

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

**SÜT ÇOCUKLUĞUNUN GEÇİCİ
HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİNDE B LENFOSİT ALT
GRUPLARI**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Fehime KARA EROĞLU

ANKARA

2011

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

**SÜT ÇOCUKLUĞUNUN GEÇİCİ
HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİNDE B LENFOSİT ALT
GRUPLARI**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**
olarak hazırlanmıştır

Dr. Fehime KARA EROĞLU

**Tez danışmanı
Prof. Dr. Özden SANAL**

**ANKARA
2011**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ve Pediatrik İmmünoloji Ünitesinde çalıştığım süre içinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda katkıları olan, başta tez danışman hocam Prof. Dr. Özden Sanal olmak üzere, değerli hocam Prof. Dr. İlhan Tezcan'a, Doç. Dr. Tuba Turul Özgür'e, Dr. Özlem Cavkaytar'a, Dr. Deniz Ayvaz'a; çalışmamda teknik desteği sağlayan Dr. Fatima Aerts Kaya'ya, Pediatrik İmmünoloji Ünitesinin tüm çalışanlarına ve pediatri eğitimimde büyük katkıları bulunan sayın Prof. Dr. Gülsev KALE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fehime KARA EROĞLU

ÖZET

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), çocuk immünoloji polikliniklerinde sık görülen fakat tanımı ve patogenezi konusunda hala fikir birliğine varılamamış, klinik ve laboratuvar bulguları heterojen bir primer antikor eksikliğidir. Bu çalışmada amacımız SÇGH'li hastaların ve sağlıklı Türk çocuklarının B hücre alt gruplarını inceleyerek yaşla birlikte değişimini saptamak ve hasta ve kontroller arasında bu yönden farklılık olup olmadığını ortaya koymaktır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji polikliniğinde 2005-2011 yılları arasında takip edilen, yaşları 1 ile 7 yaş arasında değişen (ortalama yaşları 3,5), klinik ve laboratuvar bulguları ile SÇGH tanısı alan 20 hasta ile yaşları 1 ile 7 yaş arasında değişen 40 sağlıklı kontrolün B hücre alt grupları değerlendirilmiştir. Hasta ve kontroller yaş gruplarına göre 0-2, 3-4, 5-7 yaş olmak üzere üçe ayrılmıştır. Hasta ve kontrollerde B hücre alt gruplarından izotip dönüşümü yapmış hafıza B lenfositlerin (smBL) B lenfositlere (BL) ve total lenfositlere (totL); marjinal B lenfositlerin (marjBL) B lenfositlere; naif B lenfositlerin (naifBL) B lenfositlere ve total lenfositlere; CD27⁺ B lenfositlerin lenfositlere ve CD19⁺ B lenfositlerin total lenfositlere oranları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerde, SmBL/BL, smBL/totL, marjBL/BL, CD27⁺/BL oranları yaşla birlikte artarken; naifBL/BL, naifBL/totL, CD19⁺/totL oranlarının yaşla birlikte azaldığı saptanmıştır. B hücre alt gruplarının yaşla değişim açılarından, hasta ve kontrollerde fark gözlenmemiştir. Tüm hasta ve kontrollerin B hücre alt grup oranları karşılaştırıldığında hastalarda marjBL/BL, CD27⁺/BL istatistiksel olarak anlamlı düşüklük (p=0,041 ve <0,001), naifBL/BL oranında istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır (p=0,001). Yaş gruplarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tüm yaş gruplarında hastalarda CD27⁺/BL oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük (p değerleri 0-2 yaş grubunda 0,013, 3-4 yaş grubunda 0,014, 5-7 yaş grubunda 0,03), naifBL/BL oranında istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır (p değerleri 0-2 yaş grubunda 0,001, 3-4 yaş grubunda 0,006, 5-7 yaş grubunda 0,033). IgG düzeyi 36 ayın altında düzelen 8 hastanın B hücre alt grupları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD27/BL oranında istatistiksel anlamlı düşüklük (p<0,001), naifBL/BL oranında ise istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır (p=0,002). IgG düzeyi 36 ayın üzerinde düzelen 6 hastanın B hücre alt grupları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ise sadece CD27/BL oranında istatistiksel anlamlı düşüklük saptanmıştır (p=0,026).

Hasta ve kontrollerde en belirgin farkın CD27⁺/BL ve naifBL/BL oranında saptanması, SÇGH patogenezinde hafıza B hücre gelişim gecikmesinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. SÇGH'li hastalarda CD27⁺ hafıza B hücre oranlarındaki düşüklüğün ileriki yaşlarda devam edip etmediğini aydınlatmak amacıyla hastaların B lenfosit alt gruplarının değişik zamanlarda çalışılması, SÇGH patogenezinin daha net ışık tutacaktır.

Anahtar kelimeler: Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi, B hücre alt grupları, izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreleri, marjinal B hücreleri, naif B hücreler, CD27⁺ hafıza B hücreleri

ABSTRACT

Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) is one of the most common immunodeficiency disease diagnosed in immunology clinics, but its definition and pathogenesis is still unclear. In this study to see whether there is any difference between patients and controls in B cell subtypes, we evaluated B cell subtypes in peripheral blood of THI patients.

We studied B cell subtypes of 20 patients with THI diagnosed between 2005-2011 in Hacettepe University Pediatric Immunology clinic whose ages were between 1 and 7 years (mean age 3,5) and as well as 40 healthy children age between 1 and 7 years. Patients and healthy controls are divided into 3 groups (0-2, 3-4 and 5-7) according to their age. We evaluated switch memory B lymphocyte (smBL) to B lymphocyte (BL) and total lymphocyte (totL); marginal (marg) BL to BL; naïve BL to BL and totL; CD27⁺ to BL and CD19⁺ BL to totL ratios.

Our results showed that in healthy controls and THI patients, B cell subtypes change similarly with age. While smBL/BL, smBL/totL, margBL/BL, CD27⁺/BL ratios increased; naïveBL/BL, naïveBL/totL, CD19⁺/BL ratios decreased with age. The slopes of increase and decrease in B cell subtype ratios were similar in healthy controls and THI patients. There were statistically significant difference between THI patients and controls in margBL/BL, CD27⁺/BL and naïveBL/BL ratios. While CD27⁺/BL and margBL/BL ratios significantly decreased (p=0,041 and <0,001) and naïveBL/BL ratios were significantly increased in THI patients (p=0,001). In all age groups there was statistically significant difference in CD27⁺/BL ratio (p=0,013 in 0-2 age group, 0,014 in 3-4 age group and 0,03 in 5-7 age group) and naïveBL/BL ratio (p=0,001 in 0-2 age group, 0,006 in 3-4 age group, 0,033 in 5-7 age group). When B cell subtypes of 8 patients whose Ig levels normalized before 36 months of age were compared with healthy controls, a statistically significant decrease in CD27⁺/BL ratio (p <0,001) and increase in naïveBL/BL ratio (p= 0,002) were found. CD27⁺/BL ratio was also decreased in patients whose Ig levels normalized after 36 months of age (p=0,026).

Our finding which showed that the most prominent difference between patients and controls was in CD27⁺ B cells which represent memory B cells, suggest that a delay in the development of B cells may play role in the pathogenesis of THI. Evaluating the same patients for the B cell subtypes with increasing age may help to make this possibility more clear.

Keywords: Transient hypogammaglobulinemia of infancy, B cell subtypes, CD27⁺ memory B cells, switch memory B cells, marginal B cells, naïve B cells

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 B LENFOSİT GELİŞİMİ.....	2
2.1.1 Antijenden bağımsız B hücre gelişimi	2
2.1.2 Antijen bağımlı B hücre gelişimi	4
2.2 PRİMER ANTİKOR EKSİKLİKLERİ	6
2.3 SÇGH TANIMI.....	8
2.4 EPİDEMİYOLOJİ	8
2.5 KLİNİK BULGULAR	10
2.5.1 Enfeksiyonlar	10
2.5.2 Allerjik hastalıklar.....	11
2.6 TANI	12
2.7 AYIRICI TANI	13
2.8 SÇGH PATOGENEZİ	15
2.8.1 Yardımcı T hücre fonksiyonunda bozukluk.....	15
2.8.2 Sitokin üretiminde bozukluk	16
2.9 SÇGH'DE B HÜCRE ALT GRUPLARI	16
2.10 TAKİP	17
2.11 TEDAVİ.....	18
3 MATERYAL VE METOD.....	20

3.1	HASTALAR	20
3.2	LABORATUVAR TESTLERİ	21
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4	BULGULAR.....	23
4.1	SÇGH'Lİ HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	23
4.2	SÇGH'Lİ HASTALARIN KLİNİK BULGULARI.....	24
4.3	SÇGH'Lİ HASTALARIN İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİ	26
4.4	HASTALARIN B LENFOSİT ALT GRUPLARININ DAĞILIMI	29
5	TARTIŞMA	43
6	SONUÇ ve ÖNERİLER	50
7	KAYNAKLAR	52
8	EK Akım Sitometri	58

KISALTMALAR

- SÇGH : Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi
- CVID : Sık görülen değişken immün yetmezlik ('Common variable immunodeficiency')
- Ig : İmmünoglobulin
- RAG : Rekombinaz aktivasyon geni
- BTK : Bruton tirozin kinaz
- BHR : B hücre reseptörü
- AID : Aktivasyon ile indüklenen sistidin deaminaz
- UNG : Urasil N glikozilaz
- NaifBL : Naif B lenfosit
- MarjBL : Marjinal B lenfosit
- SmBL : İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreleri ('switch memory B cells')
- BL : Total B lenfosit sayısı
- TotL : Total lenfosit sayısı
- SD : Standart deviasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1	Antijenden bağımsız B hücre gelişim evreleri ve özellikleri	3
Şekil 2.2	Fetal karaciğer ve kemik iliğinde B lenfosit gelişim evreleri	4
Şekil 2.3	Lenf nodunda antijen bağımlı B lenfosit gelişim evreleri.....	5
Şekil 4.1	SmBL/BL lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı	32
Şekil 4.2	Hasta ve kontrollerde smBL/BL oranının yaşla değişimi	33
Şekil 4.3	SmBL/total lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı	34
Şekil 4.4	Hasta ve kontrollerde smBL/total lenfosit oranının yaşla değişimi	34
Şekil 4.5	MarjBL/B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı	35
Şekil 4.6	Hasta ve kontrollerde marjBL/B lenfosit oranının yaşla değişimi	36
Şekil 4.7	NaifBL/B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı	37
Şekil 4.8	Hasta ve kontrollerde naifBL/B lenfosit oranının yaşla değişimi	37
Şekil 4.9	NaifBL/total B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı.....	38
Şekil 4.10	Hasta ve kontrollerde naifBL/total lenfosit oranının yaşla değişimi.....	38
Şekil 4.11	CD27/B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı	39
Şekil 4.12	Hasta ve kontrollerde CD27/BL oranının yaşla değişimi	40
Şekil 4.13	CD19/total lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı	41
Şekil 4.14	Hasta ve kontrollerde CD19/ total lenfosit oranının yaşla değişimi	41

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1	Primer antikor eksiklikleri.....	7
Tablo 2.2	SÇGH'nin değişik popölasyonlardaki sıklığı.....	10
Tablo 4.1	Hastaların demografik özellikleri.....	23
Tablo 4.2	Hastaların klinik özellikleri.....	25
Tablo 4.3	Hastaların immünoglobulin değerleri.....	27
Tablo 4.4	Hastaların spesifik antikor yanıtları ve lenfosit alt grupları.....	28
Tablo 4.5	Hastaların B lenfosit alt grup yüzdeleri.....	29
Tablo 4.6	Kontrollerin B lenfosit alt grup yüzdeleri.....	30
Tablo 4.7	Hasta ve kontrollerde yaş gruplarına göre B lenfosit alt gruplarının ortanca, minimum, maksimum, 25. ve 75. persentil değerleri.....	31
Tablo 4.8	Hasta ve kontrollerin değişik yaş grupları ve klinik parametrelere göre p değerleri.....	42

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Bebeklik veya çocukluk döneminde tekrarlayan enfeksiyon veya başka yakınmalarla başvurup, Ig düşüklüğü saptanan bir hasta; ağır kombine immün yetmezlikten süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisine kadar, klinikleri çok farklı seyreden bir çok immün yetmezlik tanısı alabilir. Bu çok çeşitli immün yetmezlikler arasında süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), çocuk immünoloji kliniklerinde en sık izlenen hasta gruplarından biridir.

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi tanısı, klinik retrospektif bir tanıdır. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla SÇGH ön tanısı alan bir hastanın kesin tanısı ancak immünoglobulinleri (Ig) normale döndükten sonra konulabilmekte, bazen bu hastalar izlemlerinde sık değişken yaygın immün yetmezlik (*'common variable immune deficiency[CVID]'*) veya selektif IgA eksikliği tanısı alabilmektedir.

B hücre alt grupları yetişkin CVID'li hastalarda uzun süredir tanı ve sınıflandırmada kullanılmaktadır. B hücre alt gruplarının yaşla birlikte değişim gösterdiği bilinmekle birlikte, sağlıklı çocuklarda ve hipogamaglobulinemi ile seyreden SÇGH gibi B hücre yetmezliklerinde B hücre alt gruplarının yaşla birlikte nasıl değiştiği ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada bizim amacımız SÇGH'li hastaların ve sağlıklı Türk çocuklarının B hücre alt gruplarını inceleyerek sağlıklı çocukların oranlarının yaşla birlikte değişimini, hastalarda bu yönden farklılık bulunup bulunmadığını ortaya koymak ve varsa bu hastaları CVID'den daha erken sürede ayırabilecek B hücre alt grup özelliklerini saptamaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 B LENFOSİT GELİŞİMİ

B hücre gelişimi, özel B hücre belirteçleriyle karakterize olan değişik evrelerden oluşur. Multipotent hematopoietik kök hücrelerden köken alan B lenfosit öncülleri ilk olarak yolk kesesinde gözlenir. Yedinci haftada bu hücreler karaciğere yerleşir ve ikinci trimester ortalarından itibaren kemik iliğinde bulunur. Yaşla azalmakta birlikte B hücre gelişimi kemik iliğinde hayat boyu devam eder (1).

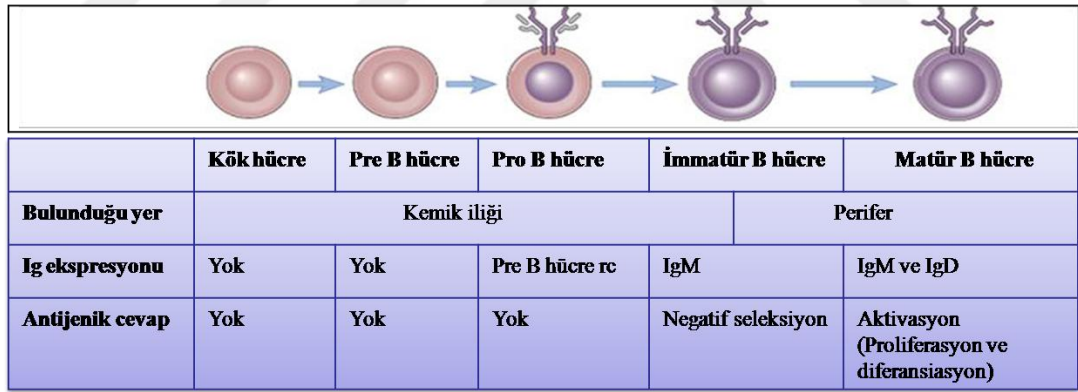
Postnatal dönemde B hücre gelişimi, kemik iliğinde gerçekleşen antijenden bağımsız ve dalak, lenf nodları gibi sekonder lenfoid organların germinal merkezlerinde gerçekleşen antijen bağımlı bölüm olmak üzere iki kısma ayrılır.

2.1.1 Antijenden bağımsız B hücre gelişimi

Antijenden bağımsız B hücre gelişimi kemik iliğinde gerçekleşir ve pro B hücresinden immatür B hücresine kadar çeşitli basamakları içerir. B hücre gelişiminde ilk ortaya çıkan hücre proB hücresidir. Pro B hücreler Ig üretmeyen, diğer immatür hücrelerden B lenfosit spesifik çeşitli belirteçlerin (CD19, CD 10) bulunmasıyla ayrılan öncül hücrelerdir. İlk Ig gen rekombinasyonu ProB hücrelerde başlar ve Ig ağır zincir sentezlenmeye başlanır. B hücre reseptörünü oluşturacak olan Ig ağır zincir genlerinin rekombinasyonunda, T hücre reseptöründe olduğu gibi RAG1 (rekombinaz aktivasyon geni) ve RAG2 önemli rol oynamaktadır. RAG geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu, T ve B hücre reseptörü oluşmadığından T⁺B⁻ ağır kombine immün yetmezlik oluşmaktadır. Ig ağır zincirinin ardından proB hücre safhasından pre B hücre safhasına geçilir. Bu safhada tüm bireylerde aynı yapıda olan 'surrogate' hafif zincir, Ig α ve Ig β eksprese edilmeye başlanır ve Ig ağır zincir ile birlikte bu proteinler hücre yüzeyinde pre B hücre reseptörünü oluşturur. Bu reseptör B hücre gelişiminde kritik bir kontrol

noktasıdır. Bu reseptörün ekspresyonunda görev alan proteinlerin (Ig ağır zincir, 'surrogate' hafif zincir, Iga ve Igβ zincir) veya reseptörün sinyal iletiminde rol oynayan moleküllerin (BTK, BLNK, LRRC8) mutasyonlarında B hücreler proliferasyon ve diferansiyasyon olamazlar, apoptoza uğrarlar ve agamaglobulinemi oluşur. Bu reseptörün sinyal iletiminden sorumlu olan Bruton tirozin kinaz (BTK) proteininin geninde meydana gelen mutasyon, X'e bağlı agamaglobulinemiye sebep olmaktadır.

Pre B reseptörlerinin oluşmasıyla öncül B hücrelerinde iki yeni düzenleme oluşur. İlk olarak doğru rekombinasyon oluşturan ve ağır zincir üreten allel karşı alleli inhibe eder. Böylece sadece bir tür reseptör ve Ig üreten B hücre klonları oluşur. Bu duruma allel ekartasyonu ('*allelic exclusion*') adı verilir. İkinci düzenleme ise 'surrogate' hafif zincir üretiminin sonlanmasıyla, antijen spesifik hafif zincir rekombinasyonu ve ekspresyonunun başlamasıdır. Oluşan hafif zincir, ağır zincir ile birleşerek antijen spesifik IgM'yi oluşturur. Pre B hücre safhasından sonra oluşan immatür B hücrelerde IgM hücre yüzeyinde eksprese edilerek, B hücre reseptörü (BHR) adını alır (Şekil 2.1). Ardından IgD sentezi ve hücre yüzeyinde ekspresyonu başlar.

