olarak tespit edildi. Hastaların hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Hastaların hematolojik laboratuvar bulguları

	Ortanca (min-maks)	Dk N (%)	Normal N (%)	Yüksek N (%)
Hemoglobin (g/dL)	12,4 (9-15)	48 (19,2)	195 (78,4)	6 (2,4)
Lökosit (mm³)	7.200 (4.000-19.000)	-	238 (95,5)	11 (4,5)
Total nötrofil sayısı (mm³)	4.250 (3.100-9.800)	-	234 (94)	15 (6)
Total lenfosit sayısı (mm³)	2.720 (1.310-10.190)	6 (2,4)	227 (91,2)	16 (6,4)
Trombosit sayısı (mm³)	376.000 (164.000-595.000)	-	244 (98)	5 (2)

4.3.2. Hastaların İmmünolojik Sistem Bulguları

4.3.2.1. İmmünglobulin değerlendirmesi

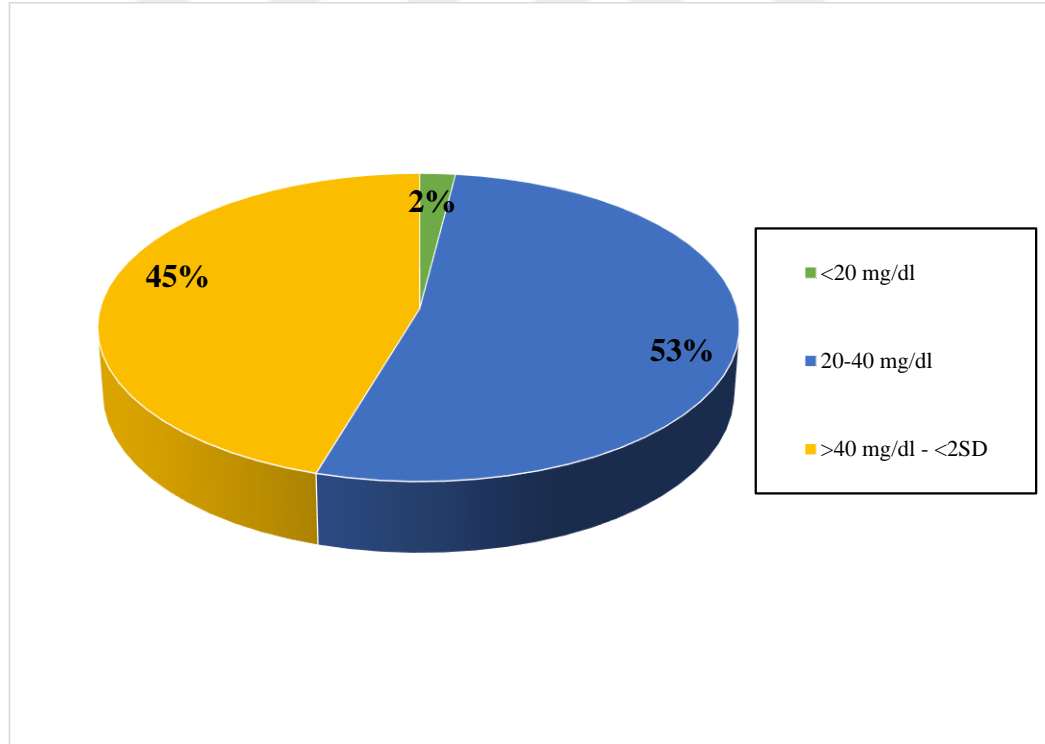
Hastalarda immünglobulin düzeyleri yaşı bağlı referans değerlerine göre çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalarda IgM hariç diğer immünglobulin serilerinde (IgG, IgA, IgE) yaşı göre düşüklük (<-2SDS) saptanmadı. Hastaların ortanca IgG değeri 968 mg/dL (415-2370) idi ve 18'inin (%7,2) IgG değeri yaşı göre yüksek (>2 SDS) saptandı. Ortanca IgA değeri 112 mg/dL (15-571) idi ve 88 hastada (%33,3) IgA değeri yaşı göre yüksek olarak tespit edildi. Ortanca IgE değeri 48 mg/dL (3-8140) olarak bulundu ve 56 hastada (%26,7) yaşı göre yüksek olarak belirlendi. (Tablo 4.5). Araştırmaya alınan hastaların IgM değerlerinin ortalaması 39,3±10,0 mg/dl, ortancası 39 (0-70) mg/dl'dir.

IgG alt grupları 249 hastanın 88'inde (%35,3) değerlendirilmişti ve normal aralıktta saptandı.

Tablo 4.5. Hastalarda Immünglobulin Düzeylerinin Yaşa Göre Değerlendirilmesi

	Ortanca (Min-Maks)	Normal N (%)	Yüksek N (%)	Düşük N (%)
Ig G	968 (415-2370)	231 (92,8)	18 (7,2)	-
Ig A	112 (15-571)	161 (66,7)	88 (33,3)	-
Ig E	48 (3-8140)	193 (73,3)	56 (26,7)	-
Ig M	39 (0-70)	-	-	249 (100)

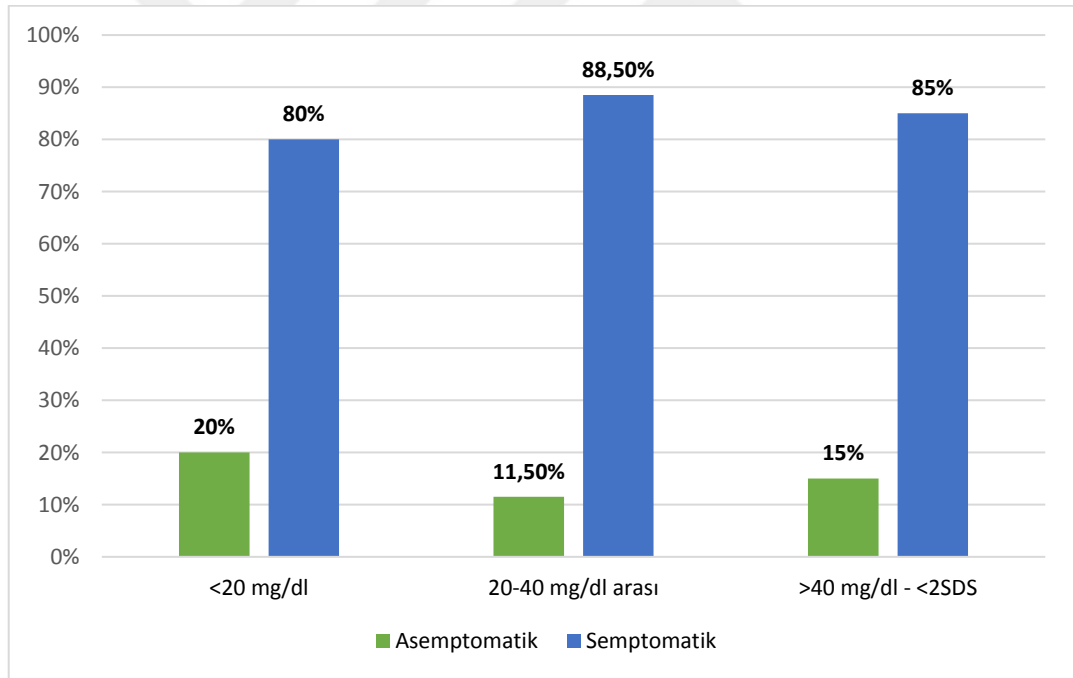
Çalışmaya alınan hastalar serum IgM düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı. IgM düzeyi 20 mg/dl ve altı, 20-40 mg/dl arası ve 40 mg/dl üzeri - yaşa göre 2SD'nun altında olmak üzere gruplandırıldı. IgM değeri 5 (%2) hastada 0-20 mg/dl arasında, 131 hastada (%53) 21-40 mg/dl arasında, 113 (%45) hastada ise 40 mg/dl üzerinde ancak yaşa göre 2SD'nun altında idi (Şekil 4.7). Araştırmaya alınan hastaların IgM değerlerinin ortalaması $39,3 \pm 10,0$ mg/dl, ortancası 39 (0-70) mg/dl idi.



Şekil 4.7. Hastaların IgM Değerlerine Göre Gruplandırılması

IgM düzeylerine göre gruplandırılan olgular, serum IgM düzeylerine göre klinik varlığı bakımından incelendi. Serum IgM düzeyi 20 mg/dl altında olan olguların %80'inde (n=4) klinik mevcut iken, %20'sinde (n=1) klinik özellik yoktu. Serum IgM düzeyi 20-40 mg/dl arasında olanların % 88,5'inde (n=116) klinik özellik varken, %11,5'inde (n=15) klinik özellik yoktu. Serum IgM düzeyi >40 mg/dl - <2SD olan olguların % 85' inde (n=96) en az bir klinik özellik varken, % 15'inde (n=17) yoktu. Semptom varlığı/yokluğunun serum IgM düzeyi ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,643) (Şekil 4.8).

Araştırmaya alınan hastalardan asemptomatik olanların IgM değerlerinin ortalaması $38,6 \pm 10$ mg/dl, ortancası 41 mg/dl (18-54), semptomatik olanların IgM değerlerinin ortalaması $39,4 \pm 10$ mg/dl, ortancası 39 mg/dl (0-70) olarak saptanmıştır. Semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında IgM değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,867).



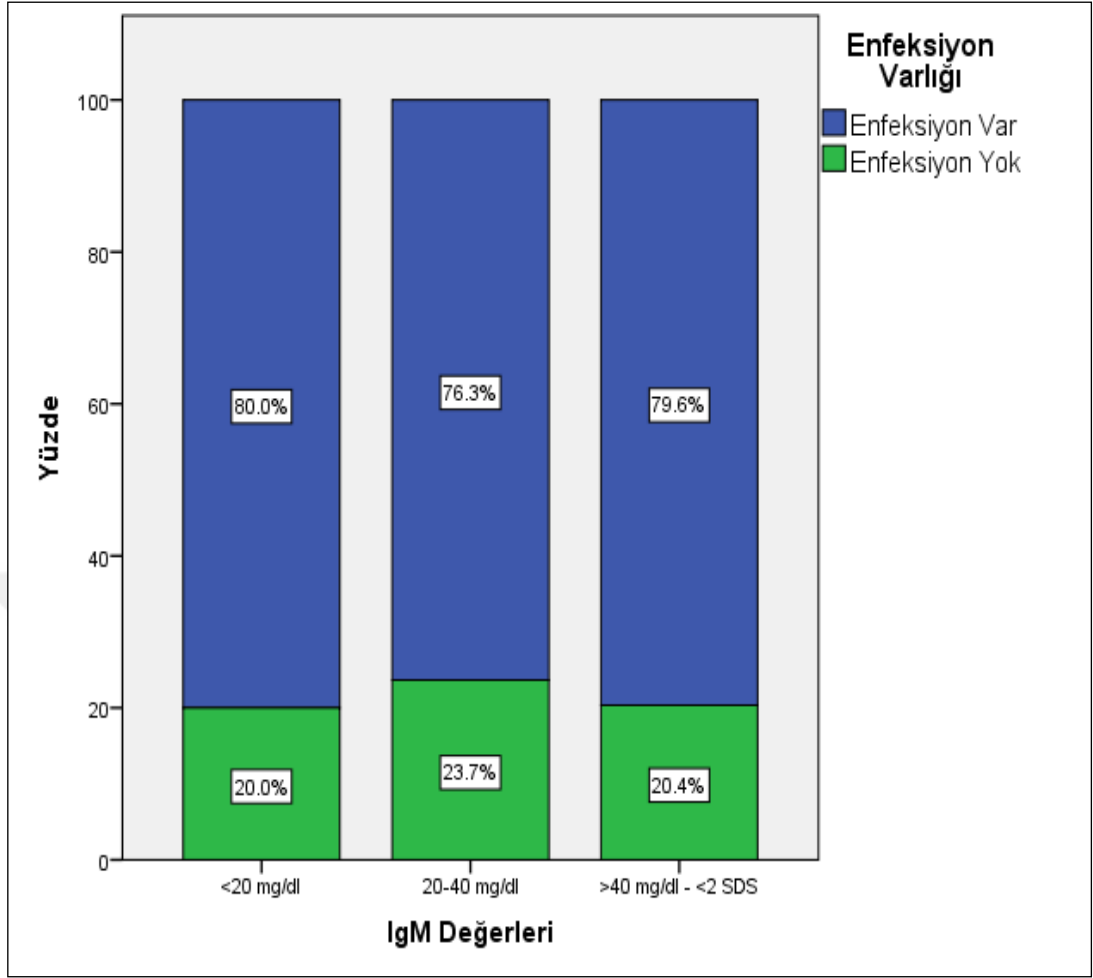
Şekil 4.8. IgM Düzeylerine Göre Semptom Durumu

