

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SEMPTOMLARI OLAN ÇOCUKLARDA  
BAZI İMMÜN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

**Mohanad Nazar Abdulfattah AL-BERAM**

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇANKIRI  
2023**

**Her hakkı saklıdır**

## TEZ ONAYI

Mohanad Nazar Abdulfattah AL-BERAM tarafından hazırlanan “**Primer İmmün Yetmezlik Semptomları Olan Çocuklarda Bazı İmmün Faktörlerin Belirlenmesi**” adlı tez çalışması **27/04/2023** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** : Dr. Öğr. Üyesi Songül ŞAHİN

### Jüri Üyeleri :

**Başkan** : Dr. Öğr. Üyesi Songül ŞAHİN  
Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı  
Çankırı Karatekin Üniversitesi

**Üye** : Doç. Dr. Başak KARASU  
Klinik Bilimler Periodontoloji Anabilim Dalı  
Çankırı Karatekin Üniversitesi

**Üye** : Dr. Öğr. Üyesi Hacer EBERLİKÖSE  
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı  
Ankara Medipol Üniversitesi

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Prof. Dr. Hamit ALYAR**

**Enstitü Müdürü**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SEMPTOMLARI OLAN ÇOCUKLARDA BAZI İMMÜN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**” konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (27/04/2023).

**Mohanad Nazar Abdulfattah AL-BERAM**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SEMPTOMLARI OLAN ÇOCUKLARDA BAZI İMMÜN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ İ

Mohanad Nazar Abdulfattah AL-BERAM

Çankırı Karatekin Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Songül ŞAHİN

5 yaşın altındaki bazı çocuklarda tekrarlayan yaralanma vakaları söz konusu olup, vücudun çeşitli bölgelerinde mide enfeksiyonları, bağırsaklar, bademcik iltihabı, tekrarlayan ishal ve hatta zatürre ve üroloji vakaları şeklinde ortaya çıkabilir. Bu yaralanmaların nedenleri çevresel ve genetik arasında değişiklik göstermektedir. Çalışma, tekrarlayan enfeksiyon veya diğer enfeksiyon vakaları olan ve geç iyileşen ve tedaviye yanıt veren 5 yaşın altındaki çocuklarda bazı immün faktörlerin düzeylerini belirlemeyi amaçlamıştır. Sonuçlar, çalışma altındaki çocuklarda hem IgG, IgM ve C4'te hem de lenfosit sayımında belirgin bir düşüş gösterdi (sırasıyla 627.26 mg/dL, 63.13 mg/dL, 20.27 mg/dL,  $1.95 \cdot 10^9$  hücre/L ) IgM'de 0.05 düzeyinde anlamlı farklılıklarla beraber, yaşın etkisi gerek IgM ve C4 düzeyinde ve gerekse beyaz kan hücrelerinin ve granül hücrelerin sayımında gösterilmiş olup, Birinci yaş grubunda (1A-3Y) oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Her iki yaş grubundaki hem IgG hem de lenfosit sayısı düzeyleri, çalışılan Abu immün faktörlerin düzeyleri ile birleşirken ve immün faktörlerin düzeyleri, kadın ve erkeklerde birbirine yakın oranlar göstermiştir. Çalışma altındaki çocukların %33'ünde tekrarlayan idrar yolu iltihabı vakaları, %28'inde tekrarlayan gastroenterit vakaları ve %23'ünde akciğer hasarı söz konusu olmuş, çocukların %16'sında tonsilit görülmüş ve bu tür vakalarda incelenen bağışıklık faktörlerinin oranları birbirine yakın olmuştur. İmmün yetmezlik, araştırılan çocuklarda bağışıklık hücrelerinin işleyişi ve doğal bağışıklık üzerinde bu hücrelerin miktarından ziyade kanıtlanabilir bir etkiye sahip olmuştur. Yaş ilerledikçe IgG ve IgM konsantrasyonlarının doğrudan arttığı keşfedilmiştir. B lenfosit sayısındaki düşüş, belirli immün yetmezliklerin kalıcılığını ve kronik akciğer hastalıklarının oluşumunu tahmin etmemizi sağlamıştır. IgA düzeylerinin yenidoğan döneminde son derece düşük olduğu ve yaşla birlikte arttığı keşfedilmiştir. Kandaki IgM düzeyi yenidoğan döneminde en düşük iken. IgG, IgM ve C4 immünoglobulinlerinin oranı birinci yaş grubunda (1-3 yaş) ikinci yaş grubuna (3,5-5 yaş) göre daha yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni anne bağışıklığının sonucu olarak birinci yaş grubundaki çocuğun bağışıklığının ikinci yaş grubundaki çocuğa göre daha yüksek olması olabilir. Anne sağlığının birinci yaş grubundaki (1 Ay - 3 Yaş) yeni doğan çocukların bağışıklığında önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiş. Yaşla birlikte serum IgM konsantrasyonundaki bilinen artışa rağmen, yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılanların yaşlarında anlamlı bir fark görülmemiştir. IgM, hem birincil hem de ikincil