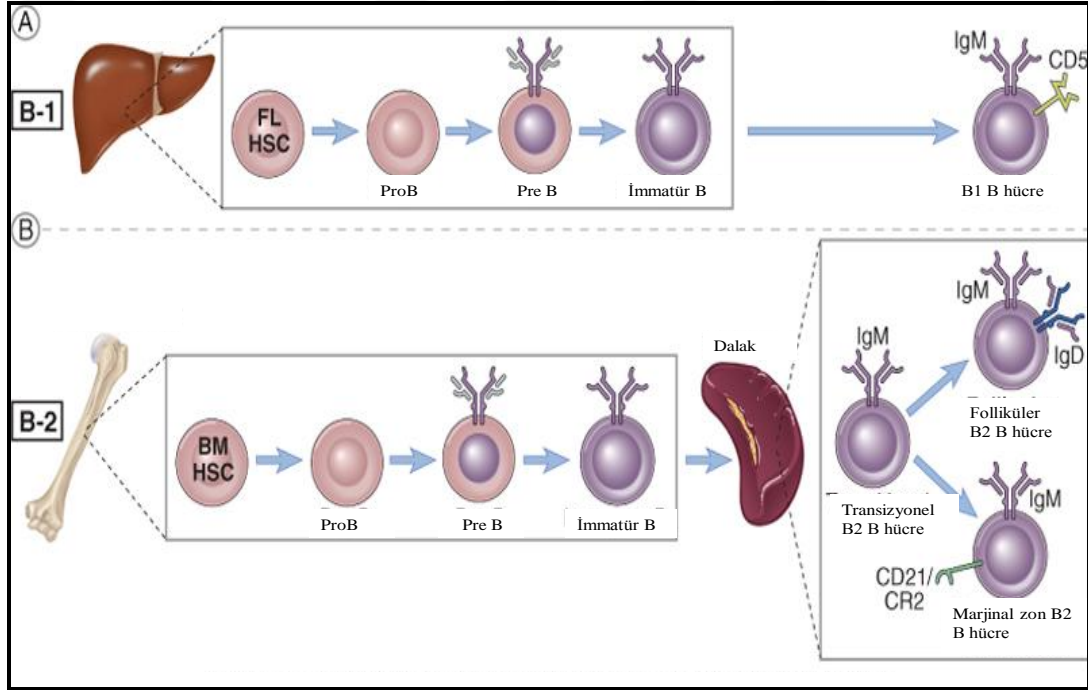


Şekil 2.1 Antijenden bağımsız B hücre gelişim evreleri ve özellikleri

Yüzeylerinde spesifik antijenle karşılaşmaya hazır reseptör bulunan immatür B hücreler kemik iliğinden dalağa gider. Burada kişinin kendi antijenine ait reseptör taşıyan immatür B hücreler elenir, geri kalanlar matür B hücrelerine dönüşür. Kemik iliğinde gelişen immatür B hücrelerin ancak %10-20'si dalakta matür B hücrelerine dönüşebilir. Bu hücrelerin büyük bir kısmı otoreaktif BHR'lerine sahip olmaları nedeniyle apoptoza uğrar (2).

2.1.2 Antijen bağımlı B hücre gelişimi

Fetal hayatta karaciğerde oluşan immatür B hücrelerin bir kısmı B1 B hücre olarak adlandırılan özel bir B hücre fenotipini oluşturur. Bu hücreler periton, gastrointestinal mukoza gibi bölgelere yerleşerek, mukozal yüzeylerde karşılaştıkları sınırlı sayıda polisakkarit antijenlere ve lipitlere karşı hızlı IgM üreten hücrelere dönüşür. Bu hücrelerin ürettikleri antikorlara 'doğal antikorlar' da denir, çünkü bu antikorlar hiç yabancı antijenle karşılaşmamış bireylerde de bulunur. Bu antikorların gastrointestinal sistemin doğal florasında bulunan bakterilere karşı geliştiği düşünülmektedir. Fetal hayatta ise kemik iliğinde oluşan B hücrelere ise B2 B hücre adı verilir (Şekil 2.2).

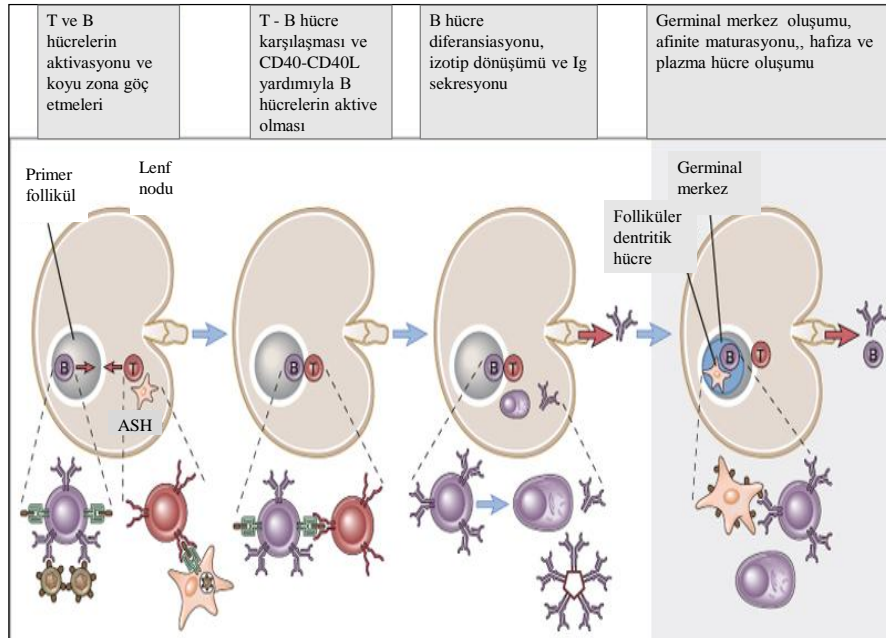


Şekil 2.2 Fetal karaciğer ve kemik iliğinde B lenfosit gelişim evreleri (2).

İmmatür B hücreler, kemik iliğinden ayrıldıktan sonra matür B hücrelerine geçiş formu olana transizyonel B hücrelerine dönüşür ve CD38 ekspresyonuna başlar. Ardından dalakta iki tip matür B hücreye dönüşürler: marjinal zon B hücreleri ve folliküler B hücreleri. Marjinal zon B hücreleri, dalakta marjinal sinüste ve periferik kanda bulunur. Bu hücreler tıpkı B1 B hücreleri gibi sınırlı sayıda polisakkarit antijenlere karşı çoğunlukla IgM, az miktarda da IgG üretir. Bu hücreler

yüzeylerinde IgM ve CD21 eksprese eder ve özellikle S. Pneumonia, H. İnfluenza, N. Meningitis gibi hayatı tehdit eden kapsüllü bakterilere karşı ilk cevapta önemli rol oynar. Hem B1 B hücreler hem de marjinal zon B hücreleri, sınırlı sayıda bakteriye T hücre bağımsız yanıt verebilmektedir.

Humoral immün sistemin mikroorganizmalara karşı kalıcı ve asıl cevabı ise T hücre yardımıyla gerçekleşmekte; yüksek afiniteli, uzun süreli antikor yanıtı ile oluşmaktadır. Bu yanıtı periferik kanda naif B hücre olarak adlandırılan folliküler B hücreler sağlamaktadır. Lenfoid dokuda T hücre bağımlı B hücre aktivasyonu dentritik hücrelerin, antijeni yardımcı T hücreye sunması ile başlar. Bu şekilde aktive olan T hücrelerin yüzeyinde CD40 ligand ve sitokin reseptörlerinin ekspresyonu artar ve yardımcı T hücreler B hücreleri aktive etmek üzere kemokinler yardımıyla foliküllere doğru yol alır. B hücreler de antijenin BHR'ye bağlanmasıyla aktive olur ve hücre yüzeylerinde çeşitli sitokin ve kemokin reseptör ekspresyonu artar. B hücreler folikül merkezinden koyu zon adı verilen folikülün dış kısmına göç eder ve burada yardımcı T ve B hücreler karşılaşır. B hücreler, CD40-CD40L yardımıyla aktive olup, bu aktivasyon sonucu antijene daha spesifik ve güçlü bağlanan antikor üretimi gerçekleşir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Lenf nodunda antijen bağımlı B lenfosit gelişim evreleri

Aktive olan B hücreler folikül merkezine tekrar dönerek burada proliferasyon olmaya devam eder. Bu hücreler proliferasyon sırasında Ig değişken kısmı kodlayan gende somatik hipermutasyon adı verilen nokta mutasyonları ile aynı antijene bağlanabilen birçok çeşit Ig üretimi olur. Bu B hücre klonlarından en yüksek afinite ile antijene bağlanan Ig üreten klon, folliküler dentritik hücreler yardımıyla proliferasyona devam ederken, diğer klonlar apoptoza gider. Ayrıca yardımcı T hücrelerden salınan çeşitli sitokinlerin yardımıyla Ig sabit kısmını kodlayan bölgenin de üretilen sitokine göre değişik ekspresyonları ile IgM yanında IgA, IgG ve IgG gibi değişik türde antikor üretimi başlar. Bu olaya izotip dönüşümü (*'class switch recombination'*) adı verilir. Örneğin yardımcı T hücrelerden IFN γ salgılandığında IgG1 ve IgG3; IL4 salgılandığında IgE; TNF β ve IL5 salgılandığında IgA tipinde izotip dönüşümü gerçekleşir. İzotip dönüşümünde rol oynayan başlıca enzimler, sabit zincirin kullanılmayacak bölgelerinin sirküler DNA haline gelerek ayrılmasını sağlayan aktivasyon ile indüklenen sistidin deaminaz (AID) ve urasil N glikozilaz (UNG) enzimleridir. Bu enzimlerin yokluğunda, CD40 ve CD40 ligand eksikliklerinde izotip dönüşüm defektleri olarak da adlandırılan Hiper IgM sendromu gelişmektedir (2).

İzotip dönüşümü ve somatik hipermutasyon sonucu yüksek afiniteli antikor üreten B hücre klonundaki bazı hücreler Ig salgılayan plazma hücrelerine dönüşürken, bir kısım hücre de tekrar antijen ile karşılaştığında vücudun daha hızlı yanıt vermesine neden olan hafıza B hücrelerine dönüşür.

2.2 PRİMER ANTİKOR EKSİKLİKLERİ

Bu çalışmanın ana konusu olan SÇGH, bu başlık altında sınıflandırılan bir immün yetmezliktir. Primer immün yetmezliklerin %70'inde hipogamaglobulinemi saptanmaktadır. Antikor eksiklikleri, sadece intinsik B hücre defektlerine bağlı değil; hücrel immüniteyi etkileyen pek çok defekte sekonder olarak da gelişebilir. B hücre fonksiyonunun etkilendiği, laboratuvar ve klinik en belirgin özelliği olan antikor eksiklikleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (3).

Tablo 2.1 Primer antikor eksiklikleri

Hastalık	Labaratuvar Bulguları	Klinik Bulgular	Moleküler Defekt
Agamaglobulinemi (X'e bağlı ve otozomal resesif)	<ul style="list-style-type: none">- Agamaglobulinemi- Periferdeki B hücre sayısının %2'nin altında olması- Spesifik antikor cevabı yoktur.	<ul style="list-style-type: none">- Tekrarlayan ağır bakteriyel ve enteroviral enfeksiyonlar- Lenfoid dokunun yokluğu- Otoimmün ve malign hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">- X'e bağlı resesif (BTK mut.)- Otozomal resesif (μ ağır zincir, Igα, Igβ,BLNK,LRRC8)- %5-10'unda ise moleküler defekt bilinmemektedir.
İzotip dönüşüm defektleri veya hiper IgM sendromu	<ul style="list-style-type: none">- Düşük IgG ve IgA seviyeleri- Normal veya artmış IgM- Normal B hücre sayısı- Antikor yanıtında bozukluk- CD40/CD40L eksikliğinde azalmış T hücre cevabı	<ul style="list-style-type: none">- Tekrarlayan ağır bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar- CD40/CD40L eksikliğinde karaciğer hastalığı- AID/UNG mut.da lenfoid hiperplazi, otoimmün ve malign hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">- İntrinsik B hücre defektleri (AID, UNG mut.)- Kombine immün yetmezlik (CD40, CD40L eks.)
Sık değişken yaygın immün yetmezlik	<ul style="list-style-type: none">- Düşük IgG ve düşük IgA ve IgM- Normal veya azalmış B hücre sayısı- Bozulmuş spesifik antikor yanıtları- Azalmış T hücre yanıtı görülebilir.	<ul style="list-style-type: none">- Tekrarlayan ağır bakteriyel enfeksiyonlar- Otoimmün ve malign hastalıklar- Lenfoproliferatif ve granüloamatöz hastalık- Gastrointestinal bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">- TACI, ICOS, CD19 defektleri- %90 hastada moleküler defekt bilinmemektedir.
Selektif IgA eksikliği	<ul style="list-style-type: none">- IgA seviyesinin 7 mg/dl'nin altındadır.- IgM ve IgG ve B hücre sayıları normaldir- Spesifik antikor yanıtları normaldir.	<p>Genellikle semptomları yoktur, bir kısım hastada atopi, otoimmünite ve gastrointestinal bozukluklar görülebilir.</p>	Bilinmemektedir.
IgG alt grup eksikliği	Total IgG, IgA,IgM düzeyleri normalken, bir veya birden çok IgG alt grubunda düşüklük saptanır. B hücre sayıları normaldir.	Genellikle semptomları yoktur, bir kısım hastada atopi ve otoimmünite görülebilir.	Bilinmemektedir.
Spesifik antikor eksikliği	IgG, IgA ve IgM seviyeleri ve B hücre sayıları normalken, özellikle polisakkarit antijenlerine karşı spesifik antikor yanıtında bozukluk vardır.	Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülür.	Bilinmemektedir.

2.3 SÇGH TANIMI

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi ilk kez 1956 yılında Gitlin ve ark. tarafından hayatın ilk altı ayında görülen fizyolojik hipogamaglobulineminin uzaması, Ig sentezinin geç başlaması olarak tanımlanmıştır (4, 5). Zamanında doğan bir yenidoğandaki IgG seviyesi, plasentadan IgG'nin aktif taşınmasıyla annedeki düzeye yakındır. Yarı ömrü 25-30 gün olan maternal IgG katabolize olurken, bebeğin kendi Ig üretimi başlar; önce IgM, sonra IgG ve son olarak da IgA üretilmeye başlanır. IgG seviyesi süt çocuğunda 3.- 6. aylar arasında en düşük seviyeye iner. Bu dönem 'süt çocukluğunun fizyolojik hipogamaglobulinemisi' olarak adlandırılır. Ig üretiminin başlaması ve yaşa göre normal düzeye gelmesi için geçen zaman 36 aya kadar uzayabilir (6). Ig düşüklüğünün 6. aydan sonra devam edip 2-3 yaşına kadar yaşa göre normal düzeyin 2 standart deviasyonun altında seyretmesi 'süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi' olarak adlandırılmıştır (6-8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise bazı hastalarda geç çocukluk dönemine kadar, bazılarıysa erişkin döneme kadar Ig düşüklüğünün kadar devam ettiği gözlenmiştir (9-13). Bu nedenle süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi yerine 'çocukluk döneminin geçici hipogamaglobulinemisi' tanımını öneren yazarlar da vardır (9, 10, 13).

2.4 EPİDEMİYOLOJİ

Türkiye,ESID (*'European Society of Immunodeficiencies'*) veri tabanına beş merkezle üye olup ve bu veri tabanındaki hasta popülasyonun %11'ini oluşturmaktadır. Aralık 2010 tarihi itibarıyla kayıtlı 12.766 hasta değerlendirildiğinde, hastaların çoğundahipogamaglobulinemi (%55.79) bulunduğu ve bu hastaların yarıdan fazlasının da (%56) 15 yaş altında olduğu görülmektedir (14). Türkiye'de ulusal hasta kayıt sistemi halen bulunmamaktadır ancak değişik merkezlerden yapılan iki çalışmada hipogamaglobulinemi, immün yetmezlik sendromları içinde %84,5 - %92,8 oranında görülmektedir (11, 15). ESID kayıt sistemine göre en sık görülen üç antikor eksikliği yaygın değişken immün yetmezlik (%20), IgG alt grup eksikliği (%7,1) ve IgA eksikliğidir (%6,6). Diğer antikor

eksiklikleri ise Bruton Hastalığı (%6), SÇGH (%4,3), diğer hipogamaglobulinemiler (%3), nedeni bilinmeyen agammaglobulinemiler (%1), özgül IgG eksikliği (%0,6) ve selektif IgM eksikliği (%0,5) şeklinde sıralanmaktadır (14). Bu sisteme, kayıtlı merkezlerde takip edilen bütün hastalar girilmemekte, özellikle önemli ve nadir tanıli hastalar girilmektedir. Ayrıca B hücre yetmezliklerinin kesin tanısını koymak daha kolaydır. Bu nedenle literatürdeki görülme sıklığı yüzbinde bir olan Bruton hastalığı %6 oranıyla, literatürde %1-2 oranında görüldüğünü bildiğimiz ve pratikte Bruton hastalığından çok daha fazla sıklıkta tanı koyduğumuz SÇGH'den daha fazla oranda bildirilmiştir. Oysa literatürle uyumlu olarak primer immün yetmezlik tanısı alan hastalar içerisinde SÇGH tanısı alan hasta oranı, Ege Üniversitesi'nin serisinde %12,5 (16), Konya Üniversitesi'nin serisinde %37,9 (15) saptanmıştır. Bu oran, çocukluk çağında Bruton hastalığının görülme oranından (%0,4) çok daha fazladır. Yorulmaz ve ark. çalışmasına göre aynı dönemde Konya'da yılda 200.000 doğum olduğu göz önüne alındığında SÇGH sıklığı, en az binde 2 olarak tahmin edilebilir. Diğer sık görülen antikor eksiklikleri IgA eksikliği, IgG alt grup eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezliktir.

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi insidansı ile ilgili literatürde geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. Tiller ve arkadaşlarının (17) 1978 yılında North Carolina'da yaptıkları bir çalışmada, 10 yıl boyunca toplanan yaklaşık 10.000 serum örneğinden 11'inde süt çocukluğu döneminde hipogamaglobulinemi tespit edilmesi, yine Dressler ve arkadaşlarının (18) 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada 11 yıl boyunca çalışılan 8000 serum örneğinde, 5 hastada hipogamaglobulinemi tespit edilmesi hastalığın oldukça nadir olduğunu düşündürmüştür; fakat bu çalışmalarda serum örneklerinin hangi yaş grubuna ait olduğu belirtilmemiştir. Bugüne kadar yapılan en geniş kapsamlı çalışmada Walker ve arkadaşlarının (19) Avustralya'nın Viktorya eyaletinde yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada SÇGH insidansını, bir milyon canlı doğumda 23 olarak belirlemişlerdir. Aynı bölgedeki diğer immün yetmezliklerle karşılaştırıldığında bu oran, semptomatik Ig A eksikliği ($24/10^6$ canlı doğum) ile benzer bulunmuş olup bölgedeki en sık görülen ikinci immün yetmezlik sendromu olmuştur.

Hastalık ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalar ve değişik popülasyonlardaki sıklığı Tablo 2.2’de sunulmuştur.

Tablo 2.2 SÇGH’nin değişik popülasyonlardaki sıklığı

Çalışma (Yıl) (Referans)	İncelenen grup	Süre	Yapıldığı yer	SÇGH tanısı alan vaka sayısı	İnsidans
Tiller ve ark. (1978) (17)	10.000 serum	12 yıl	North Carolina, ABD	11	
Dressler ve ark. (1989) (18)	8.000 serum	11 yıl	Hannover, Almanya	5	
Cano ve ark. (1990) (20)	247 kişi		Conneticut, ABD	13	
Walker ve ark. (1994) (19)	2468 kişi	10 yıl	Victoria, Avusturalya	18 (Kesin)+ 28 (Muhtemel)	Binde 0.23
Doğu ve ark. (2001) (21)	464 kişi	6 yıl	Ankara, Türkiye	30	
Yorulmaz ve ark. (2006) (15)	1054 kişi	5 yıl	Konya, Türkiye	400	Binde 2

2.5 KLİNİK BULGULAR

SÇGH diğer immün yetmezliklere göre nispeten benign seyirli enfeksiyonlar ve allerjik hastalıklarla seyreder.