Çalışmaya alınan ve semptomatik olan hastaların mevcut klinikleri (enfeksiyon hastalıkları, alerjik hastalık, otoimmün hastalık) ile serum IgM düzeylerinin ilişkisine bakıldı.

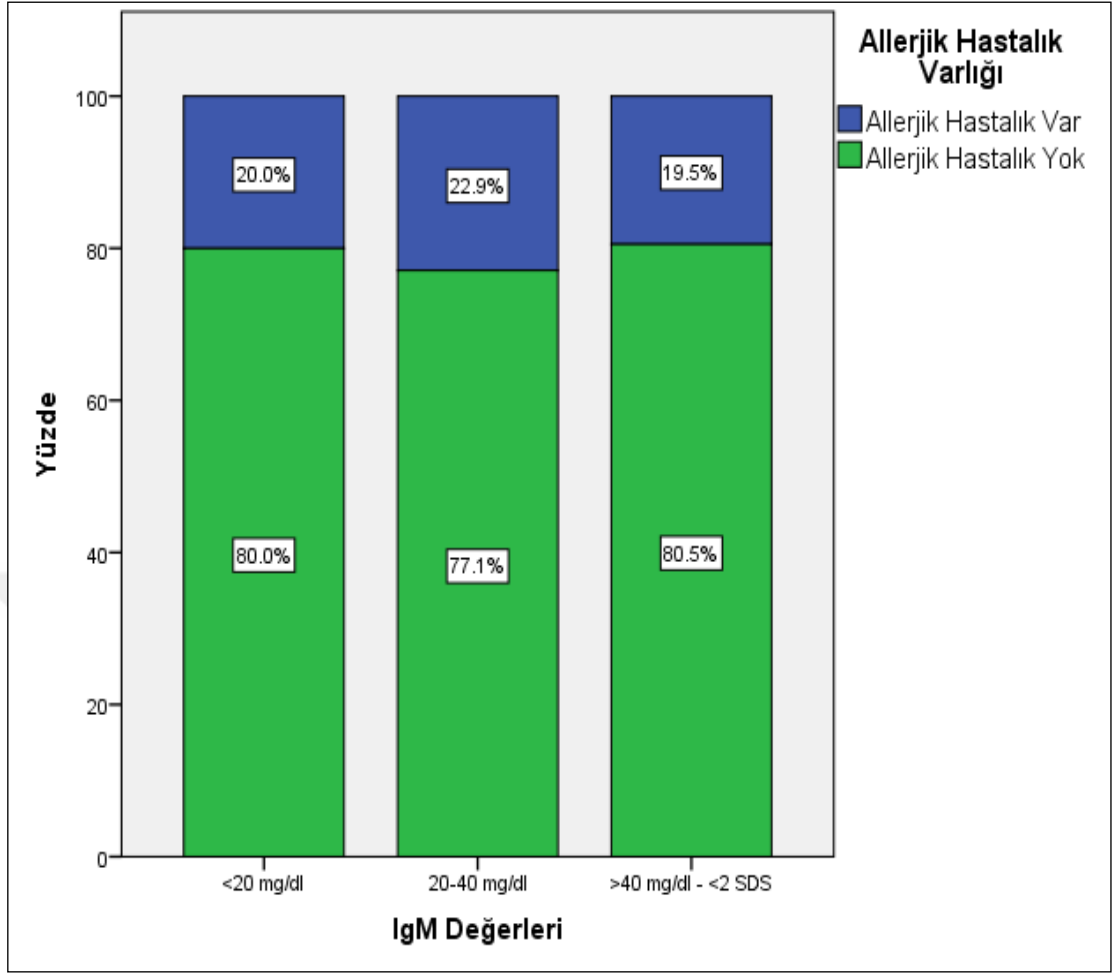
Serum IgM düzeyi 20 mg/dl altında olan olguların %80'inde (n=4) enfeksiyon hastalıkları kliniği varken, %20'sinde (n=1) yoktu. Serum IgM düzeyi 20-40 mg/dl arası olanların % 76,3'ünde (n=81) enfeksiyon hastalıkları görülürken, % 23,7' sinde (n=25) yoktu. Serum IgM düzeyi >40 mg/dl - <2SD olan olguların % 79,6' sında (n=73) enfeksiyon hastalıkları varken, % 20,4' ünde (n=18) yoktu. Enfeksiyon hastalıkları varlığı/yokluğunun serum IgM düzeyi ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,819) (Şekil 4.9).

Serum IgM düzeyi 20 mg/dl altında olan olguların %20'inde (n=1) allerjik hastalık mevcut iken, %80'inde (n=4) yoktur. Serum IgM düzeyi 20-40 mg/dl arası grupta bulunanların % 22,9' unda (n=27) allerjik hastalık görülürken, % 77, 1' inde (n=91) yoktu. Serum IgM düzeyi >40 mg/dl - <2SD olan olguların % 19,5' inde (n=20) allerjik hastalık varken, % 80,5' inde (n=83) yoktu. Allerjik hastalık varlığı/yokluğunun serum IgM düzeyi ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,806)(Şekil 4.10).

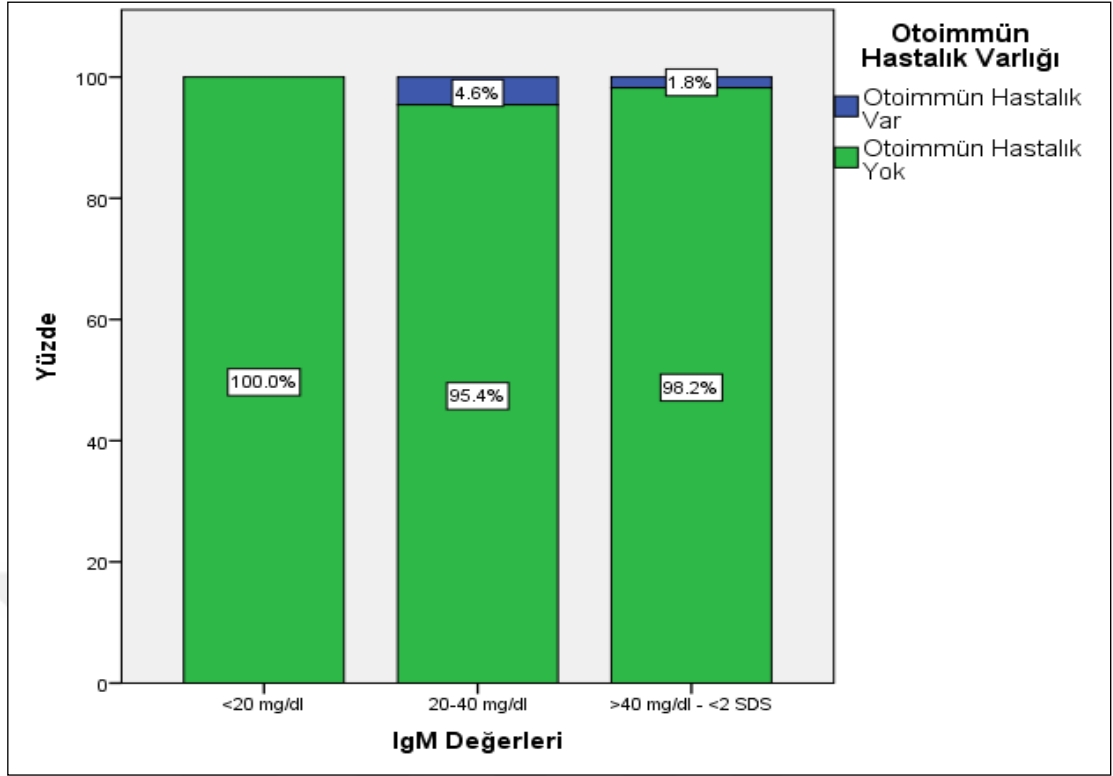
Serum IgM düzeyi 20 mg/dl altında olan olguların hiçbirinde otoimmün hastalık saptanmadı. Serum IgM düzeyi 20-40 mg/dl arası olanların %, 4,6' sında (n=7) otoimmün hastalık görülürken, % 95,4' ünde (n=145) yoktu. Serum IgM düzeyi >40 mg/dl - <2SD olan olguların % 1,8' inde (n=3) otoimmün hastalık varken, % 98,2' sinde (n=165) yoktu. Otoimmün hastalık varlığı/yokluğunun serum IgM düzeyi ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.9. Enfeksiyon Hastalığı Varlığı/Yokluğunun Serum IgM Düzeyi ile İlişkisi