başışıklık tepkileri sırasında üretilen ilk antikor olduğundan ve enfeksiyon tedavisini takiben hızla azaldığından, bu bulgu anlamlıdır. IgG oranının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüş olması, cinsiyetin IgG üretimini incelenen diğer immünolojik bileşenlerden daha fazla etkilediğini göstermektedir. Kadınların immüoglobulin düzeyleri erkeklerden daha yüksek bulunmuştur.

**2023, 89 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:**

Çocuklar, Primer immün yetmezlik, İmmün sistem, İmmün yetmezlik, İmmüoglobulinler, Neonatal dönem



## ABSTRACT

Master of Science Thesis

### DETERMINATION OF SOME IMMUNE FACTORS IN CHILDREN WITH CONGENITAL IMMUNE DEFICIENCY SYMPTOMS

Mohanad Nazar Abdulfattah AL-BERAM

Çankırı Karatekin University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biology

Advisor: Asst. Prof. Dr. Songül ŞAHİN

Some children under the age of 5 have recurrent cases of injury and various areas of the body may appear in the form of stomach infections, intestines, tonsillitis, recurrent diarrhea, and even cases of pneumonia and urology. The causes of these injuries vary between environmental and genetic, The study aimed to determine the levels of some immune factors in children under the age of 5 who have recurrent cases of infections or other injuries and of late recovery and response to treatment. The results then showed a clear decrease in both the IgG, IgM, and C4 and the enumeration of lymphocytes in the children under study at the rate of (627.26 mg/dL, 63.13 mg/dL, 20.27 mg/dL,  $1.95 \cdot 10^9$  cell/L ) respectively. With significant differences of IgM at the level of 0.05, the effect of age was shown at the level of both IgM, C4, and census of both white blood cells and granule cells as their rates appeared at a higher level in The first age group (1M-3Y), While levels of both IgG and lymphocyte counts in both age groups have converged with the levels of these studied immune factors and levels of immune factors have shown convergent rates in females and males. Children under study had 33% recurrent cases of urinary sewage inflammation, 28% recurrent cases of gastroenteritis, and 23% lung injury, 16% of children appeared with tonsillitis with a convergence of the rates of immune factors studied in such cases. Immunodeficiency had a demonstrable effect on the functioning of immune cells and natural immunity in children under research, rather than the amount of those cells. It was discovered that IgG and IgM concentrations grew directly with increasing age. A decline in the number of B lymphocytes allowed us to forecast the persistence of particular immunodeficiency and the formation of chronic lung illnesses. It was discovered that IgA levels are extremely low throughout the neonatal period and grow with age. While the level of IgM in the blood was lowest during the newborn period. The proportion of IgG, IgM, and C4 immunoglobulins appeared to be greater in the first age group (1-3 years) than in the second age group (3.5-5) The reason may be that the immunity of the child in the first age group is higher than that of the child in the second age group as a result of maternal immunity. It was shown that the health of the mother plays a significant effect in the immunity of newborn children of the first age groups (1M-3Y). Despite the known increase in serum IgM concentration with age, a study found no significant difference in the ages of those who participated in the study.

Because IgM is the first antibody produced during both primary and secondary immune responses, and because it rapidly decreases following infection treatment. However the rate of IgG appeared to be greater in females than in males, indicating that sex influences IgG production more than the other examined immunological components. It was found that the immunoglobulin levels of females are higher than those of males.