2.5.1 Enfeksiyonlar

SÇGH’li hastaların en sık başvuru nedenleri literatürde tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, orta kulak iltihabı, akut gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu veya lenfadenit olarak belirtilmiştir. Diğer immün yetmezliklerin aksine literatürde sepsis, osteomyelit veya menenjit gibi ağır enfeksiyonlarla seyreden SÇGH hastası bulunmamaktadır (12, 13, 22). Enfeksiyonlar genellikle 6. aydan sonra başlar ve yaşla birlikte sıklığı azalır (23).

Enfeksiyonlara neden olan ajanlar genellikle çocukluk çağında en sık karşılaşılan bakteriler olan S. Pneumonia, H. İnfluenza ve S. Aureus ve viral ajanlardır.

2.5.2 Allerjik hastalıklar

SÇGH ve allerjik hastalıkların birlikteliği, uzun yıllardır değişik merkezlerdeki araştırmalarda çeşitli araştırmacılar tarafından vurgulanan bir gözlemdir. Whelan ve ark. (23) yaptığı çalışmada SÇGH tanısı alan hastaların %57,5'i hayatlarının bir döneminde hırıltı atağı geçirirken, %26,5'inde atopi saptanmıştır (13). Kidon ve ark. yaptığı çalışmada ise atopi sıklığı %63 bulunmuştur. Ülkemizden yapılan üç çalışmada da SÇGH, astım ve diğer allerjik hastalık birlikteliği normal popülasyondan (%20,6) (24) yüksek olup %32,5 ile %55 arasında değişmektedir (10, 21, 22). SÇGH ve allerjik hastalık birlikteliğinin neden sık olduğu, allerjik hastalıklarda altta yatan mekanizmaların mı hipogamaglobulinemiye yatkınlık yarattığı yoksa hipogamaglobulinemiye neden olan mekanizmaların mı allerjiyi tetiklediği henüz bilinmemektedir. Bu konudaki hipotezlerden birisi allerjik yakınmaları olan hastalarda bağırsaktan veya deriden Ig kaybına bağlı hipogamaglobulinemi gelişmesidir (19). Bu hipotezi destekler şekilde literatürde atopik dermatit veya ilaca bağlı deri hipersensitivite reaksiyonları sırasında geçici Ig G düşüklüğü saptanan vakalar bildirilmiş olup, bu vakaların çoğunda deri lezyonlarının iyileşmesiyle birlikte IgG düzeyleri normale dönmüştür (25-27). Bezrodnik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da iki yaş altında IgG düşüklüğü saptanan 34 hastanın beşinde inek sütü allerjisi saptanmış olup, vakaların hepsinde dışkıda α 1-antitripsin klirensi yüksek bulunmuştur (28). Bu nedenle hipogamaglobulinemi ile başvuran hastalarda, gastrointestinal yakınmalar sorgulanarak hastalar besin allerjisi yönünden değerlendirilmelidir.

Astım tanısıyla izlenen hastalarda da hipogamaglobulinemi daha sık görülmektedir. Türkiye'den Barış ve ark. yaptığı bir çalışmada hafif-orta şiddette astım tanısıyla izlenen 28 hipogamaglobulinemik ve 50 normoglobulinemik hastanın izlemleri ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında, hipogammaglobulinemik hastaların

daha sık enfeksiyon geçirdikleri, bu hastalarda daha az atopi saptandığı, daha küçük yaşta astım yakınmalarının başladığı fakat yakınmalarının daha erken sona ererek inhale steroid tedavisinin daha erken sonlandırıldığı gözlenmiştir. Hipogamaglobulinemik astımlı hastaların bu özellikleri ile viral enfeksiyonla tetiklenen hışıltı fenotipine daha çok uydukları, solunum yakınmalarının daha çok enfeksiyonla tetiklenen geçici akut havayolu daralmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (29).

Astımlı hastalarda steroid tedavisine bağlı olarak da hipogamaglobulinemi gelişebilmektedir. Ağızdan günlük steroid tedavisine ihtiyaç duyan ağır astımlı hastalarda hipogamaglobulinemi sıklığı, inhale steroid kullananlara göre artmaktadır (30, 31).

2.6 TANI

SÇGH tanısı, retrospektif bir ekartasyon tanısıdır. Şöyle ki tanı ancak serum Ig düzeylerinin normale dönmesi ile konulabilir. Primer immün yetmezliklerin büyük kısmında (%70) hipogamaglobulinemi saptanmaktadır (11). SÇGH'yi hipogammaglobulinemi ile seyreden diğer immün yetmezlik sendromlarından ayıran spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamakta; ayırıcı tanı, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte yorumlanmasıyla yapılabilmektedir. Birçok çalışmada tanı kriterleri olarak aşağıdaki özellikler kullanılmıştır (21, 22, 32):

- 1-) İmmünglobulin G seviyesinin, yaşa göre normal düzeylerin 2 standart deviasyon (SD) altında olması. Beraberinde IgA ve IgM düzeylerinde de düşüklük saptanabilir.
- 2-) İzohemagglütinin düzeylerinin ve spesifik antikor yanıtlarının normal olması.
- 3-) Hücrel immünitenin normal olması.
- 4-) Diğer immün yetmezlik sendromlarına ait klinik veya laboratuvar bulgularının olmaması.
- 5-) Ig'lerin zamanla normal düzeye gelmesi.

Hastaların tümü bu kriterlerin hepsini karşılamamaktadır. Bir kısmı tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle immünoloji polikliniklerine başvururken, bir kısım hasta asemptomatiktir. Bir kısım hastanın spesifik antikor yanıtları normalken, bir kısım hastanın aşılara karşı spesifik antikor yanıtları yetersizdir. Klinikte tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonla başvuran hastaların ikinci grupta olduğu düşünülmektedir (33). Birçok çalışmada SÇGH'de spesifik antikor yanıtları normal olarak bildirilmişse (14, 21, 22, 34) Dorsey ve Dalal'ın yaptığı çalışmalarda hastaların hipogamaglobulinemik olduğu dönemde pnömokok, Hib, tetanoz gibi aşılara yetersiz antikor yanıtı gözlenmiştir (12, 32). Cano ve ark. yaptığı bir çalışmada ise spesifik solunum yolu viral antikor yanıtında bozukluk saptanmıştır ki bu çalışmalar SÇGH'li çocukların bu patojenlerle neden sık enfeksiyon geçirdiklerini açıklayabilir (20).

İmmünoglobulin G düşüklüğüne hastaların %20 ile %40'ında IgA düşüklüğü, %12 ile 20 arasında ise IgM düşüklüğü eşlik etmektedir (9, 12, 19, 21, 22). Lenfosit alt gruplarının akım sitometri ile değerlendirilmesinde CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺ T hücre sayıları, CD19⁺ B hücreler ve CD16⁺/56⁺ doğal öldürücü hücre sayıları ve in vitro lenfosit proliferasyonu normaldir. Hastalar genellikle normal büyüme-gelişme ve fizik muayene bulgularına sahiptir. Kronik otit ve rinit dışında, kronik yakınmalar gözlenmez. Enfeksiyonların çoğu sekelsiz iyileşir, akciğer grafilerinde bronşiektazi veya diğer kronik değişiklikler görülmez.

2.7 AYIRICI TANI

SÇGH ayırıcı tanısında, başta B hücre yetmezlikleri olmak üzere hipogamaglobulinemi ile seyreden diğer immün yetmezlikler yer alır. B hücre yetmezliklerinin laboratuvar değerlendirilmesine, serum IgG, IgM, IgA ve IgE düzeylerinin ölçümü ve bu düzeylerin yaşa uygun referans değerleriyle karşılaştırılmasıyla başlanmalıdır. Ayrıca spesifik antijenlere karşı antikor yapabilme kapasitesi araştırılmalıdır. İzohemaglutininlerin ölçümü ile bir yaşın üzerindeki hastalarda spesifik IgM yapabilme kapasitesi değerlendirilebilir. Difteri ve tetanoz toksoidi ve polivalan unkonjuge pnömokok aşılamalarından sonra antikor düzeylerinin ölçülmesiyle protein ve polisakkarit antijenlere karşı fonksiyonel yanıt

saptanabilir. SÇGH'nin antikor cevabında yetersizlik, immünoglobulin seviyelerinde azalma ve daha ciddi enfeksiyonlarla seyreden, hem humoral hem de sellüler immün yetmezlikle karakterize kombine immün yetmezliklerle ayırıcı tanısı, absolü lenfosit sayısı ve lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesiyle yapılabilir. Hipogamagobulinemi ile seyreden bir diğer immün yetmezlik CVID'dir. Özellikle IgG seviyelerinde yaşla birlikte belirgin artış olmayan, daha ağır bakteriyel enfeksiyonlarla seyreden; splenomegali, lenfadenopati, kronik ishal bulguları saptanan hastalarda CVID düşünülmelidir. Bu hastaların ilk bulguları sadece hipogamaglobulinemi olabilir ve SÇGH tanısı alabilir. Bu nedenle SÇGH hastalarını IgG seviyeleri normale dönene kadar takip edip tanıyı kesinleştirmek ve bu sürede belirli aralıklarla hastaların kliniğini yakın takip etmek gerekmektedir. SÇGH'yi CVID'den ayıran bir diğer önemli laboratuvar tetkiki de bu çalışmada da değerlendirdiğimiz gibi B lenfosit alt grupları olabilir.

İki yaşın altındaki çocuklarda SÇGH'nin X'e bağlı agamaglobulinemiden ayrımı, X'e bağlı kalıtımı düşündüren aile öyküsü, tonsiller doku ve periferik kanda matür B hücrelerinin bulunmamasıyla yapılabilir. İmmünoglobulin seviyeleri düşük ancak IgM düzeyleri yüksek olan vakalarda, hiper IgM sendromu mutlaka ekarte edilmelidir. Selektif IgG alt grup eksikliği veya polisakkaritlere karşı spesifik antikor yanıtı bozukluklarında da tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gelişebilir ancak bu hastalarda total IgG düzeyleri genellikle normaldir.

Tekrarlayan alt ve üst solunum yolu hastalıklarına allerji, anatomik bozukluklar, kompleman eksiklikleri, silier fonksiyon bozuklukları ve kistik fibrozis gibi durumlarda yatkınlık yaratabilir. Bu nedenle bu durumlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca ayırıcı tanıda ilaç, enfeksiyon, malignite gibi durumlara bağlı immün yetmezlikler de göz önüne alınmalıdır. Özellikle antikonvülzan ilaç kullanan, vitamin B12 düzeylerinde düşüklük saptanan; protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom ve lenfoproliferatif hastalık tanılarıyla izlenen hastalarda da hipogamaglobulinemi bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

2.8 SÇGH PATOGENEZİ

Humoral immün yetmezlikler, patogeneziğine göre periferik kanda B lenfosit bulunanlar ve bulunmayanlar olarak ikiye ayrılabilir. X'e bağlı agamaglobulinemide periferik kanda B hücre bulunmazken; CVID, selektif IgA eksikliği ve SÇGH'de periferik kanda B lenfositler mevcuttur. Bu sonuncu grup hastalıklarda periferik kanda B lenfosit sayısı normalken, IgG seviyesinin neden düşük olduğu henüz net anlaşılamamıştır. CVID ve selektif IgA hastalarının bir kısmında BAFF, TACI, APRIL gibi moleküler defektler tanımlanmıştır, SÇGH'de ise moleküler defekt henüz tanımlanmamıştır.

SÇGH'nin patogenezi ile ilgili birçok hipotez mevcuttur. Bu hipotezler başlık halinde aşağıda sunulmuştur.

2.8.1 Yardımcı T hücre fonksiyonunda bozukluk

Siegel ve arkadaşlarının 1981 yılında yayınladıkları çalışmalarında 17 geçici hipogamaglobulinemi tanısı düşünülen hasta incelenmiştir. Bu hastaların dolaşımdaki B hücre sayıları normal bulunmuştur. Hastaların lenfositleri *in vitro* ortamda pokeweed mitojenle (PWM) stimule edildiğinde IgG üretimleri geçici hipogamaglobulinemili hastaların kontrol gruba göre daha düşük bulunmuştur. Hastaların B hücreleri, kontrollerin T hücreleriyle stimule edildiğinde ise Ig üretimleri kontrol gruba benzer bulunmuştur ki bu da geçici hipogamaglobulinemili hastaların B hücrelerinde intrinsik defekt olmadığını, yardımcı T hücrelerinde defekt olduğunu düşündürmektedir (35). Benzer şekilde Kidon ve ark. tarafından yapılan çalışmada da *in vitro* pokeweed antijen, lipopolisakkarit ve fitohemagglütinin ile stimule edilmiş lenfositlerden salgılanan IgA, IgG ve IgM düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (23). Ayrıca Siegel ve ark. CD4⁺ yardımcı T hücre yüzdeleri de çalışmanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük saptamıştır (35). Fakat lenfosit alt grupları çalışılan diğer çalışmalarda CD4⁺ yardımcı T hücre sayısında, aynı yaştaki sağlıklı çocuklarda çalışılan CD4⁺ yardımcı T hücre sayıları ile karşılaştırıldığında düşüklük saptanmamıştır (21, 22, 32).

2.8.2 Sitokin üretiminde bozukluk

SÇGH, birçok çalışmada Ig üretiminde gecikme olarak tanımlanmaktadır. Neonatal lenfositler, *in vitro* anti CD3 antikoruna ile uyarıldıklarında yetişkin B lenfositlere göre çok az miktarda Ig üretebilmekte; IL2, IL4 ve IL10 gibi sitokin ilavesiyle ise normal miktarlarda Ig salgılayabilmektedir (36). Buradan hareketle lenfositleri uyaran sitokinlerin düzeylerini saptamak amacıyla, Kowalcyzk ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada, geçici hipogamaglobulinemili çocuklarda sağlıklı kontrol gruba göre fitohemagglütinin ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerde TNF α , TNF β ve IL10 üretiminin arttığı, IL4 ve IL6 üretiminin ise kontrol grupla farklılık göstermediği saptanmıştır. Kontrol gruba göre artan TNF α ve TNF β 'nin B hücre fonksiyonunu etkileyerek hipogamaglobulinemiye neden olduğu öne sürülmüştür (37). Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada, geçici hipogamaglobulinemili hastalarda TNF α ve TNF β pozitif T hücre sayısının ve monositlerde sitoplazmik IL12 seviyesinin arttığını gösterilmiştir. Bu hastaların izlemlerinde IgG seviyeleri normale döndüğünde monositlerdeki IL12 ekspresyonu da azalmaktadır. Bu bulgular, geçici hipogamaglobulinemide naif T hücrelerin Th1 fenotipinde farklılaşmasını sağlayan IL12'nin monositlerden salınımının artarak, Th1 hücrelerinin aktivitesinin arttığını göstermektedir (38). Ig üretiminin daha çok Th2 hücrelerin yardımıyla olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalarda sitokin salınımındaki bu dengesizliğin yardımcı T hücre farklılaşmasını Th1 yönünde değiştirdiği ve bunun sonucunda hipogamaglobulinemi geliştiği öne sürülmektedir. Benzer bulgular bu çalışmada, selektif IgA eksikliğinde ve Combrenero ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir (39).

2.9 SÇGH'DE B HÜCRE ALT GRUPLARI

Periferik kanda ortak B hücre belirteci CD19, CD20 ve CD22'dir. Bu belirteçlerden en sık kullanılanı CD19'dur. Akım sitometri ile CD19⁺ hücreler ayrıldıktan sonra IgM, IgG ve CD27 ile boyamalar yapıldığında, naif B hücreler (naifBL) CD19⁺CD27⁻IgM⁺IgD⁺, marjinal zon B hücreleri (marjBL) CD19⁺CD27⁺IgM⁺⁺IgD⁺, hafıza B hücrelerinden izotip dönüşümü yapmayan, sadece

IgM üreten hücreler $CD19^+CD27^+IgM^{++}IgD^-$; izotip dönüşümü yaparak IgG, IgA veya IgE üreten hafıza B hücreleri ('*switch memory B cell[smBL]*') ise $CD19^+CD27^+IgM^-IgD^-$ olarak tanımlanır (40). Lenfosit alt grupları yaşla birlikte değişmektedir. Kord kanında hafıza hücreleri görülmezken, hayatın ilk yılında yavaş yavaş artmakta ikinci yılın sonunda yetişkin B hücre sayısının %10-20'sine erişmektedir. Yetişkinlerde hafıza hücrelerinin yaklaşık yarısı izotip dönüşümü geçiren hafıza B hücreleridir. Ayrıca yaşla birlikte marjinal zon B hücrelerinde de artış gerçekleşir (41).

Periferik kanda B hücre fenotiplendirilmesi öncelikle CVID sınıflandırılması için geliştirilmiştir. Bu hastalıkta B hücre diferansiasyonunu etkileyen değişik genlerin mutasyonları saptanmış, bu nedenle değişik B hücre gelişim evrelerindeki hücre sayılarının azlığı veya fazlalığı ile yetişkin hastalarda çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bu sınıflandırmalarda CVID'li hastalarda en sık görülen bulgu matür B hücre sayıları normal olduğu halde hafıza B hücre gelişimde (özellikle smBL ve marjinal B lenfosit) anormallik saptanmasıdır. SÇGH'de ise çalışmaların hemen tümünde $CD19^+$ B hücre sayıları ve diğer lenfosit alt grupları normal saptanırken (11, 21), B hücre alt grupları ile ilgili bugüne kadar sadece bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada da hipogamaglobulinemik dönemde bakılan B hücre alt grupları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır (41). SÇGH hastalarının izlemindeki en önemli nokta, hipogamaglobulinemi ile seyreden diğer immün yetmezlikleri ekarte etmektir. Hastalığın özellikle CVID'den ayrımı zor olmaktadır. Klinikte tekrarlayan kronik enfeksiyonlar, otoimmünite ve lenfoproliferasyon, laboratuvar bulgularında spesifik antikor cevapsızlığı bu ayrımın önemli yere sahiptir. Son yıllarda CVID'de yapılan çalışmalar sonucunda, bu iki hastalığın ayrımında B hücre alt gruplarının aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirilmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

2.10 TAKİP

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi, hastaların Ig değerlerinin normalizasyonu açısından heterojen bir hasta grubunu temsil eder. Erken çocukluk

döneminde tespit edilen Ig düşüklüğünün ancak %22-%66'sı 3 yaşın altında normale dönerken (10, 13, 21), %70 (12) ile %95'i (10) ise 10 yaşın altında normale dönmektedir. Son yıllarda Ig değerleri 3 yaşın altında normale dönen grupla daha geç geç yaşlarda normale dönen grup karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda başvuru esnasındaki yaşın küçük olması, IgG düzeyindeki düşüklük (13, 32) ve düşük IgM skoru (34) ile geç normalizasyon arasında ilişki kurulmuştur. Bazı çalışmalarda ise başvuru esnasındaki klinik ve laboratuvar özellikler benzer bulunmuştur (10, 23). İki çalışmada astım, Ig'leri 3 yaşın üzerinde normale dönen grupta daha fazla saptanmıştır (10, 34).