Şekil 4.10. Allerjik Hastalık Varlığı/Yokluğunun Serum IgM Düzeyi ile İlişkisi



Şekil 4.11. Otoimmün Hastalık Varlığı/Yokluğunun Serum IgM Düzeyi ile İlişkisi

Çalışmaya alınan hastalar enfeksiyon hastalıkları, alerjik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar olarak gruplandırılıp, her bir grup için serum IgM düzeyleri ortanca ve minimum –maksimum değerleri bakılarak karşılaştırıldı. Enfeksiyon hastalıkları kliniğine sahip hastalarda (n=158) serum IgM düzeyi ortanca 39 mg/dl, enfeksiyon hastalıkları bulunmayan olgularda (n=91) ise serum IgM düzeyi ortanca 39 mg/dl olarak saptandı. Enfeksiyon hastalıkları varlığı/yokluğu arasında IgM düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,256). Alerjik hastalığı mevcut olan olgularda (n=48) serum IgM düzeyi ortanca 39 mg/dl, alerjik hastalığı bulunmayan olgularda (n=201) ise serum IgM düzeyi ortanca 39 mg/dl olarak saptandı. Alerjik hastalık varlığı/yokluğu arasında IgM düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,499). Otoimmün hastalık kliniğine sahip hastalarda (n=10) serum IgM düzeyi ortanca 39 mg/dl, otoimmün hastalığı bulunmayan olgularda (n=239) ise serum IgM düzeyi ortanca 39 mg/dl olarak saptandı. Otoimmün hastalık varlığı/yokluğu arasında IgM düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,626) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların Klinik Özellikleri ile IgM Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Ortanca (Min-Max)	P*
Enfeksiyon Hastalıkları Var (n=158)	39 (0-60) mg/dl	0,256
Enfeksiyon Hastalıkları Yok (n=91)	39 (18-70) mg/dl	
Allerjik Hastalık Var (n=48)	39 (0-70) mg/dl	0,499
Allerjik Hastalık Yok (n=201)	39 (12-60) mg/dl	
Otoimmün Hastalık Var (n=10)	39 (27-48) mg/dl	0,626
Otoimmün Hastalık Yok (n=239)	39 (0-70) mg/dl	

*Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya alınan hastalarda mevcut semptom varlığı ile serum immunglobulin A,G,E düzeyleri karşılaştırıldı. IgG değeri normal olan hastaların %13'ünde semptom yok iken, %87'sinde semptom vardı. IgG değeri yüksek olan hastaların %16,7'sinde semptom yok, %83,3'ünde semptom vardı. IgG değerleri arasında semptom varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,715). IgA değeri normal olan hastaların %12,7'sinde semptom yok iken, %87,3'ünde semptom vardı. IgA değeri yüksek olan hastaların %14,5'inde semptom yok, %85,5'inde semptom vardı. IgA değerleri arasında semptom varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,843). IgE değeri normal olan hastaların %13,6'sında semptom yok iken, %86,4'ünde semptom vardı. IgE değeri yüksek olan hastaların %10,7'sinde semptom yok, %89,3'ünde semptom vardı. IgE değerleri arasında semptom varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,744) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların Semptom Durumunun İmmunglobulin Düzeyleri ile Karşılaştırılması

	Semptom Varlığı			
	Semptom Yok		Semptom Var	
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
IgG Değeri (n=249)				
Normal	30	13,0	201	87,0
Yüksek	3	16,7	15	83,3
$\chi^2=0,197$ p=0,715****				
IgA Değeri (n=249)				
Normal	21	12,7	145	87,3
Yüksek	12	14,5	71	85,5
$\chi^2=0,039$ p=0,843**				
IgE Değeri (n=120)				
Normal	21	13,6	133	86,4
Yüksek	6	10,7	50	89,3
$\chi^2=0,106$ p=0,744**				

*Satur Yüzdesi, **Ki-Kare Testi, ***Fisher's Exact Test

4.3.2.2. Periferik kan lenfosit alt grup değerlendirilmesi

Hastaların tamamında (249) periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirilmiş olup, tüm hastalarda CD3+ T lenfosit, CD3+CD4+ T helper, CD3+CD8+ T sitotoksik lenfositler, CD16+56+ NK hücreler, CD19+ B lenfosit sayıları yaşa göre normal sınırlarda idi.

4.3.2.3 Antikor yanıtları değerlendirilmesi

İzohemaglutininler 24 hastada kan grubu AB olması nedeni ile 39 hastada da verilere ulaşılamaması nedeni ile değerlendirilemedi. Geri kalan 186 hastanın 180'inde (%96.7) izohemaglutininin titresi (>1/8) pozitif saptandı. Anti-Hbs antikor

düzeiyi ve anti rubella antikor düzeylerine bakıldı. 1 hastada veriye ulaşılamazken geri kalan tüm hastalarda antikor yanıtı normal olarak değerlendirildi.

4.3.3. ANA, Anti-ds DNA, Tiroid Oto Antikorları, Çölyak Serolojisi Değerlendirilmesi

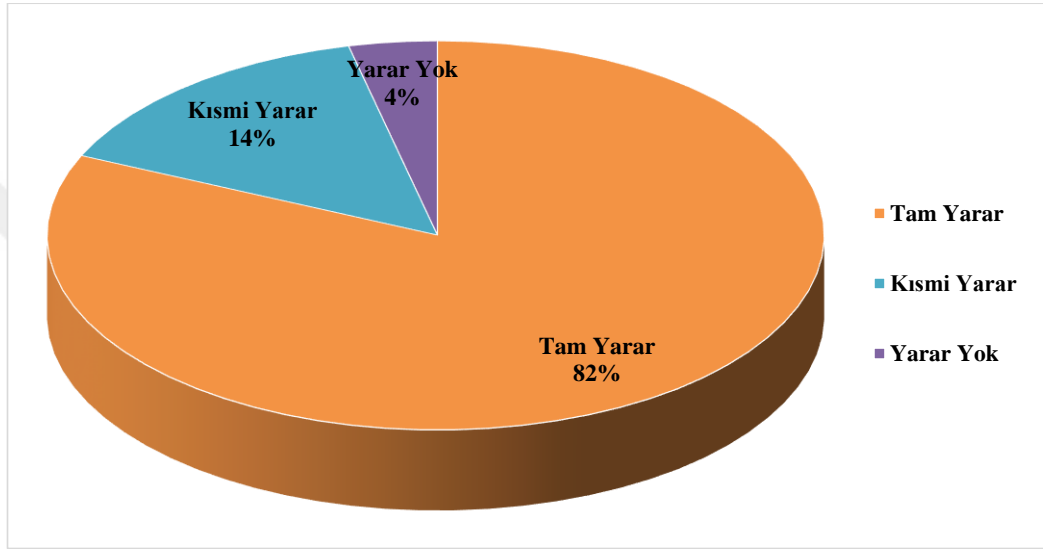
Çalışmaya alınan hastaların 67'sinde (%26,8) ANA bakılmıştı ve bu hastaların 60'ında (%89,6) ANA negatifken, 7'sinde (%10,4) pozitif bulundu. Anti-dsDNA 64 hastada (%25,4) değerlendirilmişti ve bu hastaların 63'ünde (%98,4) negatif, 1 hastada (%1,6) pozitif saptandı. Hastaların 70'inde (%28,1) anti-TPO bakılmıştı ve bu hastaların 62'sinde (%88,6) negatif, 8'inde (%11,4) pozitif saptandı. Doku transglutaminaz IgA antikorunu 84 hastada (%33,7) değerlendirilmiş olup bu hastaların 83'ünde (%98,8) doku transglutaminaz IgA antikorunu negatifken, 1 hastada (%1,2) pozitif bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. ANA, Anti-ds DNA, Tiroid Oto Antikorları, Çölyak Serolojisi Değerlendirilmesi

	N (%)
ANA (n=67)	
Negatif	60 (89,6)
Pozitif	7 (10,4)
Anti-ds DNA(n=64)	
Negatif	63 (98,4)
Pozitif	1 (1,6)
Anti-TPO (n=70)	
Negatif	62 (88,6)
Pozitif	8 (11,4)
Doku transglutaminaz IgA (n=84)	
Negatif	83 (98,8)
Pozitif	1 (1,2)

4.4. TEDAVİ

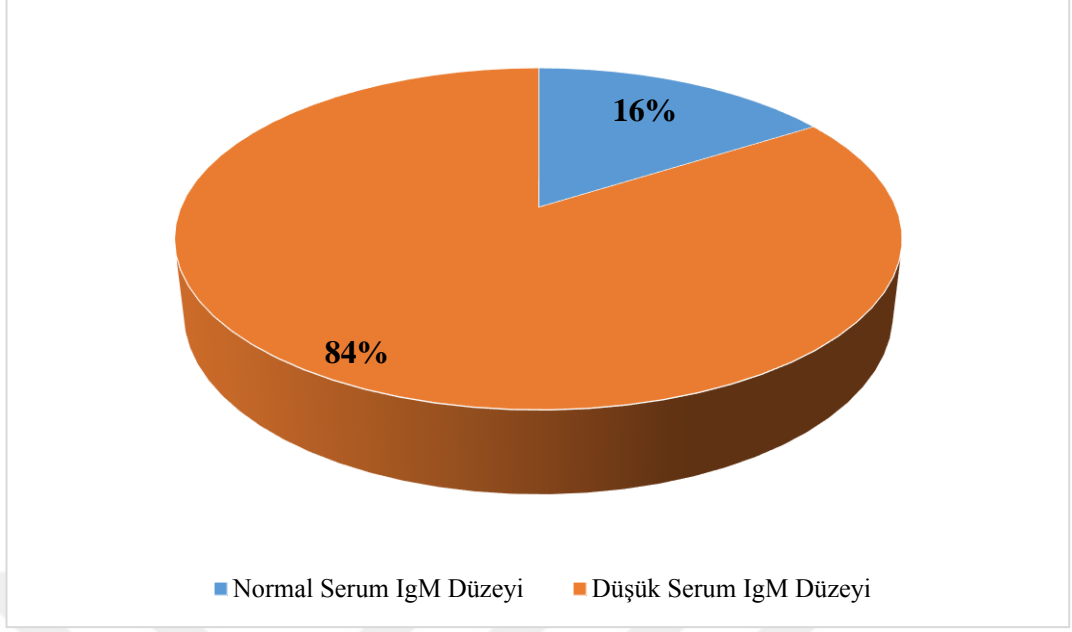
Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle Trimetoprim/Sülfametaksazol (TMP/SMX) profilaksisi başlanıp takip edilen 82 olgunun 67'si (%81,7) profilaksiden tam yarar görmüş, 12 (%14,6) olgu ise kısmi yarar görmüştü. 3 (%3,7) olgu ise profilaksiden yarar görmeyip TMP/SMX profilaksisi kesilmişti (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Profilaksi Olarak Başlanan TMP/SMX Yarar Durumu

4.5. İZLEM SÜRESİ

Hastaların ortanca izlem süresi 5 ay, izlem süresi değişim aralığı 1 ay ile 142 ay arasında bulundu. Çalışmaya alınan 120 hasta en az 6 ay süre ile izlenmiş olup, 19 (%16) hastanın izlemde serum IgM düzeyinin yaşa göre normal düzeye geldiği, 101'inde (%84) ise serum IgM seviyesindeki düşüklüğün devam ettiği görüldü (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Serum IgM Düzeyinin İzlemde Normale Gelmesi Durumu