**2023, 89 pages**

**Keywords:** Children, Primary immunodeficiency, Immune system, Immunodeficiencies, Immunoglobulins, Neonatal period



## **ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR**

Tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Songül ŞAHİN'e sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

**Mohanad Nazar Abdulfattah AL-BERAM**

**Çankırı, Nisan 2023**



## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER DİZİNİ .....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Tezin Amacı.....	3
1.2 Tezin Önemi .....	3
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
2.1 İmmünoloji .....	4
2.1.1 İmmünoloji ve immünopatolojiye giriş.....	4
2.1.2 Bağışıklık sistemi ontogenezi .....	5
2.2 İnsan Vücudundaki Bağışıklık Sisteminin Süreci.....	5
2.2.1 Bağışıklık sistemi .....	6
2.3 Yenidoğan Döneminde Adaptif Bağışıklık Sistemi Mekanizmaları.....	9
2.4 Emzirme.....	10
2.5 Ağırlıklı Olarak Antikorların İmmün Yetmezlikleri .....	12
2.6 Bağışıklık Düzensizliği Hastalıkları .....	12
2.7 Fagosit Sayısı Veya İşlevindeki Konjenital Kusurlar .....	13
2.8 Birincil İmmün Yetmezlikler (PID) .....	15
2.9 B hücreleri .....	16
2.10 İmmünoğlobulinler .....	17
2.11 IgG.....	19
2.12 Bebek Yaşamı Boyunca İmmünoğlobulin G Dinamikleri.....	20
2.13 IgM .....	21
2.14 Tamamlayıcı C4 .....	22

2.15 Tamalayıcı C4 Eksikliğinin Enfeksiyonları ve Otoimmün Hastalıkları Birbirine Bağlaması.....	24
2.16 Kan Hücreleri.....	24
2.17 Beyaz Kan Hücreleri.....	25
2.18 Çocuklarda en Sık Görülen Bağışıklık Sistemi İle İlgili Hastalıklar .....	26
2.18.1 Kronik tonsillit .....	26
2.18.2 Tekrarlayan tonsillitte genetiğin rolü .....	27
2.18.3 Çocuklarda pnömoni .....	27
2.19 Gastroenterit .....	28
2.20 Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	29
2.21 Klinik Belirtiler ve Semptomlar .....	30
2.22 Çocuklar İçin Selektif Igm İmmün Yetmezliği .....	30
2.23 X'e Bağlı Hiper-IgM Sendromu .....	31
2.24 Kombine T ve B Hücre İmmün Yetmezliği .....	34
3. MATERYAL VE METOT .....	36
3.1 Materyal .....	36
3.2 Örnek Toplama .....	37
3.3 Laboratuvar Yöntemleri .....	37
3.4 İstatistiksel Analiz .....	45
4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	46
4.1 Çalışılan İmmünolojik Faktörler ve Yüzdeleri .....	46
4.2 Hastaların Yaşları.....	50
4.3 Yaşın Çalışılan Bağışıklık Faktörleri Üzerindeki Etkisi .....	53
4.4 Çalışılan İmmünolojik Faktörlerin Cinsiyete Göre Oranları.....	54
4.5 Komorbiditeler ve Tekrarlayan Hastalıklar .....	58
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	62
KAYNAKLAR .....	63
EKLER.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

## SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
$\mu\text{L}$	Mikrolitre
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
dl	Desilitre
h	Saat
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimolar



## KISALTMALAR DİZİNİ

ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
c.b.c	Tam kan sayımı
CVID	Ortak değişken immün yetmezlik
DC	Dentritik hücreler
EDTA	Etilen-diamin-tetra-asetik asit
Gb	Granulibacter bethesdensis
HIV/AIDS	Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
Ig	İmmünoglobulin
IRF	interferon düzenleyici faktör
NK	Doğal öldürücü
PAMPs	Patojenle ilişkili moleküler modeller
PIDs	Birincil immün yetmezlik bozuklukları
PRR	Model tanıma reseptörleri
RBC	Kırmızı kan hücreleri
S.D	Standart sapma
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
Sig	Anlam
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TLRs	Toll benzeri reseptör
UTI	İdrar yolu enfeksiyonu
WBC	Beyaz kan hücreleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi.....	7
Şekil 2.2 Antikor yapısı .....	18
Şekil 2.3 Tamamlayıcı C4 aktivasyon parçalanmasının şematik gösterimi.....	23
Şekil 2.4 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile gözlenen kan hücreleri, RBC (solda) lökosit (sağda) ve trombosit (ortada).....	25
Şekil 3.1 (IgG) kit tek radyal immünodifüzyon .....	38
Şekil 3.2 (IgM) kit tek radyal immünodifüzyon .....	40
Şekil 3.3 (C4) kit tek radyal immünodifüzyon.....	42
Şekil 3.4 Makinesi CBC.....	45
Şekil 4.1 Çalışılan örneklerin yüzdesi.....	46