SÇGH tanısı kesin olarak ancak Ig düzeyi normale döndükten sonra konulabilir. Erken çocukluk döneminde hipogamaglobulinemi saptanarak SÇGH ön tanısıyla takibe alınan hastaların bir kısmı izlemlerinde selektif IgA eksikliği, Ig subgrup eksikliği, selektif IgM eksikliği, sık değişken immün yetmezlik gibi tanılar alabilmektedir (9-11, 13). Bu nedenle semptomatik hipogamaglobulinemili hastaların periyodik olarak klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.11 TEDAVİ

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisine özgü bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Genellikle hastalar invaziv olmayan üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit gibi ayaktan destek tedavi veya antibiyotik tedavisi gereksinimi gösterirler. Sık enfeksiyon geçiren hastalara trimetoprim/sulfametoksazol veya amoksisilin gibi antibiyotiklerle profilaksi başlanabilir. Literatürde hastaların hangi oranda bakteriyel kaynaklı enfeksiyon geçirdikleriyle ilgili veri bulunmamaktadır. Fakat bu hastaların özellikle solunum yolu kaynaklı bakteriyel etkenlerle enfeksiyona yatkın olduğu düşünülmektedir. Dorsey ve ark. (32) yaptığı çalışmada tanı anında en az 3 doz tetanoz aşısı sonrası yeterli koruyucu antikor düzeyine sahip olan hastaların oranı %67, yeterli Hib antikoruna sahip olan hastaların oranı %17 olarak bulunmuştur. Yedi valanlı konüğe pnömokok aşısı olan hastaların hepsi en az 1 serotipe karşı koruyucu

antikor yanıtına sahipken, incelenen 4 serotipin koruyucu antikor yanıt oranları %60 ile %93 arasında değişmektedir. Hastaların immunoglobulin düzeyleri tekrar normale döndüğünde bakıldığında koruyucu antikor düzeylerine sahip hastaların oranı tetanoz aşısı olanlarda %97'ye, Hib aşısı olanlarda %78'e, pnömokok aşısı olanlarda ise %78 ile %100'e çıkmıştır. Bu sonuçlar hastaların bakteriyel enfeksiyonlara karşı cevabında geçici bir bozukluk olduğunu göstermektedir (32). Profilaktik antibiyotik tedavisinin sık enfeksiyon geçiren hastalarda antikor yanıtları normale dönünceye kadar işe yarayabileceği düşünülmektedir. Literatürde değişik vaka serilerinde hastaların %33 ile %79'una profilaktik antibiyotik tedavisi verilmiştir. Bu hastalara ağır enfeksiyon geçirmediği müddetçe intravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisi önerilmemektedir. Literatürde değişik vaka serilerinde %6 ile %16 hastanın kısa süreli intravenöz immünoglobulin ihtiyacı olmuştur (21-23, 32).

3 MATERYAL VE METOD

3.1 HASTALAR

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji polikliniğine 2005-2011 yılları arasında başvuran, yaşları 1 ile 7 yaş arasında değişen ve aşağıda belirtilen kriterlere göre SÇGH tanısıyla takip edilen 20 hasta ile hastanemize herhangi bir sebeple başvuran; hikaye, fizik muayene ve/veya laboratuvar bulgularıyla immün yetmezlik saptanmayan, yaşları 1 ile 7 yaş arasında değişen 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. SÇGH ön tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmuştur:

- 1-) IgG seviyesinin yaşa göre normal düzeylerin 2 SD altında olması. Beraberinde IgA ve IgM düzeylerinde de düşüklük saptanabilir.
- 2-) İzohemagglütinin titrelerinin ve/veya spesifik antikor yanıtlarının normal olması.
- 3-) Hücrel immünitinin normal olması.
- 4-) Diğer immün yetmezlik sendromlarına ait klinik veya laboratuvar bulgularının olmaması.

Hastalar 3-6 ay aralarla fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle kontrol edilmiştir. Bu kriterleri karşılayarak izlemlerinde tüm Ig izotipleri yaşa göre normale dönen 6 hastaya kesin SÇGH tanısı konulurken, herhangi bir Ig izotip düşüklüğü devam eden 14 hastanın takiplerine SÇGH ön tanısıyla devam edilmektedir. Mart 2011'de bütün hastalar hikaye, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle tekrar değerlendirilmiş olup, enfeksiyon sıklıkları ve çeşitleri, diğer sağlık problemleri (özellikle allerji hikayeleri), soygeçmişleri ve laboratuvar tetkikleri formlara kaydedilmiştir. Hastaların enfeksiyon hikayeleri kaydedilirken, yılda 8-10'dan fazla geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu (burun akıntısı, tonsillit, sinüzit) ve otit; yılda

ikiden fazla, 14 günden uzun süren ve/veya kilo alımına engel olan gastroenterit; yılda iki kez veya daha fazla geçirilen pnömoni, klinik olarak anlamlı, ‘tekrarlayan’ olarak tanımlanmıştır. Ayrıca hastaların bronşiolit hikayeleri, hastaneye yatış nedenleri ve aldıkları tedaviler not edilmiştir.

3.2 LABORATUVAR TESTLERİ

Hastaların kantitatif immünoglobulin (IgA, IgG ve IgM) düzeyleri hastanemiz Pediatrik İmmünoloji laboratuvarında tübidimetrik yöntemle çalışılmış olup, referans aralıkları olarak aynı laboratuvarında, aynı yöntemle çalışılan, aynı yaş grubundaki sağlıklı Türk çocuklarının kantitatif immünoglobulin değerleri kullanılmıştır (42). IgE düzeyleri Pediatrik Allerji ve Biyokimya laboratuvarında enzim immünoassay metoduyla çalışılmış, ülkemizde sağlıklı çocuklarda normal IgE aralığı daha önce çalışılmadığı için Amerika’da Boston Children’s Hospital’da yapılan bir çalışmanın aralıkları kullanılmıştır (43). Periferik kan lenfosit subsetleri Pediatrik İmmünoloji laboratuvarında çalışılmış olup, değerler aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır (44). Aşıya karşı spesifik antikor yanıtları antiHBs antikor ve pnömokok aşı cevabı ile değerlendirilmiştir.. Anti HBs antikor 10 IU/ml’nin üzeri anlamlı kabul edilirken, pnömokok aşı yanıtlarında Konjuge olmayan pnömokok aşısı yapılmadan ve yapıldıktan 4 hafta sonra alınan serumda 8 farklı serotipe karşı antikor yapımının ELISA yöntemi ile değerlendirilmesi sonucu bakılan serotiplerden yarısından fazlasına yeterli antikor yanıtı (aşı öncesi ile karşılaştırıldığında iki kattan fazla artış veya cevabın >20 IU’nin üzerinde olması) normal olarak kabul edilmiştir. İki yaşın üzerinde olan ve kan grubu AB olmayan hastaların izohemagglütininin titreleri bakılarak, 1/16 üzerindeki titreler normal kabul edilmiştir.

Periferik kanda B lenfosit alt gruplarını değerlendirmek amacıyla hasta ve sağlıklı kontrollerden, EDTA’lı tüp içine 1 cc venöz kan örnekleri alınmıştır. Tam kanda ‘lysing’ solüsyonu kullanılarak immünfloresan boyama işlemi yapılmıştır. Monoklonal antikor olarak CD19, Per CP ile; CD27, PE ile, IgM, APC ile, IgD, FITC ile (Becton Dickinson) ile işaretlenip, sonrasında FACS Aria’da okutulmuştur.

Öncelikte periferik kanda total lenfositler seçilmiş, ardından CD19 ile pozitif boyanan B lenfositler lenfosit akım sitometrisi ile seçilmiştir. Bu B lenfositlerden IgM ve IgD ile negatif, CD27 ile pozitif boyanan hücreler izotip dönüşümü yapmış hafıza B lenfositleri (smBL); CD27 ve IgD ile pozitif boyanan hücreler marjinal zon B lenfositler; CD27 ile negatif IgD ile pozitif boyanan hücreler naif B lenfositler olarak tanımlanmıştır (Bkz. Ek).

Çalışma öncesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan 16/07/09 tarihli ve HEK 09/207-150 karar numaralı etik kurul onayı alınmış olup, ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadaki hastaların demografik verileri, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik dağılım göstermeyen veriler için non-parametrik Mann-Whitney-U analizi uygulanmıştır. Değişkenler arası ilişki Spearman bağlantı analizini kullanarak incelenmiştir. Çalışma genelinde istatistiksel α hata payı sınırı %5 olarak belirlenmiştir.

4 BULGULAR

4.1 SÇGH'Lİ HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz geçici hipogamaglobulinemili hastaların %60'ı erkek, %40'ı kızdı. Hastaların yaşları 1 ile 7 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 3,5'tir. Hastaların ilk enfeksiyonlarını geçirme yaşları 1 ile 13 ay (ortalama 6,8 ay), polikliniğimize başvurma yaşları 3 ay ile 66 ay (ortalama 21,6 ay) arasında değişmektedir. Üç hasta ilk enfeksiyonları sırasında Ig düşüklükleri tespit edilerek polikliniğimizde SÇGH ön tanısıyla takibe alınmış olup, kalan hastaların tanı alma süreleri (ilk enfeksiyonlarıyla Ig düşüklüğünün tespit edilmesine kadar geçen süre) 3 ile 53 ay arasında (ortalama 17 ay) değişmektedir. Bir hastamız Mart 2011'de tanı almıştır, diğer hastalarımızın izlem süresi 5 ay ile 74 ay arasında (ortalama 23 ay) değişmektedir (Tablo 4.1). Hastaların doğum haftaları ve kilolarına bakıldığında %85 hasta 37 hafta ve üzerinde, %95 hasta ise 2500 gr ve üzerinde doğmuştur. Bir hastamız 35 haftalıkken 1860 gr, iki hastamız da 36 haftalıkken doğmuştur.

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri

Hasta no	Adı soyadı	Şimdiki yaş (ay)	Cinsiyet	Enfeksiyon başlama yaşları (ay)	Hastaneye başvurma yaşları (ay)	Tanı alma süresi (ay)	İzlem süresi (ay)
H1	Z. B. Ç.	12	K	2	12	10	0
H2	B. Ç.	18	E	6	6	0	12
H2	D. K.	20	K	12	12	0	8
H4	Ö. A.	21	E	7	12	5	9
H5	N. B. A.	21	K	7	12	5	9
H6	S. E. K.	21	E	4	16	12	5
H7	N. Y.	23	K	6	9	3	14
H8	T. T.	24	E	8	16	8	8
H9	M. E. Ö.	31	E	12	25	13	6
H10	T. O.	35	K	4	14	10	21
H11	C. B.	35	K	6	17	11	18
H12	A. Ö.	35	E	3	3	0	32
H13	E. U.	56	E	9	12	3	44
H14	E. E. Ç.	58	K	12	27	15	31
H15	M. D.	67	E	7	54	47	13
H16	S. T. A.	75	E	1	6	5	69
H17	F. Y.	77	K	6	48	42	29
H18	K. E. Ö.	77	E	6	57	51	20
H19	B. S.	82	E	5	8	3	74
H20	E. D. B.	84	K	13	66	53	18

4.2 SÇGH'Lİ HASTALARIN KLİNİK BULGULARI

Hastaların %30'u Pediatrik Allerji polikliniğinden, %40'ı genel pediatri polikliniğinden, %30'u ise çocuk acil polikliniği, servisler ve diğer departman polikliniklerinden bölümümüze tekrarlayan enfeksiyon ve/veya Ig düşüklüğü nedeniyle konsülte edilmiştir. Hastaların tanı almadan önceki ve izlemlerindeki hikayeleri göz önüne alındığında 4 hastanın tekrarlayan enfeksiyon hikayesi yokken, hastaların %80'inde (16/20) tekrarlayan ÜSYE hikayesi vardı. Hastaların hiçbirinde tekrarlayan otit, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonu hikayesi bulunmamaktaydı. Hastaların %30'u sadece bir kez pnömoni tanısı olarak ayaktan veya hastaneye yatarak tedavi almışlardı, tekrarlayan pnömoni (yıl \geq 2) hikayesi bulunan hasta yoktu. Hastaların %20'si bronşiolit, %10'u ÜSYE (tonsillit, larenjit), %15'i pnömoni nedeniyle hastaneye yatarak tedavi almıştı. Bunun dışında bir hasta prematürite, bir hasta ishal, bir hasta da kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) aşısı sonrası menenjit nedeniyle hastade yatarak tedavi almıştı (Tablo 4.2).

Hastaların %60'ı (12/20) en az 1 kez bronşiolit geçirmişti ve bu hastaların %83'ü (10/12) Pediatrik Allerji polikliniğinde hışıltılı bebek veya astım nedeniyle değerlendirilmişti. Hastaların halen %40'ı (8/20) Pediatrik Allerji bölümünde astım veya hışıltılı bebek nedeniyle takipli olup, hiçbirinde deri testi ve/veya spesifik IgE değerleri ile atopi saptanmamıştır. Bu hastaların %75'i (6/8) halen inhale steroid tedavisi kullanırken, %25'i (2/8) inhale steroid ve lökotrien reseptör antagonisti kullanmaktadır. Bu hastaların birinin birinci derece akrabalarında, diğer üçünün ikinci derece akrabalarında astım hikayesi mevcuttur (Tablo 4.2).

Ayrıca üç hasta gastroösefageal reflü, bir hasta laktoz intoleransı, bir hasta büyüme geriliği, bir hasta karaciğer fonksiyon testlerinde minimal yükseklik ve bir hasta da febril konvülsiyon nedeniyle takip edilmektedir.

Aile hikayeleri incelendiğinde hastaların %25'inin anne-babası arasında akrabalık mevcuttu, hiçbirinin ailesinde immün yetmezlik tanısıyla takipli birey yoktu. Ancak %15'inin 1. derece akrabalarında sık enfeksiyon yakınması, %15'inin ailede nedeni bilinmeyen bebek ölüm hikayesi bulunmaktadır (Tablo 4.2).

İzlemlerinde iki hasta antibiyotik profilaksisi, bir hasta da altı ay boyunca aylık IVIG tedavisi almıştır.

Tablo 4.2 Hastaların klinik özellikleri

Hasta	Yönlendirilen bölüme	Hastaneye yatış nedeni	Tekrlayan ÜSYE hikayesi	Bronşiolit hikayesi	Pnömoni hikayesi	HB veya astım	Atopi	Aldıkları ilaçlar	Akrabalık	Aile hikayesi
H1	GP	Pnömoni	Var	Var	Var		Değerlendirilmedi		Yok	Ablada sık ÜSYE
H2	Allerji	ÜSYE	Var	Var	Yok	HB	Yok	İnhale steroid	Yok	İkinci derece akrabalarda astım
H3	GP	Prematürite (35 haftalık)	Yok	Yok	Var		Değerlendirilmedi		Yok	
H4	Diğer*	Bronşiolit	Var	Var	Var		Değerlendirilmedi		2. derece KE	
H5	Diğer*	Bronşiolit	Var	Var	Var		Değerlendirilmedi		2. derece KE	
H6	Allerji		Var	Var	Yok	HB	Yok	İnhale steroid	Yok	İkinci derece akrabalarda astım
H7	Diğer*		Yok	Yok	Yok		Değerlendirilmedi		Yok	
H8	Allerji		Var	Var	Yok	HB	Yok	LH Salbutamol	Yok	Ablada astım
H9	GP	ÜSYE	Var	Var	Yok	HB	Yok	İnhale steroid	Yok	Ablada sık ÜSYE
H10	GP	Pnömoni	Var	Yok	Var		Değerlendirilmedi		Yok	
H11	GP		Var	Var	Var	HB	Yok	İnhale steroid	Yok	
H12	Diğer*		Yok	Yok	Yok		Değerlendirilmedi		2. derece KE	
H13	Diğer*	KKK aşısı sonrası menenjit	Yok	Var	Yok	HB	Değerlendirilmedi		Yok	Annede tbc ve brusella hikayesi, babanın bir kardeşi ishalden ex.
H14	GP	Pnömoni	Var	Yok	Yok		Değerlendirilmedi		3. derece KE	Annenin kardeşi ateşli hastalıktan ex
H15	Allerji		Var	Var	Yok	Astım	Yok	İnhale steroid ve LTRA	Yok	
H16	GP	İshal	Var	Var	Yok	HB	Değerlendirilmedi	LH Salbutamol	Yok	Annenin kardeşleri nedeni bilinmeyen ex
H17	Diğer*		Var	Yok	Yok		Değerlendirilmedi		Yok	
H18	GP	ÜSYE	Var	Yok	Yok		Değerlendirilmedi		1. derece KE	
H19	Allerji	ÜSYE	Var	Var	Yok	HB	Yok		Yok	
H20	Allerji		Var	Yok	Yok	Astım	Yok	İnhale steroid ve LTRA	Yok	

*Diğer: Acil, servis ve diğer departman poliklinikleri. KE:Kuzen evliliği, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, HB: Hışıltılı bebek, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti.

4.3 SÇGH'Lİ HASTALARIN İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların hepsinin tanı anında IgG düzeyleri yaşa göre 2 standart deviasyonun (SD) altındadır. Ayrıca 12 hastanın eşlik eden IgA düşüklüğü, 11 hastanın da IgM düşüklüğü mevcuttur. On yedi hastanın IgE düzeyleri bakılmış olup, 8 hastanın yaşa göre IgE düzeyi yüksek saptanmıştır (Tablo 4.3). Bu hastalardan beşinin allerjik yakınmaları mevcutken, üçünün allerjik hastalığı veya hışıltı hikayesi bulunmamaktadır. Peptid aşı yanıtı değerlendirilmesinde rutin aşı takviminde yer alan hepatit B aşı yanıtları göz önünde bulundurulmuş olup, bütün hastalarda yeterli yanıt (>10 IU/ml) saptanmıştır. Hastaların %90'ının anti HBs düzeyi 50 IU/ml'nin üzerindeyken, 2 hastada 50 IU/ml'nin altında saptanmıştır. Tekrarlayan ÜSYE hikayesi olan beş hastada pnömokok aşı cevabı bakılmış olup, tümünde antikor cevabı normal saptanmıştır. Hastaların on ikisinin izohemagglütinin titreleri değerlendirilmiş olup, tümünde normal (>1/16) bulunmuştur (Tablo 4.4).

Periferik lenfosit alt grupları 20 hastanın 11'inde (%55) çalışıldı. Bu hastaların hepsinin CD4⁺ T hücre sayıları 500 mm³'ün üzerindeydi fakat iki hastanın CD4⁺ T hücre oranları normal, total sayısı ise yaşa göre ortalama değer 2SD altında saptandı. Bir hastanın CD19⁺ lenfosit oranı normal, total sayısı (538/mm³) yaşa göre ortalama değer 2 SD altında saptandı. İki hastamızda in vitro lenfosit proliferasyon cevapları değerlendirilmiş ve normal sınırlar içerisinde bulunmuştur (Tablo 4.4).