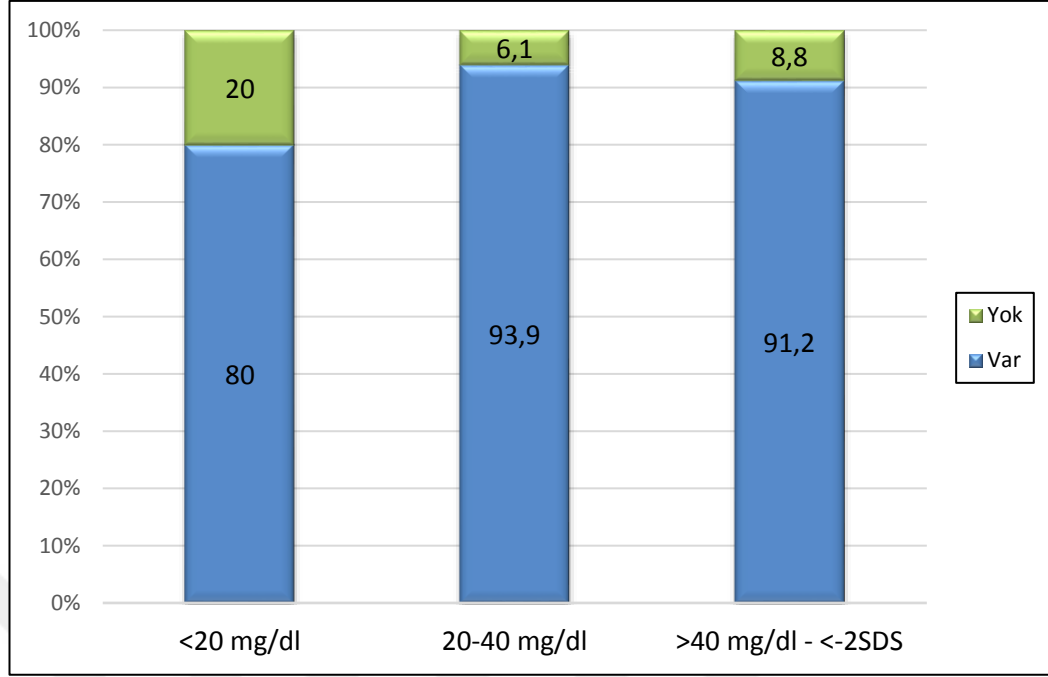
Tablo 4.9’da en az 6 ay süre ile izlenen hastalarının serum IgM düzeyinin normal aralığa gelip gelmeme durumunun bazı özellikler ile karşılaştırılması sunulmuştur. Araştırmaya alınan kız hastaların 3’ünde (%20), erkeklerin ise 16’sında (%15,2) serum IgM düzeyinin izlemde normal aralığa geldiği görüldü. Cinsiyetler arasında serum IgM düzeyinin izlemde normal aralığa gelmesi durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,705$). Semptomu olmayan hastaların 4’ünde (%30,8), semptomu olan hastaların ise 15’inde (%14) serum IgM düzeyinin normal aralığa geldiği görüldü. Çalışmaya alınan hastalarda semptom varlığı/yokluğu arasında serum IgM düzeyinin izlemde normal aralığa gelmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,125$).

Tablo 4.9. Serum IgM Düzeyinin Normale Gelmesi Durumunun Bazı Özellikler ile Karşılaştırılması

	Serum IgM Düzeyinin Yaşa Göre Normale Gelmesi			
	Düzelme Var		Düzelme Yok	
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Cinsiyet (n=120)				
Kız	3	20,0	12	80,0
Erkek	16	15,2	89	84,8
		$\chi^2=0,233$	$p=0,705^{***}$	
Semptom Varlığı (n=120)				
Semptom Yok	4	30,8	9	69,2
Semptom Var	15	14,0	92	86,0
		$\chi^2=2,441$	$p=0,125^{***}$	

*Sadır Yüzdesi, **Ki-Kare Testi, ***Fisher's Exact Test

En az 6 ay süre ile izlenen hastaların başvuru serum IgM düzeyleri ile izlemde serum IgM düzeylerinin normal aralığa gelip gelmeme durumunun ilişkisine bakıldı. Serum IgM düzeyi 20 mg/dl altında olan olguların %20'sinin (n=1) IgM düzeyi izlemde normal aralığa gelirken, %80'inde (n=4) IgM düzeyindeki düşüklük devam etmiştir. Başvuru serum IgM düzeyi 20-40 mg/dl arasında olan olguların % 6,1'inde (n= 8) IgM düzeyi normal aralığa ulaşmış olup, %93,6' sının (n=123) ise normal aralığa gelmediği saptandı. Serum IgM düzeyi >40 mg/dl - <2SDS olan olguların %8,8' inin (n=9) IgM düzeyi normal aralığa gelirken, %91,2' sinin (n=104) IgM düzeyindeki düşüklük devam etmiştir. Serum IgM düzeyinin normal aralığa gelmesi durumunun başvuru anındaki serum IgM düzeyi ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,416) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Serum IgM düzeyinin normal aralığa gelmesi durumunun başvurudaki serum IgM düzeyi ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

Selektif IgM eksikliği (SIgM eksikliği) serum IgM düzeyinin yaşa göre normalin 2SD'nun altında ve serum IgG ile IgA düzeylerinin normal olduğu, diğer primer immün yetmezliklerin (PİY) ekarte edildiği PİY hastalığıdır (60). Son yıllarda konu hakkında artan yayın sayısına rağmen geniş çaplı çalışma sayısı azdır (48, 61-63). SIgM eksikliğinde B hücre olgunlaşması ve T hücre bozuklukları ileri sürülse de patogenez hala bilinmemektedir (33, 52, 61). SIgM eksikliği IUIS' in 2020 yılında yayınlanan raporuna göre artık PİY sınıflandırması içinde kabul edilmiştir (20). Yine 2019 yılında yayınlanan ESID tanı kriterlerine göre SIgM eksikliği tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu tanı kriterlerine göre SIgM eksikliği; normalin 2 SD'nun altında serum IgM düzeyi, normal serum IgA, IgG ve IgG alt sınıf düzeyleri, aşya karşı normal IgG antikor yanıtı ve T hücre bozukluklarının olmaması şeklinde tanımlanmıştır (31).

SIgM eksikliği prevalansı için bildirilen büyük ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır. Prevalans %0.03 ile %2.1 arasında değişmektedir (42, 43, 56). Prevalansın bu denli değişken olması, çalışmalarda incelenen popülasyonların ve SIgM eksikliğinin tanımı için kullanılan serum IgM düzeylerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Bir toplum sağlığı tarama anketinde, SIgM eksikliği prevalansı %0.03 olarak rapor edilmiştir (42). Bir başka çalışmada, İran'da 3.000'den fazla sağlıklı yetişkin kan bankası kan bağışçısının taranmasında, SIgM eksikliği prevalansı %0.37 olarak bildirilmiştir (43). İmmünoloji ve immün yetmezlik kliniklerinde prevalans %0.07-2.1 olarak bildirilmiştir (44, 45). Çalışmamızda aynı dönemde PİY tanısı alan hasta sayısı 2.427 idi. Bu hastaların 2.031'i (%83,68) baskın olarak antikor eksiklikleri grubunda idi, bu grubun %12,3'ünü de (249) SIgM eksikliği olguları oluşturuyordu. SIgM eksikliği olguları ise tüm PİY hastalarının %10,3'ünü oluşturuyordu. Çalışmamızdaki prevalansın literatüre göre fazla olmasının nedeni çalışma grubumuzun PİY saptanan hastalardan oluşması ve kliniğimizde özelliklerine bakılmaksızın çok fazla sayıda başvurunun olması düşünülmüştür. Ayrıca SIgM eksikliğinin 2017 gibi çok yakın bir tarihte PİY'ler sınıflandırmasına dahil edilmesi literatür verilerinin azlığını açıklayabilir. SIgM eksikliği prevalansını doğru tahmin edebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmaya alınan hastaların %84,7'sinin erkek % 15,3'ünün kız olduğu saptandı (E/K: 5,5/1). Entezari ve arkadaşlarının (43) İran'lı gönüllü kan bağışçıları ile yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 11/2 ile çalışmamızla benzer bulunmuştur. Ülkemizde yakın zamanda Caka ve ark. (63) tarafından yapılan SIgM eksikliği olan 33 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların %74'ünün erkek olduğu rapor edilmiştir. Literatürde SIgM eksikliği'nin erkek cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmiştir (42). Çalışmamız da bu durumu desteklemektedir. Literatürde bu cinsiyet farklılığını açıklayacak bir veri yoktur.

Olguların semptom başlama yaşı incelendiğinde Caka ve ark. (63) çalışmasında ortalama hastalık başlangıç yaşı 3 yıl (1-33) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ortalama hastalık başlangıç yaşı 48 ay (2-214), ortalaması 61,8±56,4 ay idi. Hastaların tanı yaşlarına bakıldığında literatürde Caka ve ark. (63) çalışmasında ortalama tanı yaşını 8 (1-43) yıl, Janssen ve ark. (62) çalışmasında pediatrik hasta popülasyonunda ortalama hastalık tanı yaşını 7 yıl (0-17) olarak bildirmiştir (62). Çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı 97 ay (6-221), ortalaması 112,4±58,3 ay olarak saptandı. Ülkemiz ve yurt dışı kaynaklı yayınlara bakıldığında, çalışmamızda saptanan semptom başlangıç ve tanı yaşının literatürle uyumlu olduğu görüldü. Çalışmamızda semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama süre 30 (1-195) ay idi. Literatürde böyle bir veriye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda erkek oranı belirgin yüksekken (E/K: 5,5/1) erkek veya kız olma ile tanı alma yaşı, semptom başlama yaşı ve semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önce literatürde bu konu hakkında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızda saptanan bulgulara göre erkek hastalar ile kızlar arasında SIgM eksikliğinin saptanma yaşı benzerdir.

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöriyel geçişli hastalıkların riskini artırır. Ülkemiz için bu durum halen sorun teşkil etmektedir. Çalışmamıza alınan hastaların %27,7'sinin (n=69) ebeveynleri arasında akrabalık var iken, %72,3'ünde (n=180) akrabalık öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirinde ailede immün yetmezlik öyküsü yoktu. 12 farklı ülkedeki 15 merkezden 61 hastanın verileri incelenerek yapılan bir SIgM eksikliği çalışmasında hastaların %13'ünde ebeveynler arasında akrabalık

öyküsü mevcutken, % 81'inde yok ve %6'sında verilere ulaşamadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ülkelere göre akrabalık oranlarında değişiklik olduğundan bahsedilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda akrabalık öyküsü İran için 3 kişiden 2' sinde, İtalya'da 11 kişiden 2' sinde ve Türkiye'de 24 kişiden 2' sinde mevcuttu (62). Çalışmalar arasındaki akrabalık oranlarındaki farklılığın sebebi ülkelerin sosyokültürel durumu ile ilişkili görünmektedir. 2020 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Türkiye'de akraba evliliği oranı %8.4 olarak bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda SIgM eksikliği olgularında ebeveyn akrabalığının Türkiye ortalamasından 3 kattan fazla olması, ebeveynler arasında akrabalığın hastalık gelişimde etkili bir faktör olabileceğini düşündürmüştür.

Hastaların 8'i (%3,2) 1 ay-2 yaş arasında, 40'ı (%16,1) 2-5 yaş arasında, 121'i (% 48,6) 5-12 yaş arasında, 80'i (%32,1) 12 yaşından büyük idi. İlk bir yaşta başvuran sadece 2 hasta (6-9 ay) saptandı. Bu durumun muhtemelen anneden geçen antikorlar nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Yaş grupları ile cinsiyet ilişkisine baktığımızda, gruplar arasında erkeklerin oranı %81,8-87,5 arasında değişmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,670). Her bir yaş grubu için erkek hasta hakimiyeti söz konusudur.