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Laboratuvar ekipmanları .....	36
Çizelge 3.2 Laboratuvar aletleri .....	36
Çizelge 3.3 Laboratuvar kitleri .....	37
Çizelge 4.1 Çalışılan örneklerin yüzdesi .....	46
Çizelge 4.2 Enfekte çocuklar ve kontrol örnekleri için çalışılan bağışıklık faktörlerinin oranları .....	47
Çizelge 4.3 Çalışılan immünolojik faktörlerin istatistiksel analizi .....	48
Çizelge 4.4 Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı .....	51
Çizelge 4.5 Yaşla birlikte immünolojik faktörlerin istatistiksel analizi .....	53
Çizelge 4.6 Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri .....	55
Çizelge 4.7 Çalışılan immünolojik faktörlerin cinsiyete göre istatistiksel analizi .....	57
Çizelge 4.8 Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar .....	59

## 1. GİRİŞ

Hamilelikten üç hafta sonra bağışıklık sistemi gelişmeye başlar ve bu süreç doğum ve çocukluk boyunca devam eder (Simon *et al.* 2015). Fetüs, gelişimi boyunca eksojen ve maternal antijenler dahil olmak üzere çeşitli antijenlere maruz kalır. Prenatal maruz kalma, plasenta bariyeri yoluyla veya fetüsün amniyotik sıvıyı tüketmesiyle olabilir (Mold *et al.* 2008). Maternal Ig-antijen komplekslerinin transplasental transferinin fetal immün hücreleri hazırlayabileceğine dikkat etmek önemlidir (Malek *et al.* 1997). Gerçekte, fetüs bir immünolojik tepki oluşturma yeteneğine sahiptir. Çalışmalar, hastalıklarda veya aşılarda bulunanlar gibi ekzojen antijenlere tepki gösterebileceğini göstermiştir (Marchant *et al.* 2003, Rastogi *et al.* 2007). Yenidoğan bağışıklık sisteminin, doğumda birincil olarak tolerojenik bir yanıtta, bebeği doğumdan sonra yeni mikrop bakımından zengin ortama karşı korumak için uygun bir anti-mikrobiyal yanıtta geçmesi gerekecektir (Apostol *et al.* 2020). Yenidoğan adaptif bağışıklık sistemleri, doğumda henüz tam olarak gelişmedikleri için hafıza geliştirmelidir. Yenidoğan bağışıklık hücreleri, yetişkin bağışıklık hücrelerinden fenotip ve işlev bakımından farklılık göstermektedir (Mold *et al.* 2019). Yenidoğanın lenfositleri, farklılaşma sırasında Th2 yanıtı için bir tercih sergiler (Gibbons *et al.* 2014), Bu, özellikle erken doğmuş yenidoğanlarda, yenidoğanların farklı hastalıklara karşı duyarlılığını arttırmakadır (Basha *et al.* 2014, Kollmann and Marchant 2017). Zamanında doğmuş yeni doğanlar, hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkilerini mükemmel bir şekilde indükleme yeteneğine sahiptir (Hornef and Torow 2020), ancak bunu hem nitelik hem de nicelik olarak yetişkinlerden farklı bir şekilde yapmaktadırlar (Pott *et al.* 2012). Emzirilen bebekler, erken immünolojik yanıtlarını, kolonizasyonlarını ve olgunlaşmalarını etkileyen çeşitli anne faktörlerine maruz kalırlar (Laouar 2020). Örneğin, yenidoğan Treg hücrelerine ek olarak anne sütünde bulunan IgA, bağırsak mukozası düzeyinde T-yardımcı lenfosit gelişiminin inhibisyonuna katkıda bulunur (Koch *et al.* 2004). Sütten kesime kadar devam eden bu süreç, yenidoğan bağırsak mukozasının konakçı/mikrobiyota etkileşimlerini destekleyen pro-tolerojenik bir ortam oluşturmalarını sağlar. Araştırmaların çoğu, doğum sonrası bağışıklık hücresi gelişiminin güvenilir bir göstergesi gibi görünen kordon kanını kullanmıştır (Olin *et al.* 2018). Ek olarak, anne sütündeki mikrobiyom, bebeğin bağışıklık