Başlangıçta IgG düşüklüğü olan 20 hastanın 14'ünün izlemlerinde IgG değerleri 5 ile 73 ay arasında, ortalama 21,7±22,9 ayda; IgA düşüklüğü olan 16 hastanın beşinin IgA değeri 5 ile 68 ay arasında, ortalama 27,2±27,8 ayda; IgM düşüklüğü olan 14 hastanın üçünün IgM değeri ise 5 ile 21 ay arasında, ortalama 12±8 ayda normale dönmüştür. B lenfosit alt gruplarını çalıştığımız esnada 6 hastanın IgA, IgG ve IgM değerleri normalken; 5 hastanın her üç Ig alt grubu düşüktü. Üç hastanın IgA ve IgM değerleri, bir hastanın IgA ve IgG değerleri, 3 hastanın yalnızca IgM değeri, iki hastanın ise IgA değeri yaşa göre ortalamanın 2 SD altındaydı (Tablo 4.3). IgG düzeyleri düzelen hastaların, başlangıçtaki IgG düzeyi ile Ig düzeme zamanları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişki saptandı (Spearman r değeri -0,667, p değeri 0,09).

Tablo 4.3 Hastaların immüoglobulin değerleri

Hasta	Şimdiki yaş (ay)	İlk Ig bakılma yaşı (ay)	İlk IgA*	İlk IgG*	İlk IgM*	Ig E	Son IgA	Son IgG	Son IgM	Son Ig izotipleri
H1	12	11	29 (N)	329 (D)	102 (N)	Değerlendirilmedi	Halen düşük	Halen düşük	Halen düşük	Her üç Ig düşük
H2	18	6	10 (N)	290 (D)	51 (N)	2,1 (N)	Halen düşük	Halen düşük	Halen düşük	Her üç Ig düşük
H3	20	14	24 (D)	590 (D)	95 (N)	10,2 (N)	Halen düşük	20 aylıkken ND	Normal	IgG, IgM
H4	21	7	15 (D)	330 (D)	44 (D)	23 (Y)	Halen düşük	20 aylıkken ND	Halen düşük	IgG
H5	21	7	30 (D)	480 (D)	139 (N)	56,3 (Y)	18 aylıkken ND	18 aylıkken ND	Normal	Her üç Ig normal
H6	21	16	32 (N)	443 (D)	109 (N)	63,9 (Y)	Normal	21 aylıkken ND	Normal	Her üç Ig normal
H7	23	9	24 (D)	180 (D)	73 (N)	7,6 (N)	Halen düşük	Halen düşük	Normal	IgM
H8	24	16	19 (D)	390 (D)	67 (N)	58 (Y)	23 aylıkken ND	24 aylıkken ND	Halen düşük	IgA, IgG
H9	31	24	54 (N)	510 (D)	70 (N)	71 (Y)	Normal	30 aylıkken ND	Normal	Her üç Ig normal
H10	35	14	16 (D)	515 (D)	56 (D)	6,8 (N)	Halen düşük	34 aylıkken ND	Halen düşük	IgG
H11	35	17	12 (D)	489 (D)	86 (D)	33,6 (Y)	22 aylıkken ND	22 aylıkken ND	22 aylıkken ND	Her üç Ig normal
H12	35	4	20 (N)	240 (D)	23 (D)	3,7 (N)	Halen düşük	Halen düşük	Halen düşük	Her üç Ig düşük
H13	56	13	13 (D)	296 (D)	33 (D)	1,6 (N)	57 aylıkken ND	57 aylıkken ND	Halen düşük	IgA, IgG
H14	58	27	32 (D)	440 (D)	59 (D)	Değerlendirilmedi	Halen düşük	Halen düşük	Halen düşük	Her üç Ig düşük
H15	67	54	50 (D)	550 (D)	71 (D)	5,7 (N)	Halen düşük	Halen düşük	Halen düşük	Her üç Ig düşük
H16	75	6	25 (D)	200 (D)	25 (D)	3,0 (N)	74 aylıkken ND	74 aylıkken ND	27 aylıkken ND	Her üç Ig normal
H17	77	60	65 (N)	660 (D)	72 (D)	Değerlendirilmedi	Normal	75 aylıkken ND	Halen düşük	IgA, IgG
H18	77	58	62 (N)	620 (D)	60 (D)	102 (Y)	Normal	73 aylıkken ND	Halen düşük	IgG
H19	82	9	42 (N)	300 (D)	104 (N)	1,3 (N)	Normal	82 aylıkken ND	Normal	Her üç Ig normal
H20	84	68	34 (D)	640 (D)	69 (D)	66,6 (Y)	Halen düşük	82 aylıkken ND	78 aylıkken ND	IgG, IgM

*Başlangıçtaki Ig değerleri mg/dl cinsinden verilmiş olup parantez içinde yaşa göre 2 SD altında olanlar 'D', normal sınırlarda olanlar 'N', yüksek olanlar 'Y' ile gösterilmiştir. ND: Normale döndü.

Tablo 4.4 Hastaların spesifik antikor yanıtları ve lenfosit alt grupları

Hasta	Anti HBs (IU/ml)	PAC*	Anti A	Anti B	ALS	CD3%	CD3 sayısı	CD4%	CD4 sayısı	CD8%	CD8 sayısı	CD19%	CD19 sayısı	CD 16+56 sayısı	IVLP
H1	598														
H2	1000				6650	56	3724	25	1662	32	2128	27	1795	532	
H3	503				6900	74	5106	48	3312	23	1587	22	1518	69	
H4	679				6200	58	3596	35	2170	23	1426	34	2108	248	N
H5	712				5900	52	3068	29	1711	20	1180	40	2360	236	
H6	27			1/32											
H7	114				7800	65	5070	46	3588	21	1638	30	2340	312	
H8	202		1/256												
H9	55			1/256											
H10	699		1/512	1/128											
H11	521		1/512												
H12	64	6/9		1/32	2340	63	1474	51	1193	16	374	23	538	327	
H13	237	5/9		1/32	8400	66	5544	41	3444	26	2184	18	1512	1176	N
H14	59	7/7			5600	55	3080	28	1568	24	1344	38	2128	168	
H15	58			1/32	4400	71	3124	38	1672	23	1012	24	1056	132	
H16	40	7/9			8200	66	5412	43	3526	27	2214	29	2378	328	
H17	71			1/128	2200	65	1430	30	660	31	682	25	550	154	
H18	199		1/256	1/64											
H19	756	6/9		1/64											
H20	14			1/128											

PAC: Pnömonokok aşısı cevabı, IVLP: In vitro lenfosit proliferasyonu

*Pnömonokok aşısı cevabı antikor cevabı pozitif/antikor titresi değerlendirilen pnömonokok serotip sayısı olarak gösterilmiştir.

Normal sınırlarda olmayan değerler koyu, italik punto ile gösterilmiştir.

4.4 HASTALARIN B LENFOSİT ALT GRUPLARININ DAĞILIMI

Yirmi SÇGH'li hastanın B hücre alt grupları, aynı yaş grubundan sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundaki kişi sayısının hasta sayısına oranı iki olup, hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p<0,005$). B hücre alt grupları smBL'nin B lenfositlere ve total lenfositlere oranı, marjinal zon B hücrelerinin (marjBL) B lenfositlere oranı, naif B hücrelerin (naifBL) B lenfositlere ve total lenfositlere oranı, CD27⁺ B hücrelerin B lenfositlere oranı ve CD19⁺ B lenfositlerin total lenfositlere oranı olarak toplam 7 grupta sınıflandırılmıştır. Hasta ve kontrollerin B lenfosit alt grupları sırasıyla Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da verilmiştir.

B hücre alt grupları yaşa göre değiştiği için yaş grupları, hasta ve kontrol grubun yaşlarına ve daha önce yapılan çalışmalarda oranların en belirgin olarak değiştiği yaş gruplarına göre ayrılmıştır (45, 46). Buna göre hasta ve kontrol grubu yaşa göre 0-2 yaş, 3-4 yaş ve 5-7 yaş olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 0-2 yaş grubunda 8 hasta, 16 kontrol; 3-4 yaş grubunda 4 hasta, 7 kontrol; 5-7 yaş grubunda ise 8 hasta, 17 kontrol değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubun minimum, maksimum, medyan ve 25. ve 75. persentil değerleri Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.5 Hastaların B lenfosit alt grup yüzdeleri

	SmBL/BL	SmBL/TotL	MarjBL/BL	NaifBL/BL	NaifBL/TotL	CD27/BL	CD19%
H1	3,2	0,63	4,3	82	13,4	7,7	16,5
H2	3,5	0,85	3,6	83	18	7	21,8
H3	3	0,53	8,5	76	13,1	14,2	17,3
H4	5,4	0,78	3,4	69	8,7	13,7	12,7
H5	2,9	0,65	4,4	82	16,4	6,4	20,1
H6	4,8	1,24	7,8	78	17,4	9,1	22,2
H7	3	0,74	4,4	79	17,8	8	22,4
H8	3,8	0,55	6,3	76	10,4	10,4	13,6
H9	6	1,48	2,4	79	17,6	8,7	22,3
H10	9	1,33	6,0	74	9,8	13,6	13,3
H11	7,1	0,62	4,7	74	5,6	13,5	7,6
H12	9	1,21	11,0	70	8,8	20,5	12,6
H13	8,9	1,13	13,1	66	8,1	23	12,4
H14	10,7	3,4	5,1	71	22,1	16,7	31,2
H15	4,2	0,53	1,6	53	6,4	6,8	12,1
H16	10,2	1,46	4,4	62	7,8	14,6	12,6
H17	11,6	2,21	9,5	69	11,9	21,8	17,3
H18	16,3	2,36	3,2	46	5,8	20,4	12,8
H19	9,7	0,87	4,6	70	5,5	14,2	7,8
H20	12,9	1,51	13,1	61	6	26,3	9,9

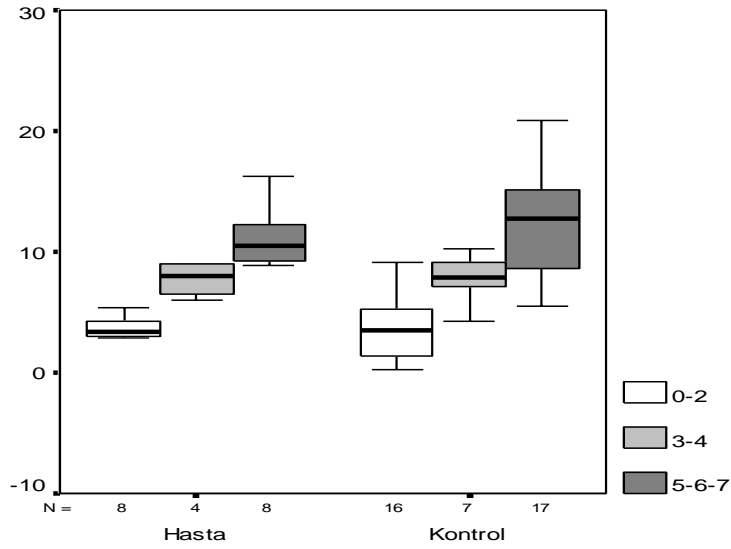
Tablo 4.6 Kontrollerin B lenfosit alt grup yüzdeleri

	SmBL/BL	SmBL/TotL	MarjBL/BL	NaifBL/BL	NaifBL/TotL	CD27/BL	CD19%
K1	0,5	0,10	2,1	66	13,8	7,8	20,7
K2	0,3	0,04	1,0	66	8,1	12,7	12,4
K3	1,6	0,17	1,0	58	6,1	15,0	10,6
K4	4,0	0,63	4,7	62	10,2	24,8	16,4
K5	0,5	0,11	3,0	64	14,2	6,6	22,1
K6	1,2	0,27	4,1	85	19,1	8,9	22,5
K7	1,7	0,36	9,5	82	17,4	9,1	21,2
K8	5,6	0,41	6,8	70	4,0	12,0	5,7
K9	4,5	1,43	9,3	67	21,1	20,9	31,6
K10	9,1	1,44	8,7	52	8,3	36,1	16,1
K11	8,1	1,78	5,6	63	13,6	25,7	21,6
K12	5,0	1,14	5,4	72	16,5	19,2	23,0
K13	4,7	1,01	9,1	74	16,1	15,4	21,6
K14	6,5	1,58	7,0	68	16,4	18,5	24,1
K15	3,0	0,70	18,6	71	16,3	18,7	23,0
K16	2,8	0,52	3,7	73	13,5	15,3	18,4
K17	10,3	2,18	11,8	63	13,2	27,9	20,9
K18	4,2	0,18	11,2	72	6,3	17,9	8,7
K19	7,0	0,96	8,2	65	7,5	21,4	11,5
K20	17,9	4,61	12,6	42	10,9	42,2	25,9
K21	8,0	1,26	10,5	68	10,7	24,9	15,8
K22	7,9	1,18	4,8	63	9,5	29,3	15,2
K23	7,2	1,48	15,7	65	13,2	23,1	20,2
K24	12,8	1,83	11,0	44	6,4	45,9	14,4
K25	10,7	0,97	14,6	53	4,9	39,5	9,3
K26	7,8	1,50	15,5	73	13,9	21,8	18,9
K27	8,6	1,43	7,3	44	7,2	46,2	16,2
K28	12,1	2,71	17,2	56	12,6	30,8	22,4
K29	20,9	1,54	4,6	43	3,9	47,7	9,1
K30	20,0	2,02	5,1	41	4,3	37,5	10,4
K31	27,2	2,83	9,4	35	3,7	41,5	10,6
K32	27,6	3,23	4,2	43	5,1	44,8	12,0
K33	7,6	0,11	22,6	25	0,3	15,3	1,4
K34	13,5	1,98	3,6	58	8,7	24,0	15,0
K35	12,8	1,53	8,3	56	6,6	36,4	11,9
K36	5,5	1,09	7,5	75	14,1	13,3	18,7
K37	13,1	0,65	16,0	47	2,4	28,2	5,1
K38	13,1	1,65	7,8	47	5,1	25,9	10,7
K39	15,1	2,98	9,3	54	10,7	35,0	19,7
K40	5,8	0,63	8,8	63	6,9	23,9	11,0

Tablo 4.7 Hasta ve kontrollerde yaş gruplarına göre B lenfosit alt gruplarının ortalama, minimum, maksimum, 25. ve 75. persentil değerleri

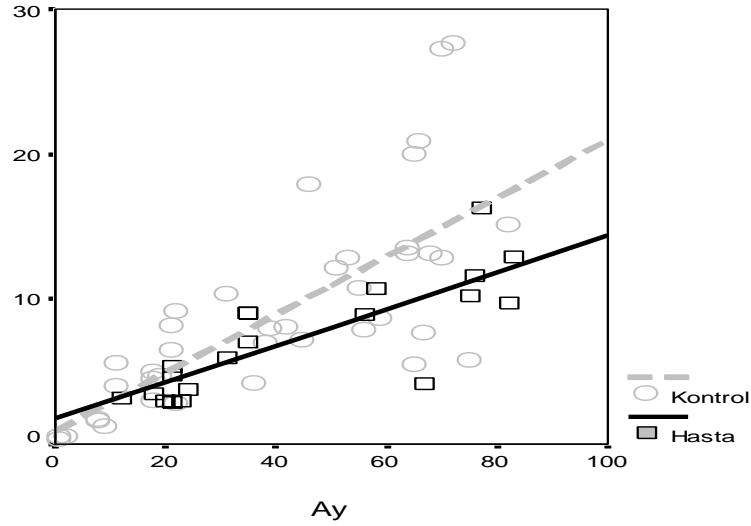
	Yaş grubu		SmBL/BL%	SmBL/totL%	MarjBL/BL%	NaifBL/BL%	NaifBL/totL%	CD27/BL%	CD19%
Hasta (n=20)	0-2 (n=8)	Ortanca	3,4	0,70	4,4	79	14,9	8,55	18,7
		Minimum	2,9	0,53	3,4	69	8,7	6,40	12,7
		Maksimum	5,4	1,24	8,5	83	18,0	14,20	22,4
		Persentil 25	3,0	0,59	4,0	76	11,8	7,35	15,1
		Persentil 75	4,3	0,82	7,1	82	17,6	12,05	22,0
	3-4 (n=4)	Ortanca	8,1	1,27	5,4	74	9,3	13,55	13,0
		Minimum	6,0	0,62	2,4	70	5,6	8,70	7,6
		Maksimum	9,0	1,48	11,0	79	17,6	20,50	22,3
		Persentil 25	6,6	0,92	3,6	72	7,2	11,10	10,1
		Persentil 75	9,0	1,41	8,5	77	13,7	17,05	17,8
	5-6-7 (n=8)	Ortanca	10,5	1,49	4,9	64	7,1	18,55	12,5
		Minimum	4,2	0,53	1,6	46	5,5	6,80	7,8
		Maksimum	16,3	3,40	13,1	71	22,1	26,30	31,2
		Persentil 25	9,3	1,00	3,8	57	5,9	14,40	11,0
		Persentil 75	12,3	2,29	11,3	70	10,0	22,40	15,1
Kontrol (n=40)	0-2 (n=16)	Ortanca	3,5	0,58	5,5	68	14,0	15,35	21,4
		Minimum	0,3	0,04	1,0	52	4,0	6,60	5,7
		Maksimum	9,1	1,78	18,6	85	21,1	36,10	31,6
		Persentil 25	1,4	0,22	3,4	64	9,3	10,55	16,3
		Persentil 75	5,3	1,29	8,9	73	16,5	20,05	22,8
	3-4 (n=7)	Ortanca	7,9	1,26	11,2	65	10,7	24,90	15,8
		Minimum	4,2	,18	4,8	42	6,3	17,90	8,7
		Maksimum	17,9	4,61	15,7	72	13,2	42,20	25,9
		Persentil 25	7,0	0,96	8,2	63	7,5	21,40	11,5
		Persentil 75	10,3	2,18	12,6	68	13,2	29,30	20,9
	5-6-7 (n=17)	Ortanca	12,8	1,54	8,8	47	6,4	35,00	11,9
		Minimum	5,5	0,11	3,6	25	0,3	13,30	1,4
		Maksimum	27,6	3,23	22,6	75	14,1	47,70	22,4
		Persentil 25	8,6	1,09	7,3	43	4,3	24,00	10,4
		Persentil 75	15,1	2,02	14,6	56	8,7	41,50	16,2

SmBL'nin B lenfositlere oranı hastaların genelinde %2,9 ile %16,3 arasında (ortanca %6,6), kontrol grupta %0,3 ile %27,6 arasında değişmekte (ortanca %7,7) olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,562). Yaş gruplarına göre ayrıldığında hastalarda 0-2 yaş grubunda %2,0 ile %5,4 arasında (ortanca %3,4), kontrollerde 0,3 ile 9,1 arasında (ortanca 3,5); 3-4 yaş grubunda hastalarda %6 ile %9 arasında (ortanca %8,1), kontrollerde %4,2 ile %17,9 arasında (ortanca 7,9); 5-7 yaş grubunda ise hastalarda %4,2 ile %16,3 arasında (ortanca %10,5), kontrollerde %5,5 ile %27,6 (ortanca 12,8) arasında değişmekte olup, aynı yaştaki hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p değeri 1-2 yaş grubunda 0,759, 3-4 yaş grubunda 0,850, 5-7 yaş grubunda 0,256) (Şekil 4.1).