SIgM eksikliği tekrarlayan enfeksiyonlar, allerjik ve otoimmün hastalıklarla prezente olabileceği gibi asemptomatik de olabilir (34, 52).

Çalışmamızdaki hastaların % 13,2'si asemptomatikken, %86,8'inde en az bir klinik bulunmaktadır. Caka ve ark. (63) çalışmasında olguların %9,5'inin asemptomatik olduğunu bildirmiştir. Chovancova ve ark. (61) yaptığı 17 erişkinden oluşan bir çalışmada olguların 6' sının (% 35,2) asemptomatik olup insidental olarak tanı aldığı bildirilmiştir. Chovancova' nın çalışması ile çalışmamızdaki bu farklılık bize SIgM eksikliğinin, erişkin hastalarda daha fazla asemptomatik olabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde en sık görülen klinik semptom ÜSYE olmasına rağmen hastalar menenjit, sepsis gibi çok çeşitli klinikler ile de prezente olabilmektedir (41). Goldenstein ve ark.'nın (44) SIgM eksikliği olan 36 erişkini değerlendirdiği retrospektif kohortta, olguların %77'sinde tekrarlayan ÜSYE, %47'sinde astım, %36'sında allerjik rinit, %19'unda vazomotor rinit, %14' ünde anjiyoödem ve %11'inde

anafilaksi varlığı bildirilmiştir. Chovancova ve ark.'nın (61) kohortunda en yaygın bulgu, başta tekrarlayan ÜSYE olmak üzere pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, sinüzit, otitis media ve fronkülleri de içeren enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıktı. Alerjik hastalıklar arasında alerjik rinit, ilaç alerjisi, astım, atopik dermatit, ürtiker bulunmaktaydı. Otoimmün hastalıklar arasında sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), tiropati ve alopesi bulunmaktaydı. Ayrıca bu kohortta rektal adenokarsinom, melanom ve timoma gibi maligniteler de bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda en sık başvuru kliniği enfeksiyon hastalıkları (158, %73,2) ile ilgili idi. Olguların %22,2'sinde (n=48) allerjik hastalıklar ve %4,6'sında (n=10) otoimmün hastalıklar saptandı. Enfeksiyon hastalıkları içerisinde olguların en sık başvuru kliniği literatürle uyumlu olarak tekrarlayan ÜSYE (%60,4) idi. Ardından sırasıyla tekrarlayan ASYE, tekrarlayan gastroenterit, tekrarlayan stomatit, bronşektazi, yumuşak doku enfeksiyonu, artrit, cilt enfeksiyonu, menenjit, ensefalit, tüberküloz saptandı.

Çalışmamızda allerjik hastalıklar olguların %22'sinde saptandı. En sık başvuru kliniği (%14,5) astım idi. Takibinde sırasıyla allerjik rinokonjunktivit, atopik dermatit, tekrarlayan ürtiker/anjiyoödem ve besin alerjisi mevcuttu. Louis ve ark.'nın (52) yaptığı çalışmada olguların % 33'ünde allerjik hastalıklar olduğu bildirilmiştir. IgM eksikliği ile atopi arasındaki ilişki, daha önce Kaufman ve Hobbs tarafından astımlı 10 hastada tanımlanmıştır (49). Diğer bazı yayınlarda da atopik hastalıklar ile SIgM eksikliği arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir (30). Bununla birlikte, serum IgM düşüklüğünün, neden ve nasıl allerjik hastalıklarda temel mekanizma olan Th1'den Th2 yanıtına geçişe neden olacağı net olmadığı için bu birlikteliğin mekanizmasını açıklamak kolay değildir. Ayrıca atopik hastalık prevalansının genel popülasyonda %20-25 kadar yüksek olabileceğini akılda tutmak da önemlidir.

SIgM eksikliği hastalarında otoimmün hastalık prevalansında artış vardır (34). SIgM eksikliği hastalarında görülen otoimmün hastalık prevalansı %3 ile %30 arasında değişmektedir (48, 61, 64, 65). Bizim çalışmamızda otoimmün hastalıklar olguların %4,6'sında (n=10) saptandı. En sık otoimmün tiroidit (%2,4) görülürken, tip 1 diyabetes mellitus, Behçet hastalığı, çölyak hastalığı, graves, üveit ve vitiligo diğer görülen kliniklerdi. Çalışmamıza benzer şekilde Goldenstein ve ark.'nın (32) yaptığı

çalışmada pediatrik hasta grubunun %3,9' unda otoimmün hastalık olduğu bildirilmiştir. Yine Goldenstein ve ark.'nın (44) yaptığı erişkin SIgM eksikliği çalışmasında otoimmün hastalık oranları %12 olarak bildirilmiştir. Çin'de yapılan bir yetişkin SIgM eksikliği çalışmasında, olgulardaki en sık görülen klinik belirtinin otoimmün hastalıklar (%60,32) olduğu bildirilmiştir (66). Literatür incelendiğinde otoimmün hastalıkların erişkinlerde daha sık olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda Goldenstein ve arkadaşlarının (44) çalışmasına benzer şekilde, olguların hiçbiri yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, malignite veya fulminan otoimmün aracılı hastalıklar nedeni ile hayatını kaybetmedi.

Literatür incelendiğinde bir çok çalışmada erkek hastaların çokluğundan bahsedilmekle beraber, erkek ve kızlar arasında semptom varlığı bakımından farklılığı değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda semptom varlığı yönünden değerlendirildiğinde kızların %86,8'inde (n=32), erkeklerin %86,7'sinde (n=182) klinik söz konusu iken, cinsiyetler arasında semptom varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

Semptomu olan hastalardaki ortalama tanı yaşı ile semptomu olmayan hastaların ortalama tanı yaşlarını karşılaştırdık. Semptomu olan hastaların tanı yaşı (105,6± 56,9 ay), semptomu olmayan hastalara (157,2±46,9 ay) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.001). Janssen ve ark.'nın (62) çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde, semptomu olmayan hastalarda tanı anındaki ortalama yaş (ortalama 65 yıl), semptomları olanlara (ortalama 56 yıl) göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu durum semptom varlığı sebebi ile hastaların hastaneye başvuru yaşlarının ve dolayısı ile tanı yaşlarının daha erken olması nedeniyledir.

Çalışmaya alınan hastalar yaş gruplarına göre semptom varlığı açısından değerlendirildiğinde 1 ay-2 yaş arasındaki hastaların %87,5'inde (n=7), 2-5 yaş arasındaki hastaların tamamında (n=40), 5-12 yaş arasındaki hastaların %93,4'ünde (n=113), 12 yaşından büyük hastaların %70'inde (n=56) semptom varlığı saptandı. 2-5 yaş arası grupta semptomu bulunmayan hasta olmaması nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılamadı ancak 2-5 yaş grubundaki hastaların tamamında klinik bulunması SIgM eksikliğinin bu yaş grubunda daha sıklıkla semptomatik seyredebileceğini düşündürdü. Ayrıca hastaların yaş arttıkça (>12 yıl) daha az

semptomatik olduğu görüldü. Erişkin çalışmalarındaki semptom varlığının daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu durum çocukların küçük yaşlarda daha çok enfeksiyon hastalıkları ile hastaneye başvurduğu, daha ileri yaşlarda ise daha farklı nedenlerle olguların araştırıldığı ve rastlantısal/aseptomatik olguların saptandığı ile açıklanabilir. Bu veriler ışığında pediatrik hasta popülasyonu için de yaş arttıkça hastalardaki semptom varlığının azaldığını öngörebiliriz.

SIgM eksikliği tanısı ile izlenen hastaların ortanca hemoglobin (Hb) değeri 12,4 g/dl olarak saptandı. 48 olguda (%19,2) anemi, 6 (%2,4) olguda polisitemi mevcuttu. Hastaların 11'inde (% 4,5) lökositoz ve 15'inde (%6) nötrofili varken hiçbirinde lökopeni ve nötropeni saptanmadı. Hastaların 6'sında (%2,4) lenfopeni mevcuttu. 5 hastada (%2) trombositoz varken trombositopeni saptanmadı. Caka ve ark.'nın (63) çalışmasında on beş hastada (%35,7) lenfopeni, on dört hastada (%33,3) nötropeni, on hastada (%23) lökopeni olduğu bildirilmiştir. Olguların hematolojik parametrelerini daha iyi yorumlayabilmek için başvuruda çoğunlukla enfeksiyon hastalıklarının eşlik etmesi nedeni ile daha uzun klinik izlem ve hematolojik parametlerin takibinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarda immunglobulin düzeyleri yaşa bağlı referans değerlerine göre çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalarda IgM hariç diğer immunglobulin serilerinde (IgG, IgA, IgE) yaşa göre düşüklük (<-2SDS) saptanmadı. Hastaların ortanca IgG değeri 968 mg/dL (415-2370) idi ve 18'inin (%7,2) IgG değeri yaşa göre yüksek (>2 SDS) saptandı. Ortanca IgA değeri 112 mg/dL (15-571) idi ve 88 hastada (%33,3) IgA değeri yaşa göre yüksek olarak tespit edildi. Literatüre bakıldığında Gupta ve ark.'nın (34) çalışmasında da IgA ve IgG değerlerinde düşüklük olmadığı bildirilmiş olup çalışmamızla benzerdir. Çalışmamızda ortanca IgE değeri 48 mg/dL (3-8140) olarak bulundu ve 56 hastada (%26,7) yaşa göre yüksek olarak belirlendi. Yamasaki ve ark. (39) 7 SIgM eksikliği olgusunun 2'sinde (%28,5) IgE değerinin yaşa göre yüksek olduğunu bildirmiştir. Yine benzer şekilde Inoue ve ark.'nın (67) çalışmasında da 7 olgunun ikisinde IgE yüksekliği bildirilmiştir. Janssen ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %44'ünde IgE değerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (62). SIgM eksikliği olan hastalarda atopik belirtiler ikinci en sık klinik olmasına rağmen, yüksek IgE seviyeleri ile atopik hastalıkların varlığı veya yokluğu arasında bir ilişki bildirilmemiştir.

IgG alt grupları 249 hastanın 88'inde (%35,3) değerlendirilmişti ve normal aralıkta saptandı. Literatürde Selektif IgA eksikliği ile IgG alt gruplarında düşüklük birlikteliği göze çarpmaktadır (68). SIgM eksikliği çalışmalarına bakıldığında Yel ve ark.'nın (53) çalışmasında 15 SIgM eksikliği olgusunun birinde IgG3 alt sınıf eksikliği bildirilmiştir. Ideura ve ark. (69) ise fibroepitelyal bronşiyal polip ve SIgM eksikliği olan bir hastada IgG4 alt sınıf eksikliği bildirmiştir. Ancak bildirilen bu olguların klinik seyri, IgG alt grup eksikliği olmayan hastalardan farklı değildir. Mevcut verilerle SIgM eksikliği ilişkili IgG alt sınıf eksikliğinin klinik önemi belirsizdir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Araştırmaya alınan hastaların IgM değerlerinin ortalaması $39,3 \pm 10,0$ mg/dl, ortancası 39 (0-70) mg/dl'dir. Gupta ve ark.'nın (34) çalışmasında olguların serum IgM değerlerinin 14- 39 mg/dl arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir.