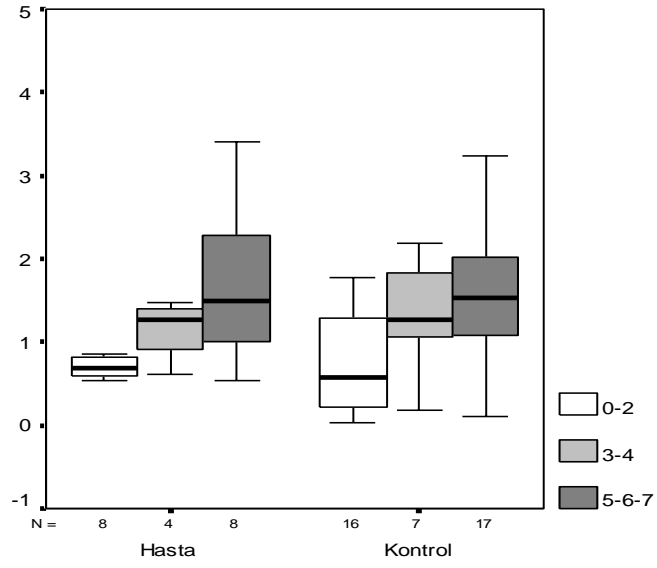
Şekil 4.1 SmBL/BL lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı

SmBL'nin B lenfositleri oranı hem hasta hem de sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte artmaktadır (sırasıyla Spearman r 0,85 ve 0,80) (Şekil 4.2). Bu oranın yaşla birlikte artış açıları arasında, hasta ve kontrollerde farklılık gözlenmemiştir.



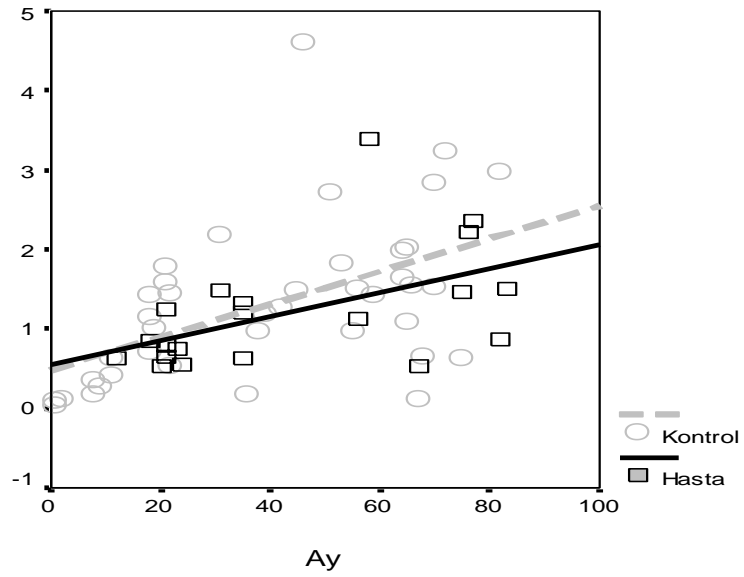
Şekil 4.2 Hasta ve kontrollerde smBL/BL oranının yaşla değişimi

SmBL'nin total lenfositlere oranı, hastaların genelinde %0,53 ile %3,4 arasında (ortanca %1), kontrollerde %0,04 ve %4,61 arasında (ortanca 1,22) değişmekte olup; hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p değeri 0,778). Yaş gruplarına göre ayrıldığında 1-2 yaş grubunda hastalarda %0,53 ile %1,24 arasında (ortanca %0,70), kontrollerde %0,04 ile 1,78 arasında (ortanca 0,58); 3-4 yaş grubunda hastalarda %0,62 ile %1,48 arasında (ortanca %1,27), kontrollerde %0,18 ile %4,61 arasında (ortanca %1,26); 5-7 yaş grubunda hastalarda %0,53 ile %3,4 arasında (ortanca %1,49), kontrollerde %0,11 ile %3,23 arasında (ortanca %1,54) değişmekte olup, aynı yaştaki hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 1-2 yaş grubunda 0,481, 3-4 yaş grubunda 0,776, 5-7 yaş grubunda 0,861) (Şekil 4.3).



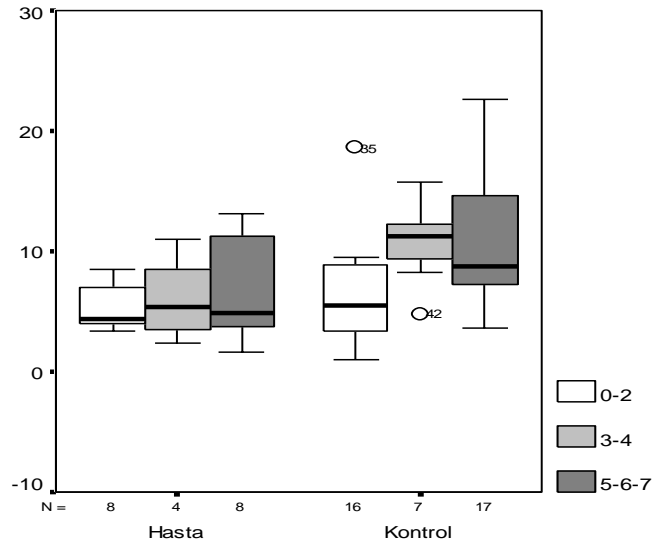
Şekil 4.3 SmBL/total lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı

SmBL'nin total lenfositlere oranı da hem hasta hem de sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte artmaktadır (Spearman r sırasıyla 0,55 ve 0,57). Yaşla birlikte artış açılırları incelendiğinde, hasta ve kontrollerde farklılık gözlenmemiştir (Şekil 4.4).



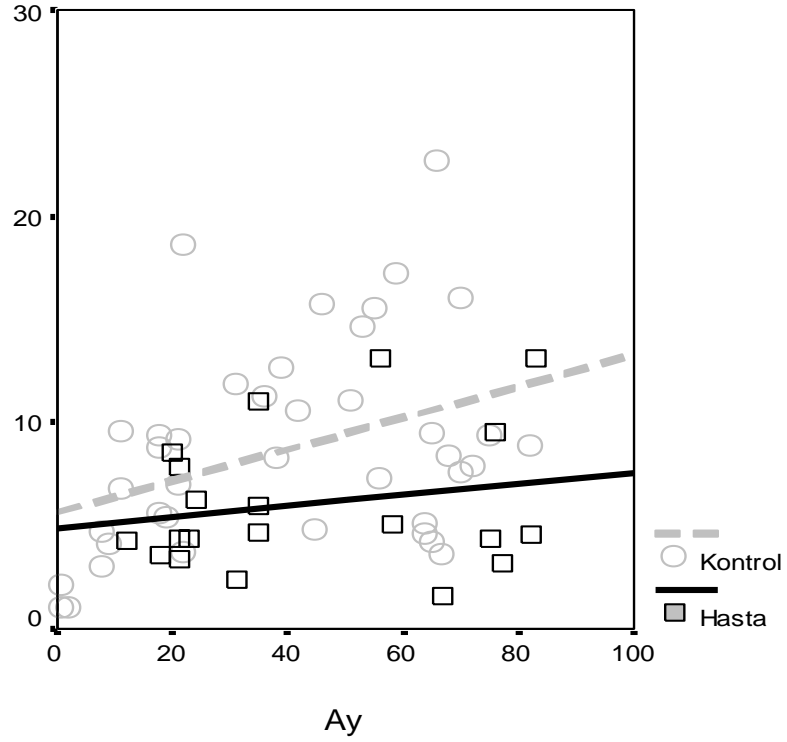
Şekil 4.4 Hasta ve kontrollerde smBL/total lenfosit oranının yaşla değişimi

Marjinal B lenfositlerin B lenfositlere oranı, hastaların genelinde %1,6 ile %13,1 arasında (ortanca %4,7), kontrol grupta ise %1,0 ile %22,6 arasında (ortanca %8,3) değişmekte olup, hastalarda istatistiksel anlamlı düşüklük bulunmuştur (p değeri 0,041). Yaş gruplarına göre ayrıldığında hastalarda 0-2 yaş grubunda %3,4 ile %8,5 arasında (ortanca %4,4), 3-4 yaş grubunda %2,4 ile %11 arasında (ortanca %5,4), 5-7 yaş grubunda ise %1,6 ile %13,1 arasında (ortanca %4,9) değişmektedir. Kontrollerde ise 0-2 yaş grubunda %1,0 ile %18,6 arasında (ortanca %5,5), 3-4 yaş grubunda %4,8 ile 15,7 arasında (ortanca %11,2), 5-7 yaş grubunda %3,6 ile %22,6 arasında (ortanca %8,8) değişmektedir. Hasta ve kontroller yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında ise özellikle 0-2 ve 3-4 yaş gruplarında, hastalarda marjBL/BL oranı düşük olma eğiliminde olduğu gözlemlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p değeri 1-2 yaş grubunda 0,668, 3-4 yaş grubunda 0,59, 5-7 yaş grubunda 0,145) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 MarjBL/B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı

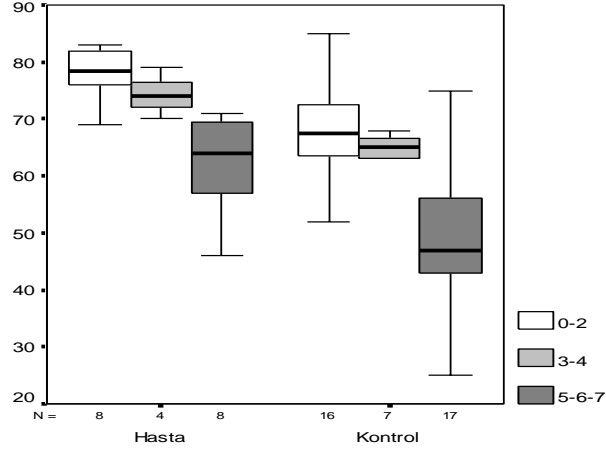
Marjinal B lenfositlerin B lenfositlere oranı, hem hasta hem de sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaşla birlikte artış açılırlar incelendiğinde hasta ve kontroller arasında fark gözlenmemiştir.



Şekil 4.6 Hasta ve kontrollerde marjBL/B lenfosit oranının yaşla değişimi

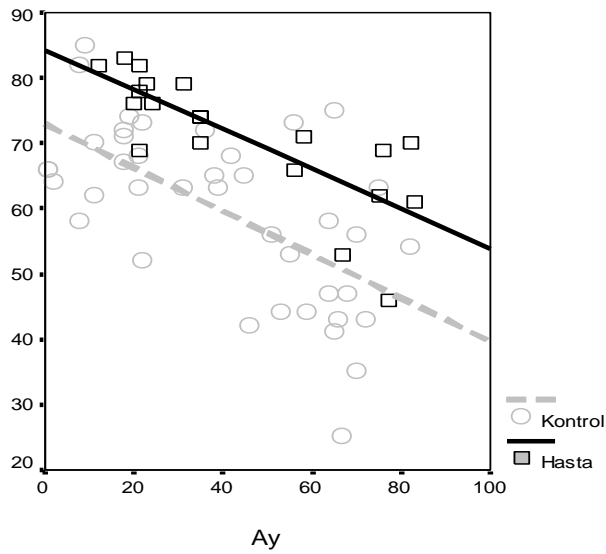
Naif B lenfositlerin B lenfositlere oranı, hastaların genelinde %46 ile %83 arasında (ortanca %73), kontrol grupta ise %25 ile %85 arasında (ortanca %63) değişmekte olup, hastalarda istatistiksel anlamlı yükseklik bulunmuştur (p değeri 0,001). Yaş gruplarına göre ayrıldığında 1-2 yaş grubunda hastalarda %69 ile %83 arasında (ortanca %79), kontrollerde %52 ile %85 arasında (ortanca %68); 3-4 yaş grubunda hastalarda %70 ile %79 arasında (ortanca %74), kontrollerde %42 ile %72 arasında (ortanca%65); 5-7 yaş grubunda hastalarda %46 ile %71 arasında (ortanca %64), kontrollerde %25 ile %75 arasında (ortanca %47) değişmekte olup aynı yaştaki hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı yükseklik

saptanmıştır (p değeri 0-2 yaş grubunda 0,006, 3-4 yaş grubunda 0,013, 5-7 yaş grubunda 0,033) (Şekil 4.7).



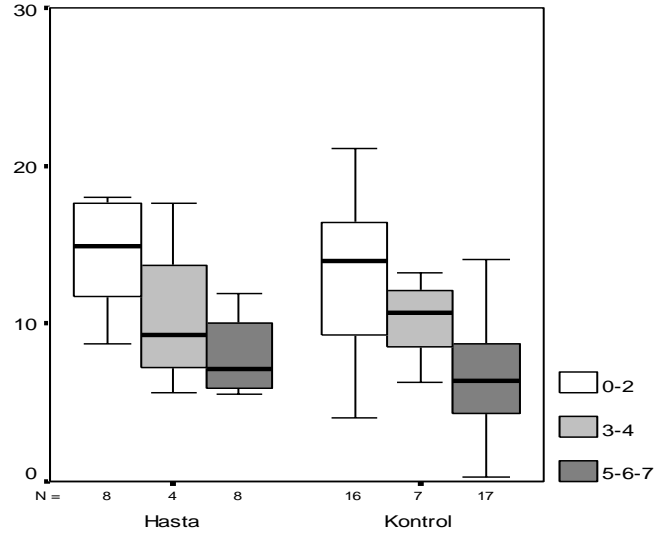
Şekil 4.7 NaifBL/B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı

Naif B lenfositlerin B lenfositlere oranı, hem hasta hem de sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte azalmaktadır (Spearman r sırasıyla -0,81 ve -0,60). Bu oranın düşüş açıları incelendiğinde, hasta ve kontrollerde farklılık gözlenmemiştir (Şekil 4.8).

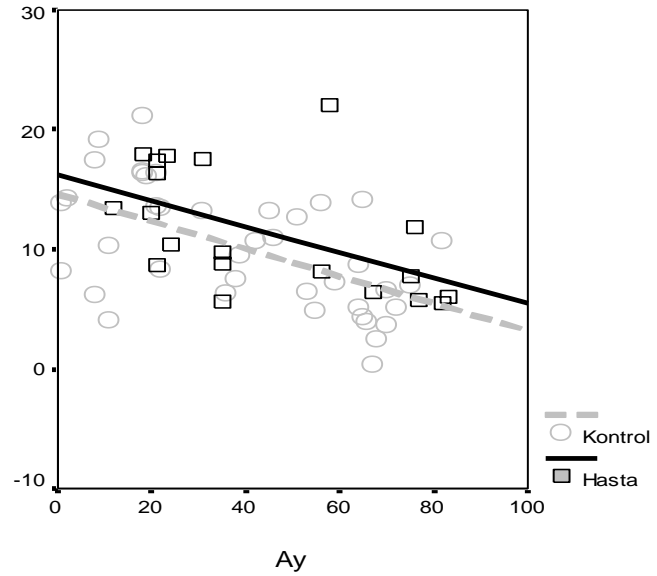


Şekil 4.8 Hasta ve kontrollerde naifBL/B lenfosit oranının yaşla değişimi

Naif B lenfositlerin total lenfositlere oranına bakıldığında ise hastalar ile kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olup (Tablo 4.8), her iki grupta da yaşla birlikte azalmaktadır (Şekil 4.9 ve 4.10).

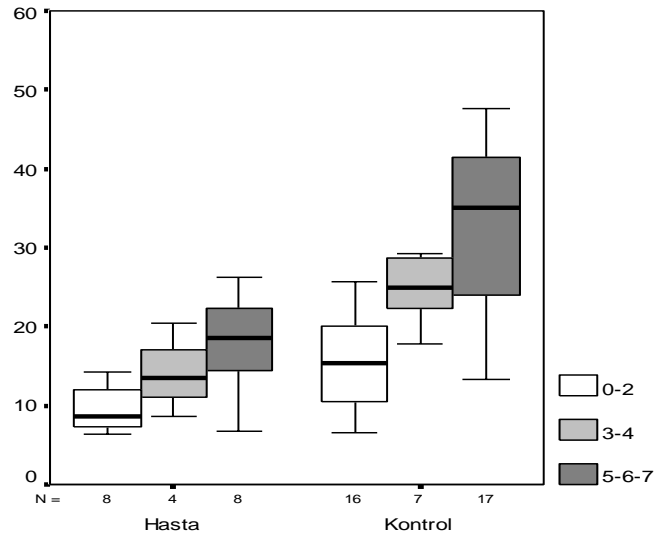


Şekil 4.9 NaifBL/total B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı



Şekil 4.10 Hasta ve kontrollerde naifBL/total lenfosit oranının yaşla değişimi

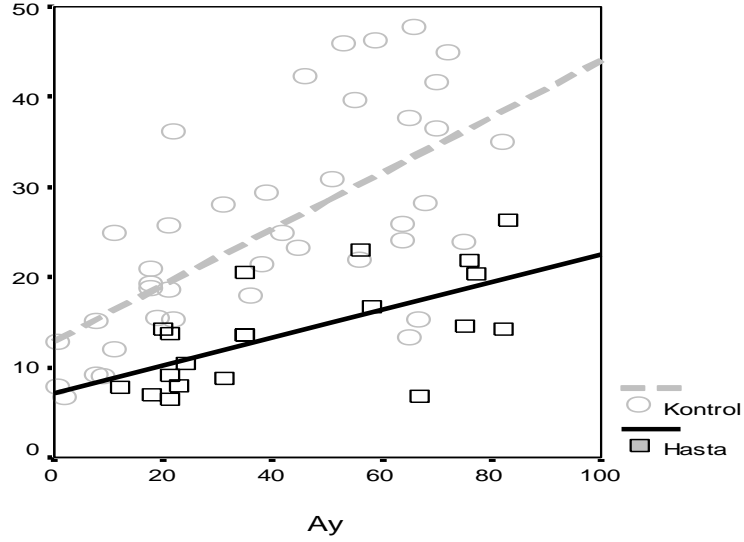
CD27⁺ B lenfositlerin B lenfositlere oranı, hastaların genelinde %6,4 ile %26,3 arasında (ortanca %13,7), kontrollerde %6,6 ile %47,7 arasında (ortanca 23,95) değişmekte, hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında hastalarda istatistiksel anlamlı düşüklük saptanmıştır (p değeri <0,001). Yaş gruplarına göre ayrıldığında 0-2 yaş grubunda hastalarda %6,4 ile %14,2 arasında (ortanca %8,6),kontrollerde %6,6 ile %36,1 arasında (ortanca 15,35); 3-4 yaş grubunda hastalarda %8,7 ile %20,5 arasında (ortanca %13,6), kontrollerde %17,9 ile %42,2 arasında (ortanca 24,9); 5-7 yaş grubunda hastalarda %6,8 ile %26,3 arasında (ortanca %18,6), kontrollerde %13,3 ile %47,7 arasında (ortanca %35) değişmekte olup, aynı yaştaki hasta ve kontroller karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı düşüklük saptanmıştır (p değeri 0-2 yaş grubunda 0,013, 3-4 yaş grubunda 0,014, 5-7 yaş grubunda 0,03) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 CD27/B lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı

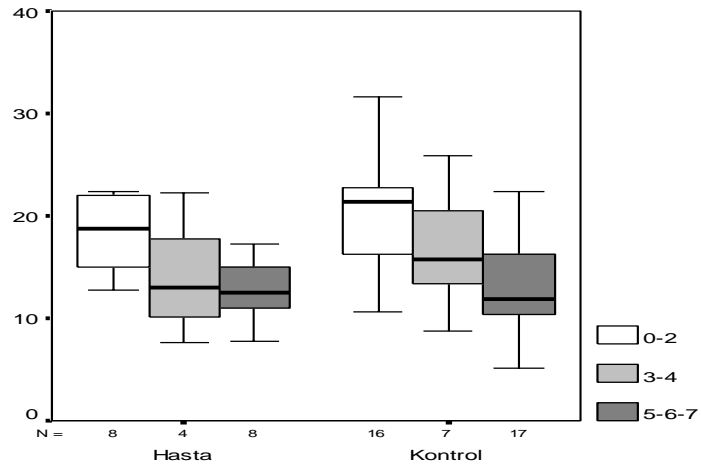
CD27⁺ B lenfositlerin, B lenfositlere oranında yaşla birlikte hem hasta hem de sağlıklı kontrollerde artış görülmektedir (Spearman r sırasıyla 0,64 ve 0,67). Tanımlayıcı istatistiklere formal istatistik testi uygulandığında, hasta ve kontrol

grupta eğimlerde fark olmadığı gözlemlendi (hasta yaş interaksyonu p değeri 0,76) (Şekil 4.12).



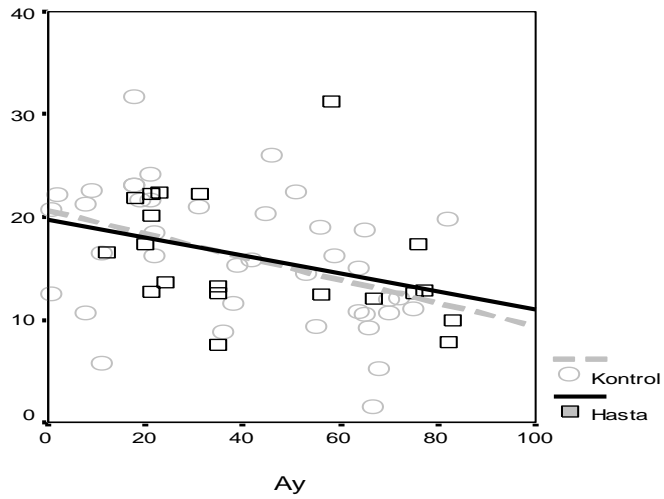
Şekil 4.12 Hasta ve kontrollerde CD27/BL oranının yaşla değişimi

CD19⁺ hücrelerin total lenfositlere oranına bakıldığında hastaların genelinde %7,6 ile %31,2 arasında (ortanca %13,5), kontrol grupta %1,4 ile %31,6 arasında (ortanca %16,2) değişmekte olup; hasta ve kontroller arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemektedir (p değeri 0,913). Yaş gruplarına göre ayrıldığında hastalarda 1-2 yaş grubunda %12,7 ile %22,4 arasında (ortanca %18,7), 3-4 yaş grubunda %7,6 ile %22,3 arasında (ortanca %13), 5-7 yaş grubunda ise %7,8 ile %31,2 arasında (ortanca %12,5) değişmektedir. Kontrollerde ise 1-2 yaş grubunda %5,7 ile %31,6 arasında (ortanca %21,4), 3-4 yaş grubunda %8,7 ile %25,9 arasında (ortanca %15,8), 5-7 yaş grubunda ise %1,4 ile %22,4 arasında (ortanca %11,9) değişmektedir. Aynı yaştaki hasta ve kontroller karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 1-2 yaş grubunda 0,540, 3-4 yaş grubunda 0,450, 5-7 yaş grubunda 0,641) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 CD19/total lenfosit oranının yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruptaki aralığı

CD19⁺ B lenfositlerin, total lenfositlere oranında yaşla birlikte hem hasta hem de sağlıklı kontrollerde azalma görülmektedir (Spearman r değeri sırasıyla -0,52 ve -0,56) (Şekil 4.14). Bu oranın yaşla birlikte düşüş açıları arasında, hasta ve kontrollerde farklılık gözlenmemiştir.



Şekil 4.14 Hasta ve kontrollerde CD19/ total lenfosit oranının yaşla değişimi

İmmünoglobulin alt gruplarının tümü normale dönen 6 hasta ile halen en az bir Ig izotipinde düşüklük olan 14 hastanın B hücre alt grup oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.8).

Halen Pediatrik Allerji polikliniğinde takipli olan hastalarla, takipli olmayanların; tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi olan hastalarla, olmayanların B hücre alt grupları karşılaştırıldığında, B hücre alt grupları oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.8).

İmmünoglobulin G düzeyi 36 ayın altında düzelen 8 hastanın B hücre alt grupları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD27/BL oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanırken (p değeri CD27/BL için <0,001), naifBL/BL oranında ise istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı (p değeri 0,002). Diğer B hücre alt gruplarında ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.8). IgG düzeyi 36 ayın üzerinde düzelen 6 hastanın B hücre alt grupları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD27/BL oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanırken (p değeri 0,026), diğer B hücre alt gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Hasta ve kontrollerin değişik yaş grupları ve klinik parametrelere göre p değerleri

Gruplar	SmBL/ BL	SmBL/ totL	Marj /BL	Naif/ BL	Naif/ totL	CD27/ BL	CD19
Hasta-kontrol	0,562	0,778	0,041	0,001	0,335	<0,001	0,913
0-2 yaş hasta-kontrol	0,759	0,481	0,668	0,006	0,624	0,013	0,540
3-4 yaş hasta-kontrol	0,850	0,776	0,59	0,013	0,705	0,014	0,450
5-7 yaş hasta -kontrol	0,256	0,861	0,145	0,033	0,256	0,03	0,641
Igleri normale dönenlerle dönmeyenler	0,494	0,312	0,494	0,968	0,718	0,841	0,904
Allerji polikliniğinde takipli olanlarla olmayanlar	0,908	0,969	0,511	0,558	0,758	0,440	0,563
Tekrarlayan ÜSYE geçirenlerle geçirmeyenler	0,290	0,335	0,064	0,892	0,682	0,290	0,892
IgG düzeyi <36 ay normale dönenlerle sağlıklı kontroller	0,382	0,382	0,234	0,002	0,721	<0,001	0,645
IgG düzeyi >36 ay normale dönenlerle sağlıklı kontroller	0,699	0,937	0,818	0,310	0,589	0,026	0,818

İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri (<0,05) koyu, italik punto ile gösterilmiştir.

5 TARTIŞMA

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi, çocuk immünoloji polikliniklerinde sık görülen fakat tanımı ve patogenezi konusunda hala fikir birliğine varılamamış, klinik ve laboratuvar bulguları heterojen bir primer antikor eksikliğidir. Hastaların yakınmaları anneden geçen antikorların azaldığı 6. aydan sonra başlamakta, genellikle iyi huylu enfeksiyonlar veya hışıltı nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. Bizim hastalarımızın ilk enfeksiyonlarını geçirme yaşları ortalama 6,8 ay, polikliniğimize başvurma yaşları ise ortalama 21,6 aydır. Hastalarımızın %20'si asemptomatik olup, başka nedenlerle araştırılırken IgG düşüklüğü saptanmıştır. Üç hastanın ilk enfeksiyonları sırasında Ig düşüklükleri tespit edilerek polikliniğimizde SÇGH ön tanısıyla takibe alınırken, kalan hastaların tanı alma süreleri (ilk enfeksiyonlarıyla Ig düşüklüğünün tespit edilmesine kadar geçen süre) 3 ile 53 ay arasında (ortalama 17 ay) değişmektedir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 20 hastanın %60'ı erkek, %40'ı ise kızdı. Cinsiyetin hipogamaglobulinemi üzerindeki etkisi bilinmemekle birlikte birlikte literatürde de benzer şekilde erkek hastalar çoğunluğu oluşturmaktadır (13, 14, 19, 23, 33).

Hastalarımızda en sık görülen yakınma, literatürdeki çalışmalarla (19, 21-23) benzer şekilde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonudur (%80). Literatürde bunun dışında tekrarlayan gastroenterit, otit, lenfadenit, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar da bildirilmiştir fakat bu çalışmalarda tekrarlayan enfeksiyon tanımı açık olarak belirtilmemiştir. Hastaların %30'u bir kez pnömoni geçirmiş olsalar da tekrarlayan pnömoni veya kronik akciğer hastalığı bulunan hasta bulunmamaktadır. Enfeksiyonların kronikleşmemesi SÇGH'li hastaları CVID'den ayıran önemli bir klinik bulgudur. Bir hastamız (H13) kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) aşısı sonrası aseptik menenjit geçirmiş olup, ayrıntılı immünolojik değerlendirmesinde hücrel immün yetmezlik saptanmamıştır. Literatürde KKK aşısı sonrası aseptik

menenjit görülme insidansı değişik çalışmalarda 1/4000 ile 1/1 milyon arasında değişmekte olup, altta yatan immün yetmezlik bildirilmemiştir. Bu nedenle bu hastanın menenjit geçirmesini tesadüfi bir bulgu olarak düşünmekteyiz.

Hastalarımızda ikinci en sık görülen yakınma hışıltıdır. Hastalarımızın %60'ı hayatlarında en az bir kez bronşiolit geçirirken, %40'ı hışıltılı bebek veya astım tanılarıyla Pediatrik Allerji polikliniğinde takiplidir. Türkiye'de okul öncesi yaş grubunda hışıltı ve astım prevalansını inceleyen en kapsamlı çalışmalardan birinde hastaların %17,1'i en az bir hışıltı atağı geçirirken, doktor tanılı astım prevalansı %0,8 olarak saptanmıştır (54). Bu oranlara göre değerlendirirsek çalışmamıza göre SÇGH'li hastalarda hışıltı ve astım prevalansı topluma göre oldukça yüksek orandadır. SÇGH ve allerjik hastalıkların birlikteliği, uzun yıllardır değişik merkezlerdeki araştırmalarda çeşitli araştırmacılar tarafından vurgulanan bir gözlemdir. Whelan ve ark. (23) yaptığı çalışmada SÇGH tanısı alan hastaların %57,5'i hayatlarının bir döneminde hırıltı atağı geçirirken, %26,5'inde atopi saptanmıştır (13). Ülkemizden yapılan üç çalışmada da SÇGH ve astım ve diğer allerjik hastalık birlikteliği yüksek oranda olup %32,5 ila %55 arasında değişmektedir (10, 21, 22). SÇGH dışında sık değişken immün yetmezlik ve selektif IgA eksikliğinde de astım prevalansı yüksek bulunmuştur (47, 48). SÇGH ve allerjik hastalık birlikteliğinin neden sık olduğu, allerjik hastalıklarda altta yatan mekanizmaların mı hipogamaglobulinemiye yatkınlık yarattığı yoksa hipogamaglobulinemiye neden olan mekanizmaların mı allerjiyi tetiklediği henüz bilinmemektedir. Fineman ve ark. SÇGH'li hastalarda allerjik yakınmaların sık görülmesini, yardımcı T hücre fonksiyon defektine bağlı immün disregülasyona bağlamıştır (49). Fakat Kowalcyzk ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda SÇGH'li hastalarda TNF α ve TNF β pozitif T hücre sayısının ve monositlerde sitoplazmik IL12 seviyesinin arttığı yani naif T hücrelerin daha çok Th1 fenotipinde farklılaştığı gösterilmiştir. IgE aracılı astım ve allerjik hastalıklarda daha çok Th2 yardımcı T hücreler rol oynadığı düşünülürse Kowalcyzk ve ark. yaptığı çalışmalara göre bronşiyal hiperreaktivitenin IgE aracılı değil, diğer mekanizmalarla gerçekleşmesi gerekir. Literatürde ise SÇGH'li hastalarda %60'a varan atopi oranı bildirilmiştir. Bu nedenle SÇGH'de T hücre farklılaşması ve sitokin ekspresyonu ile ilgili yapılacak

daha ayrıntılı araştırmalar, bu gözlemin doğru olup olmadığını kanıtlayarak patogenezi daha iyi açıklayacaktır.

SÇGH'li hastalarda allerjik hastalık prevalansının yüksek bulunmasının bir diğer nedeni örneklem hatası da olabilir. Şöyle ki allerji polikliniklerine tekrarlayan hışıltı ile başvuran hemen tüm hastalardan kantitatif immünglobulin düzeyleri istenmekte bu da alerji polikliniklerinde SÇGH tanısı konulma sıklığını arttırmaktadır. Çalışmamızda hışıltısı olan hastaların %60'ı, tüm hastaların ise %30'u Pediatrik Allerji polikliniğinden yönlendirilmiştir. Benzer bir gözlem Walker ve ark. (19) yaptığı çalışmada da belirtilmiştir. Bu çalışmada tüm Ig isteklerinin yaklaşık üçte biri (1420/3243) Allerji polikliniğinden yapılmıştır fakat bu hastalardan SÇGH tanısı konan 15 hastanın 12'si Pediatrik Allerji ünitesinde takip edilmektedir. Bu nedenle astım ve diğer allerjik yakınmalarda izlenen hastalarda hangi oranda hipogamaglobulinemi saptandığı ile ilgili daha çok sayıda hastada, daha ileri araştırmalar yapılması, allerjik hastalarda hipogamaglobulineminin gerçek sıklığını ortaya koyacaktır.

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi, daha önce primer antikor eksikliği tanısı almış hastaların aile bireylerinde tanımlanmış olup SÇGH'nin altta yatan immün defektin daha hafif bir formu olduğu düşünölmüştür (50). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda SÇGH'li hastaların yakınlarında primer immün yetmezlik saptanmamıştır (22). Bizim hastalarımızın da hiçbirinin ailesinde iyi tanımlanmış immün yetmezliği olan birey olmamakla birlikte, hastaların %15'inin birinci derece akrabalarında sık enfeksiyon yakınması, yine %15'inin ailesinde nedeni bilinmeyen bebek ölüm hikayesi bulunmaktadır. SÇGH'de bugüne kadar genetik geçiş gösterilememiştir. Hastalarımızın anne babaları arasında saptanan %25 akrabalık oranı, Türkiye'deki akraba evliliği oranından (%20,9) belirgin bir yükseklik göstermemektedir.

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinde IgG düşüklüğüne IgA ve/veya IgM düşüklüğünün eşlik etmesi sık rastlanan bir bulgudur (9, 12, 19, 21, 22, 32). Bizim hastalarımızın da hepsinin tanı anındaki IgG düzeyi düşük olup, %60 hastada IgA düşüklüğü, %55 hastada IgM düşüklüğü bulunmaktadır. Hastaların

yarısında IgG düşüklüğüne, IgM düşüklüğünün de eşlik etmesi IgM'den IgG izotip dönüşümüne defekt olmadığını düşündürmektedir (32). Fakat az sayıda SÇGH'li hastada yapılan *in vitro* çalışmalarda, mitojenlerle IgM salgılanmasının normal olup IgA ve IgG salgılanmasında düşüklük saptanması (23, 35), bir başka çalışmada SÇGH'li hastaların monositlerinde izotip dönüşümünde başlıca rol oynayan moleküllerden biri olan monositler üzerindeki CD40 ekspresyonunun düşük saptanması (51), SÇGH patogenezinde izotip dönüşümünde defekt olabileceğini öne süren çalışmalardır.

Peptid ve polisakkarit aşı yanıtlarının değerlendirilmesi, SÇGH'li hastaları sık değişken yaygın immün yetmezlikten ayıran en önemli göstergelerden biridir. Hastalarımızın tümünün anti HBs titreleri koruyucu düzeyde olup, beşi de pnömokok aşısına yeterli antikor cevabı oluşturmuştur. Ayrıca izohemagglütinin titreleri de normal saptanmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda CVID'li hastaların bir kısmının polisakkarit ve protein aşı yanıtlarının normal olduğunu (52), SÇGH li hastaların bir kısmında da spesifik viral ve polisakkarit antijenlerine karşı bozulmuş yanıt gösterilmiştir (20, 32, 52). Bu nedenle tek başına antikor cevabı bu hastalıkların ayırımında kesin sonuç vermemektedir. Erişkin CVID'li hastalarda saptanan en sık defekt hafıza B hücre oranlarındaki düşüklüktür. Bu nedenle B hücre alt gruplarının aynı yaştaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak değerlendirilmesi, büyük önem taşımaktadır.

Hastalarımızın %70'inin IgG değerleri 5 ay ile 73 ay arasında normale dönmüş olup, %30'unun tüm Ig izotipleri normale dönerek, kesin SÇGH tanısı almıştır. SÇGH'li hastalar, Ig normale dönme zamanları bakımından heterojenite göstermektedir. Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliğinin (*The International Union of Immunological Societies[IUIS]*) tanımına uygun olarak bazı hastaların Ig'leri 3 yaşın altında normale dönerken, bazılarının Ig normale dönme zamanları 10 yaşına kadar uzayabilmektedir (10-12, 23). Hastalarımızın sekizinin IgG'si 36 ayın altında, altısının IgG'si ise 36 ayın üzerinde normale dönmüştür. Bu iki grup, tekrarlayan ÜSYE oranları (%75 ve %83) ve tekrarlayan hışıltı veya astım sıklığı (%50 ve %66) açısından birbirine benzerdir. Literatürde de bu iki grup arasında enfeksiyonların sıklığı, antikor cevapları açısından fark saptanmazken (10, 23), iki

çalışmada Ig'leri geç düzelen grupta astım prevalansı daha yüksek bulunmuştur (10, 34). Bizim çalışmamızda bu iki grubun B hücre alt grupları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında her iki grupta da CD27/BL oranlarında düşüklük saptanmıştır. Bu hastaların IgG'leri düzelmelerine rağmen hafıza B hücrelerinde düşüklük saptanması, B hücrelerindeki gelişimsel defektin Ig'leri düzeldikten sonra da devam ettiğini düşündürmektedir. Nitekim Dalal ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların bir kısmında IgG seviyeleri normale döndükten sonra da antijenlere karşı yeterli antikor üretemedikleri saptanmıştır (12).

Morschese ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları bir çalışmada, IgG'si düzelen geçici hipogamaglobulinemi hastaları 24 ayın altında ve 24 ayın üzerinde düzelenler olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bizim çalışmamıza benzer şekilde bu iki grup, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. 24 ayın altında düzelen 13 hastanın hafıza B hücre ve marjinal B hücre oranları kontrollerle farklılık göstermezken; 24 ayın üzerinde düzelen 19 hastanın hafıza B hücre ve marjinal B hücre oranlarında kontrollere göre anlamlı düşüklük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise IgG'si 36 ayın altında ve 36 ayın üzerinde düzelen hastaların hafıza B hücre ve marjinal B hücre oranları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bu nedenle bu çalışmaların daha geniş kapsamlı hasta ve sağlıklı kontrollerde yapılarak, doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca aynı hastanın Ig'leri düşükken ve normale döndüğündeki B hücre alt grupları oranlarını ve B hücre alt gruplarının zamanla değişimini çalışmak, SÇGH patogenezinde B hücre gelişim defekti veya gecikmesi olup olmadığını daha net ortaya koyacaktır.