Semptomu olan hastalar ile semptomu olmayan hastaların serum IgM düzeylerinin ortalamasını karşılaştırdık. Araştırmaya alınan hastalardan asemptomatik olanların IgM değerlerinin ortalaması $38,6 \pm 10,0$ mg/dl, semptomatik olanların IgM değerlerinin ortalaması $39,4 \pm 10,0$ mg/dl olarak saptadık. Semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında IgM değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,867$). Bir yetişkin SIgM eksikliği çalışmasında semptomu bulunan hastalardaki ortalama IgM seviyesi ($n = 31$, ortalama 27 mg/dl) semptomları olmayanlara ($n = 24$, ortalama 33 mg/dl) göre daha düşük olduğu bildirilmiştir ($P = 0.02$) (62). İki grup arasındaki bu farklılık bize erişkinlerin çocuklara göre daha düşük serum IgM düzeyinde semptomatik olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmaya alınan hastalar serum IgM düzeylerine göre 20 mg/dl ve altı, 20-40 mg/dl arası ve >40 mg/dl - < 2 SDS arasında olmak üzere gruplandırıldı. Çalışmamızdaki hastalar semptomlar açısından 3 gruba (enfeksiyon hastalıkları, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar) ayrılıp her bir grup için semptom mevcut olup olmama durumunu serum IgM düzeyi ile karşılaştırdık. Otoimmün, alerjik ve enfeksiyöz hastalık varlığı veya yokluğu durumunun serum IgM düzeyi ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Janssen ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada hastalar enfeksiyon, atopi, otoimmünite, gastrointestinal hastalıklar ve halsizlik şikayeti olup olmamasına göre gruplandırılıp, her bir grup için serum IgM

düzeyleri karşılaştırılmış ve otoimmünite veya halsizlik şikayeti bulunan hastalarda, bulunmayanlara göre serum IgM düzeyinde anlamlı düşüklük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların sadece %2'sinin serum IgM düzeyi <20 mg/dl idi. Bu nedenle anlamlı sonuç saptayamamız olasıdır.

Hastaların tamamında (n=249) periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirilmiş olup, tüm hastalarda CD3+ T lenfosit, CD3+CD4+ T helper, CD3+CD8+ T sitotoksik lenfositler, CD16+56+ NK hücreler, CD19+ B lenfosit sayıları yaşa göre normal sınırlarda idi. Caka ve ark. (63) çalışmasında da benzer şekilde tüm hastalarda lenfosit alt gruplarının normal saptandığı bildirilmiştir.

İzohemaglutininler 24 hastada kan grubu AB olması nedeni ile 39 hastada da verilere ulaşılamaması nedeni ile değerlendirilemedi. Geri kalan 186 hastanın 180'inde (%96.7) izohemaglutinin titresi (>1/8) pozitif saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde Caka ve ark. çalışmasında 21 hastada izohemaglutinin titresini değerlendirmiş ve tamamında pozitif (>1/8) olduğunu bildirmiştir. Olguların Anti-HBs antikor düzeyi ve anti rubella antikor düzeylerine bakıldı. 1 hastada veriye ulaşılamazken geri kalan tüm hastalarda antikor yanıtı normal olarak değerlendirildi. Yel ve ark. (48) çalışmasında 10 olgunun tamamında tetanoz IgG antikor titresinin normal olduğunu bildirmiştir. Bu da bize SIgM eksikliği hastalarında hem IgG hem de IgM antikor yanıtlarında önemli ölçüde azalma olmadığını düşündürmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların 193'ünde otoimmün markerlar bakılmıştı ve 16'sında (% 12,1) otoimmün markerlarda pozitiflik saptandı. Bunların 7'sinde (%10,4) ANA, bir hastada (%1,6) Anti-ds DNA, 8'inde (%11,4) Anti TPO pozitif saptandı. Doku TGA 1 hastada (%1,2) pozitif bulundu. Tüm olgulara bakıldığında 10 olguda (%4,6) otoimmün hastalık varlığı söz konusu idi. Aytekin ve ark. (70) yaptığı bir Selektif IgA eksikliği çalışmasında da 26 (%30.1) hastada otoantikor pozitifliği varken, sadece 10'unda (%12) otoimmün hastalık varlığı bildirilmiştir. Bu da bize otoimmün marker pozitifliğinin önemli olmakla birlikte doğrudan otoimmün hastalık varlığını yansıtmadığını düşündürmüştür.

SIgM eksikliği'nde tedavi seçimi hastanın kliniğine göre yapılır. Asemptomatik hastalar tedavisiz takibe alınır. Tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda ise tekrarı engellemeye yönelik önlemler arasında aşılarda, alerjik solunum

yolu hastalığının yönetimi ve bazı durumlarda profilaktik antibiyotikler veya immünglobulin tedavisi yer alır. Önlemlere rağmen sık enfeksiyon geçirmeye devam eden hastalara profilaktik antibiyotikler uygulanabilir. Çalışmamızda tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle TMP/SMX profilaksisi başlanıp takip edilen 82 olgunun 67'si (%81,7) profilaksiden tam yarar görmüş, 12 (%14,6) olgu ise kısmi yarar görmüştü. 3 (%3,7) olgu ise profilaksiden yarar görmeyip TMP/SMX profilaksisi kesilmişti. Hiçbir hastada IVIG kullanılması gerekmedi. Literatüre bakıldığında Yel ve arkadaşları (53), intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin sIgM eksikliği hastalarında enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti açısından olumlu etkilerini bildirmiştir. Goldstein ve arkadaşları (54), retrospektif bir analizinde sIgM eksikliği, bronşiektazi ve astım birlikteliği olan dört hastada yüksek doz IVIG kullanarak klinik iyileşme gözlemlemiştir. Yakın zamanda Patel ve arkadaşları (55), düşük pnömokok antikor titresine sahip, tekrarlayan çoklu enfeksiyonları olan ve subkutan immünglobulin tedavisine yanıt veren sIgM eksikliği olan bir hasta bildirdi. Bu nedenle, spesifik antikor eksikliği olan semptomatik sIgM eksikliği hastaları, immünglobulin tedavisi için aday olarak kabul edilebilir (34).

Hastaların ortanca izlem süresi 5 ay, izlem süresi değişim aralığı 1 ay ile 142 ay arasındadır. Çalışmaya alınan 120 hasta en az 6 ay süre ile izlenmiş olup, 19 (%16) hastanın izlemde serum IgM düzeyinin yaşa göre normal düzeye geldiği, 101'inde (%84) ise serum IgM seviyesindeki düşüklüğün devam ettiği görüldü. Serum IgM düzeyinin normal aralığa gelip gelmeme durumu ile çalışmaya alınan hasta grubunun bazı özellikleri karşılaştırıldı. Buna göre çalışmaya alınan hastaların cinsiyeti, başvurudaki serum IgM düzeyleri ve semptomlarının olup olmaması durumunun, izlemde serum IgM düzeyindeki düzelme ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu konuda daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ankara SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda, 2006- 2021 yılları arasında başvuran, ESID ve IUIS tanı kriterlerine göre sIgM eksikliği tanısı alan 249 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Çalışmamızda aynı dönemde PİY tanısı alan hasta sayısı 2,427 idi. Bu hastaların 2,031'i (%83,68) baskın olarak antikor eksiklikleri grubunda idi, bu grubun %12,3'ünü de (249) SIgM eksikliği olguları oluşturuyordu. SIgM eksikliği olguları ise tüm PİY hastalarının %10,3'ünü oluşturuyordu.
2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 211'i (%84,7) erkek, 38'i (%15,3) kız idi.
3. Tüm olguların hastalık semptomları ortanca başlama yaşı 48 ay iken, değişim aralığı 2-214 ay arasında idi. Ortanca tanı alma yaşı ise 97 ay olup, değişim aralığı ise 6-221 aydı. Tanıda geçen süre ortanca 30 ay olup, değişim aralığı 1-195 ay idi.
4. Hastaların ortanca tanı alma yaşı ile cinsiyet durumunun ilişkisine bakıldı. Erkeklerin ortanca tanı yaşı 96 ay (6-221) iken, kızların 98 ay (17-219) idi. Tanı alma yaşı ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
5. Hastaların 69'unun (%27,7) ebeveynleri arasında akrabalık var iken, 180'inin (%72,3) ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Hastaların hiçbirinde ailede immün yetmezlik öyküsü yoktu.
6. Hastaların 8'i (%3,2) 1 ay-2 yaş arasında, 40'ı (%16,1) 2-5 yaş arasında, 121'i (% 48,6) 5-12 yaş arasında, 80'i (%32,1) 12 yaşından büyük idi. İlk bir yaşta başvuran sadece 2 hasta (6-9 ay) saptandı. Yaş grupları ile cinsiyet ilişkisine baktığımızda, gruplar arasında erkeklerin oranı %81,8-87,5 arasında değişmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,670). Her bir yaş grubu için erkek hasta hakimiyeti söz konusudur.
7. Çalışmaya alınan olguların %13,2' sinin asemptomatik olup insidental olarak tanı aldığı saptandı. Semptomatik olgular incelendiğinde en sık

başvuru kliniği (%73,2) enfeksiyon hastalıkları ile ilgili idi. Olguların %22,2'sinde allerjik hastalıklar ve %4.6'sında otoimmün hastalıklar saptandı.

8. Enfeksiyon hastalıkları içerisinde olguların en sık başvuru kliniği tekrarlayan ÜSYE (%60,4) idi. Ardından sırasıyla tekrarlayan ASYE, tekrarlayan gastroenterit, tekrarlayan stomatit, bronşiektazi, yumuşak doku enfeksiyonu, artrit, cilt enfeksiyonu, menenjit, ensefalit, tüberküloz saptandı.
9. Beş olguda (%4.6) bronşiektazi saptandı, bu sonuç olguların bronşiektazi yönünden de denetlenmeli gerektiğini gösterdi.
10. Allerjik hastalıklar incelendiğinde en sık başvuru kliniği astım (% 14,5) idi. Takibinde sırasıyla allerjik rinokonjuktivit, atopik dermatit, tekrarlayan ürtiker/anjiyoödem ve besin alerjisi mevcuttu.
11. Otoimmün hastalıklar değerlendirildiğinde en sık otoimmün tiroidit (%2.4) görülürken, tip 1 diyabetes mellitus, behçet, çölyak hastalığı, graves, üveit ve vitiligo diğer saptanan kliniklerdi.
12. Semptomu olan hastalardaki ortalama tanı yaşı ile semptomu olmayan hastaların ortalama tanı yaşlarını karşılaştırdık. Semptomu olan hastaların tanı yaşı (105,6± 56,9 ay), semptomu olmayan hastalara (157,2±46,9 ay) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Bu durum semptom varlığı sebebi ile hastaların hastaneye başvuru yaşlarının ve dolayısı ile tanı yaşlarının daha erken olması nedeniyledir.
13. Hastaların ortanca semptom başlama yaşı ile cinsiyet durumunun ilişkisine bakıldı. Erkeklerin ortanca semptom başlama yaşı 42 ay (2-214) iken, kızların 54 ay (4-207) idi. Semptom başlama yaşı ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
14. Hastaların ortanca tanı alma yaşı ile cinsiyet durumunun ilişkisine bakıldı. Erkeklerin ortanca tanı yaşı 96 ay (6-221) iken, kızların 98 ay (17-219) idi. Tanı alma yaşı ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
15. Çalışmaya alınan hastalarda semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ile cinsiyet durumunun ilişkisine bakıldı. Erkeklerde semptom

başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortancası 34,5 ay (1-195) iken kızlarda 27 ay (3-192) idi. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

16. Çalışmamızda erkek hasta popülasyonu belirgin olarak yüksek bulunmasına rağmen erkeklerde görülen semptom varlığı (%86,7) ile kızlardaki semptom varlığı (%86,8) benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

17. Yaş gruplarına göre semptom varlığı açısından değerlendirildiğinde 1 ay-2 yaş arasındaki hastaların %87,5'inde, 2-5 yaş arasındaki hastaların tamamında, 5-12 yaş arasındaki hastaların %93,4'ünde, 12 yaşından büyük hastaların %70'inde semptom varlığı saptandı. 2-5 yaş arası grupta semptomu bulunmayan hasta olmaması nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılamadı, ancak 2-5 yaş grubundaki hastaların tamamında klinik bulunması SIgM eksikliğinin bu yaş grubunda daha sıklıkla semptomatik seyredebileceğini düşündürdü. Ayrıca hastaların yaş arttıkça (>12 yaş) daha az semptomatik olduğu görüldü.

18. SIgM eksikliği tanısı ile izlenen hastaların ortanca hemoglobin (Hb) değeri 12,4 g/dl olarak saptandı. 48 olguda (%19,2) anemi, 6 (%2,4) olguda polisitemi mevcuttu. Hastaların 11'inde (% 4,5) lökositoz ve 15'inde (%6) nötrofili varken hiçbirinde lökopeni ve nötropeni saptanmadı. Hastaların 6'sında (%2,4) lenfopeni mevcuttu. 5 hastada (%2) trombositoz varken trombositopeni saptanmadı. Olguların hematolojik parametrelerini daha iyi yorumlayabilmek için başvuruda çoğunlukla enfeksiyon hastalıklarının eşlik etmesi nedeni ile daha uzun klinik izlem ve hematolojik parametlerin takibinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.

19. Çalışmaya alınan hastalarda IgM hariç diğer immünglobulin serilerinde (IgG, IgA, IgE) yaşa göre düşüklük (<-2SDS) saptanmadı. Hastaların ortanca IgG değeri 968 mg/dL (415-2370) idi ve 18'inin (%7,2) IgG değeri yaşa göre yüksek (>2 SDS) saptandı. Ortanca IgA değeri 112 mg/dL (15-571) idi ve 88 hastada (%33,3) IgA değeri yaşa göre yüksek olarak tespit edildi. Ortanca IgE değeri 48 mg/dL (3-8140) olarak bulundu ve 56 hastada (%26,7) yaşa göre yüksek olarak belirlendi. Hastalarda semptom varlığı ile

serum immunglobulin A,G,E düzeyleri karşılaştırıldı. Serum Ig G, A, E düzeyleri ile semptom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. IgG alt grupları 249 hastanın 88'inde (%35,3) değerlendirilmişti ve normal aralıkta saptandı.

20. Araştırmaya alınan hastaların IgM değerlerinin ortalaması $39,3 \pm 10,0$ mg/dl, ortancası 39 (0-70) mg/dl'dir.
21. Semptomu olan hastalar ile semptomu olmayan hastaların serum IgM düzeylerinin ortalamasını karşılaştırdık. Araştırmaya alınan hastalardan asemptomatik olanların IgM değerlerinin ortalaması $38,6 \pm 10,0$ mg/dl, semptomatik olanların IgM değerlerinin ortalaması $39,4 \pm 10,0$ mg/dl olarak saptadık. Semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında IgM değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
22. Çalışmaya alınan hastalar serum IgM düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı. IgM düzeyi 20 mg/dl ve altı, 20-40 mg/dl arası ve 40 mg/dl üzeri - yaşa göre 2SD'nun altında olmak üzere gruplandırıldı. IgM değeri 5 (%2) hastada 0-20 mg/dl arasında, 131 hastada (%53) 21-40 mg/dl arasında, 113 (%45) hastada ise 40 mg/dl üzerinde ancak yaşa göre 2SD'nun altında idi.
23. Olgular semptomlar açısından 3 gruba (enfeksiyon hastalıkları, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar) ayrılıp serum IgM düzeyleri (<20 mg/dl, 20-40 mg/dl arası ve >40 mg/dl - 2SD arası) ile kıyaslandı Otoimmün, alerjik veya enfeksiyöz hastalık varlığı veya yokluğu durumunun serum IgM düzeyindeki düşüklük ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda hastaların sadece %2'sinin serum IgM düzeyi < 20 mg/dl idi. Bu nedenle anlamlı sonuç bulamayışımız olasıdır.
24. Hastaların tamamında (n=249) periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirilmiş olup, tüm hastalarda CD3+ T lenfosit, CD3+CD4+ T helper, CD3+CD8+ T sitotoksik lenfositler, CD16+56+ NK hücreler, CD19+ B lenfosit sayıları yaşa göre normal sınırlarda idi.
25. İzohemaglütininler 24 hastada kan grubu AB olması nedeni ile 39 hastada da verilere ulaşılamaması nedeni ile değerlendirilemedi. Geri kalan 186 hastanın 180'inde (%96.7) izohemaglütinin titresi (>1/8) pozitif saptandı.

Olguların Anti-HBs antikor düzeyi ve anti rubella antikor düzeylerine bakıldı. 1 hastada veriye ulaşılamazken geri kalan tüm hastalarda antikor yanıtı normal olarak değerlendirildi.

26. Çalışmaya alınan hastaların 193'ünde otoimmün markerlar bakılmıştı ve 16'sında (% 12,1) otoimmün markerlarda pozitiflik saptandı. Bunların 7'sinde (%10,4) ANA, bir hastada (%1,6) Anti-ds DNA, 8'inde (%11,4) Anti TPO pozitif saptandı. Doku TGA 1 hastada (%1,2) pozitif bulundu. Tüm olgulara bakıldığında 10 olguda (%4,6) otoimmün hastalık varlığı söz konusu idi. Bu da bize otoimmün marker pozitifliğinin önemli olmakla birlikte doğrudan otoimmün hastalık varlığını yansıtmadığını düşündürmüştür.
27. Çalışmamızda tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle TMP/SMX profilaksisi başlanıp takip edilen 82 olgunun 67'si (%81,7) profleksiden tam yarar görmüş, 12 (%14,6) olgu ise kısmi yarar görmüştü. 3 (%3,7) olgu ise profleksiden yarar görmeyip TMP/SMX profilaksisi kesilmişti. Hiçbir hastada IVIG kullanılması gerekmedi.
28. Hastaların ortanca izlem süresi 5 ay, izlem süresi değişim aralığı 1 ay ile 142 ay arasında bulundu. Çalışmaya alınan 120 hasta en az 6 ay süre ile izlenmiş olup, 19 (%16) hastanın izlemde serum IgM düzeyinin yaşa göre normal düzeye geldiği, 101'inde (%84) ise serum IgM seviyesindeki düşüklüğün devam ettiği görüldü.
29. Araştırmaya alınan kız hastaların 3'ünde (%20), erkeklerin ise 16'sında (%15,2) serum IgM düzeyinin izlemde normal aralığa geldiği görüldü. Cinsiyetler arasında serum IgM düzeyinin izlemde normal aralığa gelmesi durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Semptomu olmayan hastaların 4'ünde (%30,8), semptomu olan hastaların ise 15'inde (%14) serum IgM düzeyinin normal aralığa geldiği görüldü. Çalışmaya alınan hastalarda semptom varlığı/yokluğu arasında serum IgM düzeyinin izlemde normal aralığa gelmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca serum IgM düzeyinin normal aralığa gelmesi durumunun başvuru anındaki serum IgM düzeyi ile ilişkisi bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, 6 th Edition. Chine: Elsevier 2020.
2. Akarsu A, Tezcan İ. Primer immün Yetmezliklerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırma. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Yayınevleri 2017. p. 2129-97.
3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
4. AYTEKİN C. T ve B Hücre Matürasyonu, Antijen Prezantasyonu, Antikor Yanıtı. In: ŞEKEREL BE, editor. Çocukluk Çağında Astım, Alerji, İmmünoloji. İstanbul: ADA Basın Yayın 2015. p. 43-60.
5. Germain RN. T-cell development and the CD4–CD8 lineage decision. Nat Rev Immunol. 2002;2(5):309-22.
6. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Immunology, Part XIII. Nelson textbook of pediatrics. 21 ed: Saunders Philadelphia; 2019. p. 1097-169
7. Yan F, Mo X, Liu J, Ye S, Zeng X, Chen D. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling. Mol Med Rep. 2017;16(5):7175-84.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2018.
9. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S33-S40.
10. Boboila C, Alt FW, Schwer B. Classical and alternative end-joining pathways for repair of lymphocyte-specific and general DNA double-strand breaks. Adv Immunol. 2012;116:1-49.
11. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). Nat Rev Immunol. 2014;14(6):377-91.
12. Tangye SG, Ma CS, Brink R, Deenick EK. The good, the bad and the ugly—TFH cells in human health and disease. Nat Rev Immunol. 2013;13(6):412-26.
13. Schroeder Jr HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S41-S52.
14. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed: Saunders Philadelphia; 2004. 681-742 p.
15. Carroll MC, Fischer MB. Complement and the immune response. Curr Opin Immunol. 1997;9(1):64-9.

16. Özbal Y. Temel İmmünoloji. 5. baskı ed. İstanbul: Nobel Kitapevi; 1994. 66-128 p.
17. Farhoudi A, Aghamohammadi A, Moin M, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, et al. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(3):177.
18. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S182-S94.
19. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022:1-35.
20. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of clinical immunology*. 2020;40(1):66-81.
21. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-8.
22. Glanzmann E, Riniker P, editors. Essential lymphocytopenia; new clinical aspect of infant pathology. *Ann Paediatr*; 1950.
23. Hitzig W, Biro Z, Bosch H, Huser H. Agammaglobulinemia & alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue. *Helv Paediatr Acta*. 1958;13(6):551-85.
24. Hitzig W, Barandun S, Cottier H. The Swiss type of agammaglobulinemia. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*. 1968;27:79-154.
25. Cooper MD. A life of adventure in immunobiology. *Annu Rev Immunol*. 2009;28:1-19.
26. [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2020-37251>].
27. Demirdag YY, Gupta S. Update on Infections in Primary Antibody Deficiencies. *Front Immunol*. 2021;12:634181.
28. Driessen G, Van der Burg M. Primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr*. 2011;170(6):693-702.
29. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(7):519-33.
30. Guill MF, Brown D, Ochs H, Pyun K, Moffitt J. IgM deficiency: clinical spectrum and immunologic assessment. *Ann Allergy*. 1989;62(6):547-52.
31. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70.
32. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008.