Bu çalışma sınırlı sayıda sağlıklı kontrolle yapılsa da Türkiye'de sağlıklı kontrollerin B hücre alt gruplarını gösteren ilk çalışmadır. B hücre alt grupları genel olarak naif B hücreler ve hafıza B hücreleri olarak ikiye ayrılabilir. Naif B hücreler CD27 antijeni taşımayan periferik kanda antijenle uyarılıp plazma veya hafıza hücrelerine dönüşen B hücreleridir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi bu hücreler, yaşamın ilk yıllarında en yüksek oranda bulunmakta, yaşla birlikte antijenle uyarının artıp, hafıza ve plazma hücrelerine dönüşmeleri sonucunda oranları azalmaktadır. Hafıza B hücreleri ise CD27 antijeni taşımakta olup başlıca izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreleri ve marjinal B hücrelerinden oluşmaktadır. İzotip dönüşümü

yapmış hafıza B hücreleri, periferik lenfoid organlarda IgA ve IgG üretmektedir. Marjinal B hücreler ise T hücre bağımsız immün cevapta rol oynamakta ve başlıca IgM tipi antikor üretmektedir. Bu hücreler çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi antijenik uyarının artmasıyla yaşla birlikte artmaktadır (Şekil 4.2, 4.4, 4.6, 4,12).

Hem izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerinin hem de marjinal zon B hücrelerinin B hücrelere oranlarının yaşla artış eğrilerinde, SÇGH'li hastalarla sağlıklı kontroller arasında fark bulunmamaktadır. Bu bulgu SÇGH'nin CVID'den ayırımında önemlidir. Bukowska-Strakova ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, SÇGH'li hastaların izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerinin sağlıklı kontrollere benzer şekilde yaşla birlikte arttığı, fakat CVID'li hastalarının izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerinin ise yaşla birlikte değişmediği gözlenmiştir. Bu çalışmada CVID hastalarının B hücre alt grupları ile sağlıklı kontrollerinki arasındaki fark, özellikle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmaktadır. İki beş yaş arası hastaların hafıza B hücre oranları ile sağlıklı kontrollerinki arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bir CVID'li hastada ise hafıza B hücre oranının yaşla birlikte artmadığı gözlemlenmiştir (41). Bu nedenle her hastanın, kliniği ile birlikte B hücre alt gruplarının zamanla değişiminin izlenmesi, özellikle beş yaş altı grupta CVID tanısının konulmasında önem taşımaktadır.

Hastaların CD27/BL oranlarındaki düşüklük, hasta ve kontrollerin tümü karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı, yaş gruplarına göre ayrıldığında istatistiksel anlamlı olmasa da marjinal hücrelerindeki düşüklüğe bağlı olabilir. CD27, TNF reseptör ailesinden bir transmembran proteini olup, T hücre üzerindeki ligandı CD70 ile etkileşerek B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümünde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızdaki SÇGH hasta grubunda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD27/BL oranlarında düşüklük saptanması, buna karşın naifBL/BL oranında yükseklik saptanması SÇGH'li hastalarda da izotip dönüşüm defekti olabileceğini düşündürmektedir. Piqueras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CVID'li hastalarda CD27/BL oranlarında düşüklük saptanırken, naif B hücrelerde artış saptanmamıştır (53). Bu gözlem SÇGH'yi CVID'den ayıran bir başka özellik olabilir.

Sonuç olarak hasta ve kontrol sayımız sınırlı olsa da SÇGH'li hastalarda B hücre alt gruplarını çalışmak, bu hastalığın patogenezi ile ilgili bize önemli ipuçları vermiştir. B hücre alt gruplarını klinik ve laboratuvar özellikleri farklı, örneğin sık enfeksiyon geçiren, antikor yanıtları bozuk olan, Ig izotipleri farklı özellikte olan, daha fazla sayıda hastada çalışmak ve aynı hastanın B hücre alt gruplarının zamanla değişimini değerlendirmek SÇGH patogenezi daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.



6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Ünitesinde 2005-2011 yılları arasında, yaşları 1 ile 7 yaş arasında değişen, süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi tanısı alan ve bu tanı ile izlenen 20 hastanın klinik ve immünolojik özellikleri incelenmiş ve bu hastaların B hücre alt grupları, aynı yaş grubundan 40 sağlıklı kontrolden elde edilen B hücre alt grupları ile karşılaştırılmıştır:

- Hastaların en sık yakınmaları tekrarlayan ÜSYE (%80) ve hışıltıdır (%60). SÇGH'li hastalarda allerjik solunum yolu yakınmalarıyla izlenen hasta yüzdesi, hem bizim çalışmamızda hem de literatürde normal popülasyondan yüksektir. Bunun sebebi Pediatrik Allerji polikliniklerinde daha fazla oranda Ig bakılması veya allerjiye yatkınlık yaratan mekanizmaların hipogamaglobulinemiye sebep olması olabilir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalar yapılmalıdır.
- Hasta ve kontrollerin B hücre alt grupları, hastaların genelinde ve yaş gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde en belirgin fark naifBL/BL ve CD27/BL oranlarında saptandı (Tablo 4.8). Bu bulgu SÇGH'li hastalarda da hafıza B hücre gelişim defekti veya gecikmesi olabileceğini düşündürmektedir.
- SÇGH'li hastaların B hücre alt gruplarındaki yaşla değişim eğrileri, sağlıklı kontrollerle benzerlik göstermektedir. Yaşla birlikte smBL/BL, smBL/totL, marjBL/BL, CD27/BL oranları artarken; naifBL/BL, naifBL/totL, CD19/totL oranları azalmaktadır. Aynı hastanın zaman içindeki B hücre alt gruplarını inceleyerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak, SÇGH'de B hücre gelişimini daha net gösterecektir.

- İmmünoglobulin G düzeyi 36 ayın altında düzelen 8 hastanın B hücre alt grupları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD27/BL oranında istatistiksel anlamlı düşüklük saptanırken (p değeri CD27/BL için $<0,001$), naifBL/BL oranında istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı (p değeri 0,002). Diğer B hücre alt gruplarında ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. IgG düzeyi 36 ayın üzerinde düzelen 6 hastanın B hücre alt grupları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD27/BL oranında istatistiksel anlamlı düşüklük saptanırken (p değeri 0,026), diğer B hücre alt gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgu hastaların Ig'leri düzelse de hafıza B hücre sayılarının hemen normal düzeye ulaşmadığını göstermektedir. CD27/BL oranının yaşla birlikte arttığı düşünülürse, Ig düzeylerinde olduğu gibi bu lenfosit alt grubunun da hastalarda zamanla normal düzeylere ulaşması beklenebilir. Bu nedenle hastaların bu yönden uzun süreli izlemi, SÇGH patogenezini aydınlatmada önemli rol oynayacaktır.

7 KAYNAKLAR

- 1-) Vale, A. M. ve Schroeder Jr, H. W. (2010). Clinical consequences of defects in B-cell development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125 (4), 778-787.
- 2-) Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. (2007). *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- 3-) Notarangelo, L. D., Fischer, A. ve Geha, R. S. (2009). Primary immunodeficiencies: 2009 update: The international union of immunological societies (IUIS) primary immunodeficiencies (PID) expert committee. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124 (6), 1161-1178.
- 4-) Janeway, C. ve Gitlin, D. (1957). The gamma globulins. *Advanced Pediatrics*, 9, 65-69.
- 5-) Rosen, F. S. ve Janeway, C. A. (1966). The gamma globulins III. *New England Journal of Medicine*, 275, 709-715.
- 6-) IUIS Scientific Comitee. (1999). Report of an IUIS scientific committee. Primary immunodeficiency diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 118 (Supp 1), 1-28.
- 7-) WHO Scientific Group. (1995). Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clinical & Experimental Immunology*, 99 (Supp 1), 1-24.
- 8-) Ballou, M. (2002). Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109 (4), 581-591.
- 9-) McGeady, S. J. (1987). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *The Journal of Pediatrics*, 110 (1), 47-50.

- 10-) Keles, S., Artac, H., Kara, R., Gokturk, B., Ozen, A. ve Reisli, I. (2010). Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: Similarities and differences'. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21, 843-851.
- 11-) Kutukculer, N. ve Gulez, N. (2009). The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*, 20, 693-698.
- 12-) Dalal, I., Reid, B., Nisbet-Brown, E. ve Roifman, C. M. (1998). The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *Journal of Pediatrics*, 133, 144-146.
- 13-) Whelan, M. A., Hwan, W. H., Beausoleil, J., Hauck, W. W. ve Mcgeady, S. J. (2006). Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: Characteristics and analysis of normalization. *Journal of Clinical Immunology*, 26 (1), 7-11.
- 14-) European Society of Immune Deficiency web site, erişim tarihi 14.12.2010. <http://www.esid.org/statistics.php?sub=5>
- 15-) Yorulmaz, A., Artaç, H., Keleş, S. ve Reisli, İ. (2008). Primer İmmün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji*, 6 (3), 127-134.
- 16-) Kütükçüler, N. ve Aksu, G. Frequency or primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in Turkey (480 cases). *12. Meeting of ESID. 4-7 October 2006, Budapest. Hungary. p: 22.*
- 17-) Tiller, T. ve Buckley, R. (1978). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases and long-term follow-up. *Journal of Pediatrics*, 92, 347-353.
- 18-) Dressler, F., Peter, H. H., Muller, W. ve Rieger, C. H. L. (1989). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. *Acta Paediatrica Scandinavia*, 78, 767-774.
- 19-) Walker, A. M., Kemp, A. S., Hill, D. J. ve Shelton, M. J. (1994). Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. *Archives of Disease in Childhood*, 70, 183-186.

- 20-) Cano, F., Mayo, D. R. ve Ballow, M. (1990). Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 85, 510-513.
- 21-) Dogu, F., Ikinciogullari, A. ve Babacan, E. (2004). Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: Outcome of 30 cases. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 46 (2), 120-124.
- 22-) Kilic, S. S., Tezcan, I., Sanal, O., Metin, A. ve Ersoy, F. (2000). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatrics International*, 42 (6), 647-650.
- 23-) Kidon, M., Handzel, Z. T., Schwartz, R., Altboum, I., Stein, M. ve Zan-Bar, I. (2004). Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Family Practice*, 5 (1), 23.
- 24-) Kuyucu, S., Saraclar, Y., Tuncer, A., Sackesen, C., Adalioglu, G., Sumbuloglu, V. ve diğ erleri. (2004). Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: Effects of pre- and post-natal events and maternal atopy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 15 (1), 62-71.
- 25-) Yasuno, T., Yamasaki, A., Maeda, Y., Fujiki, A. ve Yagyu, S. (2007). Atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia of infancy improved simultaneously. *Pediatrics International*, 49 (3), 406-408.
- 26-) Nishimura, Y., Kitoh, A., Yoshida, Y. ve Tanaka, T. (2005). Clomipramine-induced hypersensitivity syndrome with unusual clinical features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53 (5), 231-233.
- 27-) Aihara, Y., Ito, S.-I., Kobayashi, Y., Yamakawa, Y., Aihara, M. ve Yokata, S. (2003). Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *British Journal of Dermatology*, 149 165-169.
- 28-) Bezrodnik, L., Raccio, A. C. G., Canil, L. M., Rey, M. A., Carabajal, P. C., Fossati, C. A. ve diğ erleri. (2007). Hypogammaglobulinaemia secondary to cow milk allergy in children under 2years of age. *Immunology*, 122 (1), 140-146.

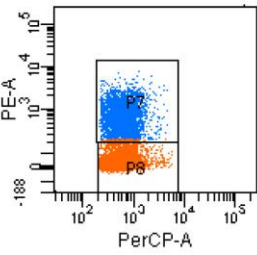
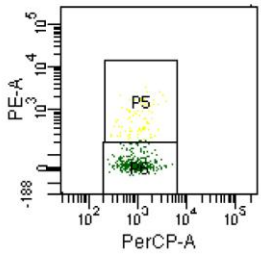
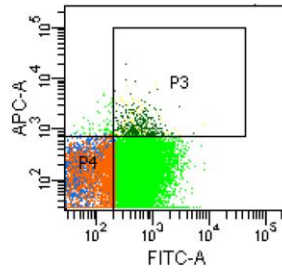
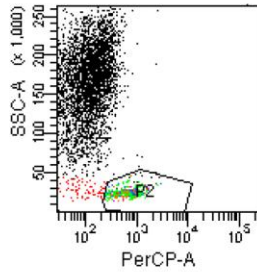
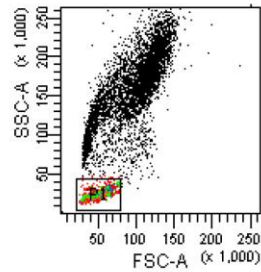
- 29-) Baris, S., Karakoc-Aydiner, E., Ozen, A., Ozdemir, C., Bahceciler, N. N. ve Barlan, I. B. (2010). Serum immunoglobulin levels as a predictive factor for a better outcome of non-atopic childhood asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*,
- 30-) Hamilos, D. L., Young, R. M., Peter, J. B., Agopian, M. S., Iklé, D. N. ve Barka, N. (1992). Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients. *Annals of Allergy*, 68 (6), 472-481.
- 31-) Kawano, T., Matsuse, H., Obase, Y., Kondo, Y., Machida, I., Tomari, S. ve diğeri. (2002). Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone. *International Archives of Allergy Immunology*, 128 (3), 240-243.
- 32-) Dorsey, M. J. ve Orange, J. S. (2006). Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Annals of Allergy Asthma Immunology*, 97 (5), 590-595.
- 33-) Stiehm, E. R. (2008). The four most common pediatric immunodeficiencies. *Journal of Immunotoxicology*, 5 227-234.
- 34-) Ozen, A., Baris, S., Karakoc-Aydiner, E., Ozdemir, C., Bahceciler, N. N. ve Barlan, I. B. (2010). Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. *Clinical Immunology*, 137 (3), 374-383.
- 35-) Siegel, R. L., Issekutz, T., Schwaber, J., Rosen, F. S. ve Geha, R. S. (1981). Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *The New England Journal of Medicine*, 305 (22), 1307-1313.
- 36-) Splawski JB. ve PE., L. (1991). Cytokine regulation of immunoglobulinsecretion by neonatal lymphocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 88, 967-977.37-) Kowalczyk, D., Mytar, B. ve Zembala, M. (1997). Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 100 (4), 556-562.
- 38-) Kowalczyk, D., Baran, J., Webster, A. D. B. ve M., Z. (2001). Intracellular cytokine production by Th1 Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinaemia of infancy and selective IgA deficiency. *Clinical & Experimental Immunology*, 127 (3), 507-512.

- 39-) Cambronero, R., Sewell, W. A., North, M. E., Webster, A. D. ve Farrant, J. (2000). Up-regulation of il-12 in monocytes: A fundamental defect in common variable immunodeficiency. *Journal of Immunology*, 164 (1), 488-494.
- 40-) Warnatz, K. ve Schlesier, M. (2008). Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*, 74, 261-271.
- 41-) Bukowska-Strakova, K., Kowalczyk, D., Baran, J., Siedlar, M., Kobylarz, K. ve Zembala, M. (2009). The B-cell compartment in the peripheral blood of children with different types of primary humoral immunodeficiency. *Pediatr Research*, 66 (1), 28-34.
- 42-) Tezcan, I., Berkel, A. I., Ersoy, F. ve Sanal, Ö. (1996). Saglikli Türk çocuklari ve eriskinlerde turbidometrik yöntemle bakilan serum immunoglobulin düzeyleri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 39, 649-656.
- 43-) Linderberg, R. E. ve Arroyave, C. (1986). Levels of IgE in serum fom normal children and allergic children as measured by enzyme immunoassay. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 78, 614.
- 44-) Comans-Bitter, W. M., Groot, R., van den Beemd, R., Herman, J., Groeneveld, K., Hooijkaas, H. ve diğ erleri. (1997). Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood: Reference values for lymphocyte subpopulations. *Journal of Pediatrics*, 130 (3), 389-393.
- 45-) Huck, K., Feyen, O., Ghosh, S., Beltz, K., Bellert, S. ve Niehues, T. (2009). Memory B-cells in healthy and antibody-deficient children. *Clin Immunol*, 131 (1), 50-59.
- 46-) van Gent, R., van Tilburg, C. M., Nibbelke, E. E., Otto, S. A., Gaiser, J. F., Janssens-Korpela, P. L. ve diğ erleri. (2009). Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B-cell compartments. *Clin Immunol*, 133 (1), 95-107.
- 47-) Agondi, R. C., Barros, M. T., Rizzo, L. V., Kalil, J. ve Giavina-Bianchi, P. (2010). Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy*, 65 (4), 510-515.

- 48-) Papadopoulou, A., Mermiri, D., Taousani, S., Triga, M., Nicolaidou, P. ve Priftis, K. N. (2005). Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16 (6), 495-500.
- 49-) Fineman, S. M., Rosen, F. S. ve Geha, R. S. (1979). Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels, and food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 64 (3), 216-222.
- 50-) Soothill, J. F. (1968). Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypogammaglobulinemia: A possible manifestation of heterozigosity. *Lancet*, 1 (7550), 1001-1003.
- 51-) Kowalczyk, D., Macura-Biegun, A. ve Zembala, M. (2006). The expression of CD40 on monocytes of children with primary humoral immunodeficiencies. *Pediatric Research*, 59 (6), 816-819.
- 52-) Goldacker, S., Draeger, R., Warnatz, K., Huzly, D., Salzer, U., Thiel, J. ve diğeri. (2007). Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology*, 124 294-303.
- 53-) Piqueras, B., Lavenu-Bombled, C., Galicier, L., Bergeron-van der Cruyssen, F., Mouthon, L., Chevret, S. ve diğeri. (2003). Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *Journal of Clinical Immunology*, 23 (5), 385-400.
- 54-) Kuyucu, S. (2010). Epidemiyoloji. B.E. Şekerel (Ed.). *Çocukluk Çağı Astımı* (s.21-41). Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık.

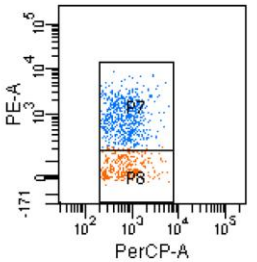
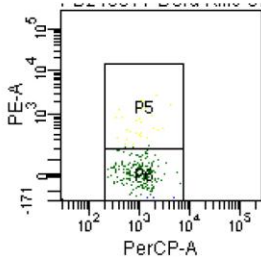
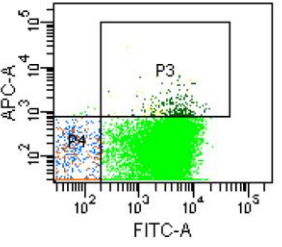
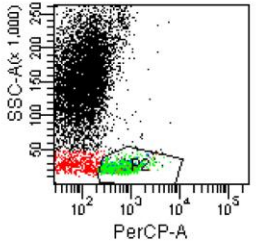
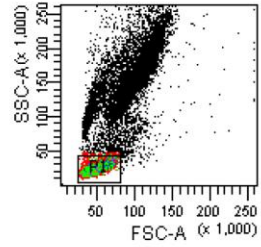
8 EK Akım Sitometri

FACSDiva Version 6.1.2



Tube: CD19/CD27/IgD/IgM

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	601,160	###	100.0
P1	101,139	16.8	16.8
P2	32,213	31.9	5.4
P3	400	1.2	0.1
P5	84	21.0	0.0
P6	317	79.2	0.1
P4	7,592	23.6	1.3
P7	3,434	45.2	0.6
P8	4,206	55.4	0.7



Tube: CD19/CD27/IgD/IgM

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	300,615	###	100.0
P1	119,591	39.8	39.8
P2	21,158	17.7	7.0
P3	249	1.2	0.1
P5	29	11.6	0.0
P6	217	87.1	0.1
P4	976	4.6	0.3
P7	640	65.6	0.2
P8	341	34.9	0.1

FACSDiva Version 6.1.2