33. Geier CB, Sauerwein KM, Leiss-Piller A, Zmek I, Fischer MB, Eibl MM, et al. Hypomorphic mutations in the BCR signalosome lead to selective immunoglobulin M deficiency and impaired B-cell homeostasis. *Front Immunol.* 2018;9:2984.
34. Gupta S, Gupta A. Selective IgM deficiency—an underestimated primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2017;8:1056.
35. De la Concha E, Garcia-Rodriguez MC, Zabay J, Laso M, Alonso F, Bootello A, et al. Functional assessment of T and B lymphocytes in patients with selective IgM deficiency. *Clin Exp Immunol.* 1982;49(3):670.
36. Ohno T, Inaba M, Kuribayashi K, Masuda T, Kanoh T, Uchino H. Selective IgM deficiency in adults: phenotypically and functionally altered profiles of peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 1987;68(3):630.
37. Inoue T, Okumura Y, Shirahama M, Ishibashi H, Kashiwagi S, Okubo H. Selective partial IgM deficiency: Functional assessment of T and B lymphocytes in vitro. *Journal of clinical immunology.* 1986;6(2):130-5.
38. Louis AG, Agrawal S, Gupta S. Analysis of subsets of B cells, Breg, CD4Treg and CD8Treg cells in adult patients with primary selective IgM deficiency. *Am J Clin Exp Immunol.* 2016;5(1):21.
39. Yamasaki T. Selective IgM deficiency: functional assessment of peripheral blood lymphocytes in vitro. *Intern Med.* 1992;31(7):866-70.
40. Karsh J, Watts CS, Osterland C. Selective immunoglobulin M deficiency in an adult: assessment of immunoglobulin production by peripheral blood lymphocytes in vitro. *Clin Immunol Immunopathol.* 1982;25(3):386-94.
41. Hobbs J, Milner R, Watt P. Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *BR Med J.* 1967;4(5579):583.
42. Cassidy JT, Nordby GL. Human serum immunoglobulin concentrations: prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55(1):35-48.
43. Entezari N, Adab Z, Zeydi M, Saghafi S, Jamali M, Kardar GA, et al. The prevalence of Selective Immunoglobulin M Deficiency (SIgMD) in Iranian volunteer blood donors. *Hum Immunol.* 2016;77(1):7-11.
44. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(6):717-30.
45. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):693-8.

46. Jones D, Tobin BM, Butterworth A. Three cases of meningococcal infection in a family, associated with a deficient immune response. *Arch Dis Child*. 1973;48(9):742.
47. Zaka-ur-Rab Z, Gupta P. Pseudomonas septicemia in selective IgM deficiency. *Indian Pediatr*. 2005;42(9):961.
48. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *International archives of allergy and immunology*. 2009;150(3):291-8.
49. Kaufman H, Hobbs J. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet*. 1970;296(7682):1061-3.
50. Takeuchi T, Nakagawa T, Maeda Y, Hirano S, Sasaki-Hayashi M, Makino S, et al. Functional defect of B lymphocytes in a patient with selective IgM deficiency associated with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2001;34(2):115-22.
51. Hobbs J, Hepner G. Deficiency of γ M-globulin in coeliac disease. *The Lancet*. 1968;291(7536):217-20.
52. Louis AG, Gupta S. Primary selective IgM deficiency: an ignored immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):104-11.
53. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):291-8.
54. Goldstein MF, Hilditch GJ, Dvorin DJ, Belecanech GA. Immunoglobulin replacement for selective IgM immunodeficiency, bronchiectasis, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(2):172-3.
55. Patel SS, Ferguson JE, Glaum MC, Lockey RF. Symptomatic primary selective immunoglobulin M deficiency with nonprotective pneumococcal titers responsive to subcutaneous immunoglobulin treatment. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(2):138-40.
56. Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol*. 2010;137(3):374-83.
57. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 6th ed: Elsevier; 2016. 788 p.
58. Kutukculer N, Gulez N, Karaca NE, Aksu G, Berdeli A. Novel mutations and diverse clinical phenotypes in recombinase-activating gene 1 deficiency. *Ital J Pediatr*. 2012;38(1):1-7.
59. İkinçioğulları A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli İ, Cin Ş, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2004;46(2):125-30.
60. Haddad Z, Allen R, Towner J, Wilson M. IgA, IgM, and partial deletion of chromosome 18. *The Lancet*. 1969;293(7596):678.

61. Chovancova Z, Kralickova P, Pejchalova A, Bloomfield M, Nechvatalova J, Vlkova M, et al. Selective IgM deficiency: clinical and laboratory features of 17 patients and a review of the literature. *J Clin Immunol.* 2017;37(6):559-74.
62. Janssen LM, van Hout RW, de Vries E, Consortium S, Pignata C, Cirillo E, et al. Challenges in investigating patients with isolated decreased serum IgM: The SIMcal study. *Scand J Immunol.* 2019;89(6):e12763.
63. Caka C, Cimen O, Kahyaoğlu P, Tezcan İ, Cagdas D. Selective IgM deficiency: Follow-up and outcome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(6):1327-34.
64. Shigeru K, Mari T, Yasumitsu N. IgM deficiency in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med.* 1993;2:302-7.
65. Antar M, Lamarche J, Peguero A, Reiss A, Cole S. A case of selective immunoglobulin M deficiency and autoimmune glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12(4):300-4.
66. Ni J, Zhang J, Chen Q, Chen Y, Liu J. The epidemiology and clinical features of selective immunoglobulin M deficiency: A single-center study in China. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(7):e23289.
67. Inoue T, Okumura Y, Shirahama M, Ishibashi H, Kashiwagi S, Okubo H. Selective partial IgM deficiency: Functional assessment of T and B lymphocytes in vitro. *J Clin Immunol.* 1986;6(2):130-5.
68. Oxelius V-A, Laurell A-B, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Björkander J, et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med.* 1981;304(24):1476-7.
69. Ideura G, Agematsu K, Komatsu Y, Hatayama O, Yasuo M, Tsushima K, et al. Selective IgM deficiency accompanied with IgG4 deficiency, dermal complications and a bronchial polyp. *Allergol Int.* 2008;57(1):99-105.
70. Aytakin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinçiogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol.* 2012;32(5):961-6.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

01/12/2021

Sayı: 2020-KAEK-141/262

Protokol No: E-21/12-255

Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

‘Selektif IgM Eksikliği Tanılı Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar ve Prognoz Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Eşlik Eden Hastalıkların Belirlenmesi ’ adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmamanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Şeray SAVAŞ ERDEVE
Etik Kurul Başkan

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA Tel: 0312 305 6183-6184

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SELEKTİF IgM EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOZ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, EŞLİK EDEN HASTALIKLARIN BELİRLENMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/12-255

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI E.A.H. BABÜR CAD. NO:44 (06080) ALTINDAĞ / ANKARA
	TELEFON	0312 305-61 83 - 61 84
	FAKS	
	E-POSTA	suetikkurul@hotmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ.DR. CANER AYTEKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK ALERJİ VE İMMÜNOLojİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	PROF. DR. SERAP ÖZMEN			
	DESTEKLEYİCİ	-----			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-----			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/> RETROSPEKTİF			
Diğer ise belirtiniz	UZMANLIK TEZİ				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SELEKTİF İgM EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOZ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, EŞLİK EDEN HASTALIKLARIN BELİRLENMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/12-255

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021-255	Tarih: 01/12/2021					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. ŞENAY SAVAŞ ERDEVE

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şenay ŞAĞAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU	Yenidoğan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Şenay ŞAĞAŞ ERDEVE
İmza

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		SELEKTİF IgM EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOZ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, EŞLİK EDEN HASTALIKLARIN BELİRLENMESİ						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/12-255						
Prof. Dr. Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğret. Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Semanur ÖZDEL	Çocuk Romatoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Leyla AYDIN	Fizyoloji	ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Emine POLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ	Farmakoloji	ANKARA MESLEKİ VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Ali Ömür GÜLTEKİN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Kenan AKSİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Senay SAVAŞ ERDEVE
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: HASTA İZLEM FORMU

HASTA İZLEM FORMU

Ad/Soyad:

Cinsiyet:

Doğum tarihi/Yaş:

İlk başvuru yaşı:

Semptomların başlama yaşı:

Tanı yaşı:

Tanıda semptomlar:

Sık üst solunum yolu enfeksiyonu (yılda >8):

Pnömoni/ tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu:

Otit:

Menenjit:

Sepsis:

Malinite:

Kronik akciğer hastalığı:

Gelişme Geriliği:

Ciltte iz bırakan yaralar/abseler:

Eşlik eden hastalıklar:

Bronşiektazi:

Astım:

Alerjik rinokonjunktivit:

Atopik dermatit:

Besin alerjisi:

Ürtiker /anjioödem:

Tip 1 diyabetes mellitus:

Hashimato hastalığı:

Çölyak hastalığı:

Kronik h. pylori gastriti:

Şikayetler ile tanı arasında geçen süre:

Özgeçmiş:

Gestasyon haftası, kaç kg doğmuş, nvsy/cs

Soygeçmiş

Akrabalık:

Ailede benzer hastalık öyküsü:

Ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk öyküsü:

Tamda muayene bulguları:

Gelişme geriliği:

Tonsil dokusu var/yok:

Monilyazis:

Lap:

Hepatomegali/splenomegali:

Deri Bulguları:

Tamda laboratuvar bulguları:

BK: TLS: TNS: TES:

Serum IgG/IgA/IgM/IgE:

IgG alt grupları:

Periferik lenfosit alt grupları

CD3+CD16-CD56-:

CD3-CD16+CD56+:

CD3+CD4+:

CD3+CD8+

CD19+:

CD20+:

CD45RO:

CD4+CD45RO:

CD45RA:

CD4+CD45RA+:

PHA ile lenfoproliferatif yanıt:

Tedavi ve İzlem

Uygulanan tedavi:

TMP/SMX proflaksisi

IVIG

İzlem süresi:

Sonuç

Düzelme:

Ölüm:

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı : Rabia UYSAL
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu :
Medeni Durumu :
İletişim Adresi :
Telefon :
Yabancı dili :

II. Eğitim Bilgileri

2018-2022; Ankara SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi
2011-2018; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi
2007-2011; Zile Anadolu Öğretmen Lisesi'nde lise eğitimi
2000-2007; Zile Hüseyin Gazi İlköğretim Okulu ve Yavuz Selim Naci Giray İlköğretim Okulu'nda ilköğretim eğitimi

III. Ünvanları

2018 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olarak Tıp doktoru ünvanı

IV. Mesleki Deneyimi

2018 yılında Zile Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim

V. Bilimsel ilgi alanları

06-09.10.2021: Klinik İmmünoloji Kongresi
09-10.10.2021: Pediatrik Dermatoloji- Romatoloji Sempozyumu
18-19.03.2022: Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Sempozyumu

VII. Diğer Bilgiler

20-22.09.2019: Neonatal Resusitasyon Kursu
13-15.10.2021: Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Kursu
12-13.04.2022: Çocuk İleri Yaşam Desteği Kursu