sistemini harekete geçirebilecek çok sayıda mikrobiyal antijen içermektedir. Bunun yanında anne sütü, bebeğin sindirim mukusunu patojenlerden korur çünkü bakteri kolonizasyonuna karşı çok az direnci vardır (Gopalakrishna *et al.* 2019). Hem normal hem de erken doğmuş bebeklerin özel bağışıklık sistemleri olduğu bilinmektedir. Çocuklar büyüdükçe doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemleri değişir. Rahim içinden dış ortama geçişi kolaylaştırmak için tasarlandığından, sağlıklı bebeklerde insan bağışıklık sisteminin birçok bileşeni farklıdır (Dowling and Levy 2014). Yenidoğan döneminde çok sayıda birincil immün yetmezlik bozukluğu (PID) ortaya çıkar, ancak yenidoğanlarda PID'leri tanımlamak ve tedavi etmek zor olabilir. Karmaşıklık çoğunlukla yenidoğan bağışıklık sisteminin immünolojik eksiklikleri gizleyen ilkelliğinden ve/veya klinik verileri ve laboratuvar test sonuçlarını analiz etmenin zorluğundan kaynaklanır. PID'lerin erken tespiti, en iyi tedavi ve istenmeyen enfeksiyonlar ve ardından gelen doku hasarı oluşmadan önce daha iyi sonuçlar için gereklidir (Stiehm *et al.* 2005). Prematüre bebeklerde bağışıklık eksiklikleri olgunlaşmamışlık düzeyleri ile orantılıdır. Buna ek olarak, erken doğmuş bebekler hassas cilt, hafif ila şiddetli hipogamaglobulinemi, azalmış lenfosit sayıları, plazma tamamlayıcıları ve antimikrobiyal peptid düzeyleri sergiler (Walkovich and Connelly 2014). Premature ve/veya zamanında doğan yenidoğanlar bu anormalliklerin bir sonucu olarak enfeksiyonlara daha yatkın olabilir (Sharma *et al.* 2012). Bu nedenle, ailede PID öyküsü olmadıkça, PID'li prematüre yenidoğan ile basitçe prematüre bebek arasında ayırım yapmak zor olabilir. Doğal öldürücü (NK) hücreler, tamamlayıcı sistem ve makrofajlar ve granülositler (çoğunlukla nötrofiller) dahil antijen sunan hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler, yenidoğan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ana bileşenleridir (Dowling and Levy 2014). Bununla birlikte, çoğu yenidoğan, bozulmamış doğal bağışıklıkları, çeşitli adaptif immünolojik savunma sistemleri ve maternal olarak bulaşan immünoglobülininden (IgG) gelen pasif bağışıklık sayesinde bu dönemi zarar görmeden atlatabilmektedir (Ozdemir 2021).

## 1.1 Tezin Amacı

Primer immün yetmezliği olan çocuklarda belirli immün faktörlerin (IgG, IgM, C4) düzeyinin ve kan hücrelerinin sayısının belirlenmesi.

## 1.2 Tezin Önemi

Genel olarak, (beş yaşıñ altındaki) çocuklar, sık, bakteriyel, viral ve hatta mantar enfeksiyonlarından muzdarip olmakla beraber, birden fazla enfeksiyon, tedavi üzerinde kontrol eksikliği nedeniyle ölüme yol açabilir. Aslında, bu çocukların acı çekmesi, genellikle, enfeksiyonun nüksetmesine yol açan bir bağışıklık eksikliği olmuştur. Bu araştırmanın önemi, çocuklarda konjenital immün yetmezlikten kaynaklanabilecek hastalıkların ana nedeninin araştırılmasında ve bu nedenle asıl nedenin immün yetmezlik olup olmadığının belirlenmesinde, çocuklarda bu ciddi hastalıkları tartışmak için bir çözüm bulabilmemizde yatmaktadır.

## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

### 2.1 İmmünoloji

#### 2.1.1 İmmünoloji ve immünopatolojiye giriş

"Bağışıklık sistemi" terimi, cildi, burun kanallarını, bağırsak yollarını ve diğer organları virüsler, kanserli hücreler, zehirler ve mikroplar (bakteri, mantar ve parazitler gibi organizmalar) dahil olmak üzere yabancı antijenlere karşı savunmak için çalışan bir grup hücre, madde ve mekanizmayı ifade etmektedir. Bağışıklık sistemi, insanları enfeksiyondan koruyan yapısal ve kimyasal engellerin ötesinde, doğuştan gelen bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık olmak üzere iki "savunma hattına" sahip olarak kavramsallaştırılabilir (Marshall *et al.* 2018). Bağışıklık sistemi, çeşitli mikrobiyal hücrelerin yanı sıra hem zehirli hem de alerjik kimyasalları temizleyebilen çeşitli güçlü efektör mekanizmalar kullanır (Chaplin 2010). Hemen hemen tüm canlıların bir çeşit bağışıklık sistemi vardır. Virüs enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayan enzimler, bakterilerin sahip olduğu temel bağışıklık sistemini oluşturur. Diğer temel bağışıklık sistemleri tarih öncesi bitki ve hayvanlarda gelişmiş olup, bunların modern yavrularında halen mevcuttur. Tamamlayıcı sistem, defensin antimikrobiyal peptidler ve fagositoz bu süreçlerden bazılarıdır. İnsanlar gibi çeneli omurgalılar, hastalıkları tanımlamak için daha etkili bir şekilde uyum sağlama kapasitesi de dahil olmak üzere çok daha karmaşık savunma mekanizmalarına sahiptir. Adaptif (veya kazanılmış) bağışıklık, vücudun gelecekte aynı patojene tepkisini iyileştiren bir immünolojik hafıza geliştirir. Aşılamanın temeli bu kazanılmış bağışıklık sürecidir (Pulendran *et al.* 2020). Kanser, enflamatuvar hastalıklar ve otoimmün hastalıkların tümü, bağışıklık sistemi işlev bozukluğundan kaynaklanabilir. İmmün yetmezlik, tekrarlayan ve potansiyel olarak ölümcül enfeksiyonlara yol açan normalden düşük bir bağışıklık sistemi aktivitesi ile karakterize edilir. İnsanlarda immün yetmezlik, ciddi kombine immün yetmezlik gibi kalıtsal bozukluklar, HIV/AIDS gibi edinilmiş hastalıklar ve hatta immünsüpresif ilaçların kullanımı ile ortaya çıkabilir. Sağlıklı dokulara yabancı organizmaların saldırıya uğraması aktif bir bağışıklık sistemi, otoimmün hastalığa neden olur. Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, tip 1 diyabet ve sistemik lupus eritematozus yaygın otoimmün hastalıklara

örnektir. Bağışıklık sisteminin tüm yönleri immünolojide incelenir (Pulendran *et al.* 2020, Ramos *et al.* 2015).

### **2.1.2 Bağışıklık sistemi ontogenezi**

Gebelikten itibaren, bağışıklık sistemi, yenidoğan aşamasını ve yaşamın ilk birkaç yılını içeren sürekli bir gelişimden geçer. Hem hızlı hem de gecikmiş gelişme, devam eden bu süreçte kişiye zarar verebilir (Ygberg *et al.* 2012). Enfeksiyonu önlemek, erken doğuma neden olabilecek enflamatuar ve zararlı bağışıklık reaksiyonlarından kaçınmak ve korunan intrauterin ortamdan çıkıp yabancı antijenlerle dolu dünyaya girerken dengeyi korumak için gelişmekte olan fetüs ve yenidoğan tarafından bir dizi karmaşık immünolojik talep karşılanmalıdır (Rechav *et al.* 2015). Bir zamanlar rahim içi ortamın tamamen steril olduğuna inancı hakimdi. Son araştırmalar, plasenta dokusunda, göbek kordonu kanında ve mekonyumda bulunan son derece düşük mikrobiyal biyokütleyi tanımlayarak bu fikre meydan okumaktadır. Aynı zamanda, metodolojik zorluklar, çelişkili sonuçlar ve immünolojik bilginin durumu, bu verilerin nasıl yorumlanacağına dair soruları gündeme getirmeye devam etmektedir (Ganal-Vonarburg 2020). Ancak bağışıklık sistemi, daha çeşitli bakterilere maruz kaldığı için doğumdan sonra daha çok çalışmaya ihtiyaç duyar. Yenidoğanın bulaşıcı patojenlere duyarlılığı, bağışıklık sisteminin yetersiz immünolojik hafızası ve devam eden gelişimi ile artar (Ygberg *et al.* 2012). Adaptif tepki halen gelişmekte olduğundan ve yaşamın ilk on yılına kadar tam olarak gelişmediğinden, doğuştan gelen bağışıklık bu nedenle yaşamın ilk yıllarında önemli bir rol oynamaktadır.

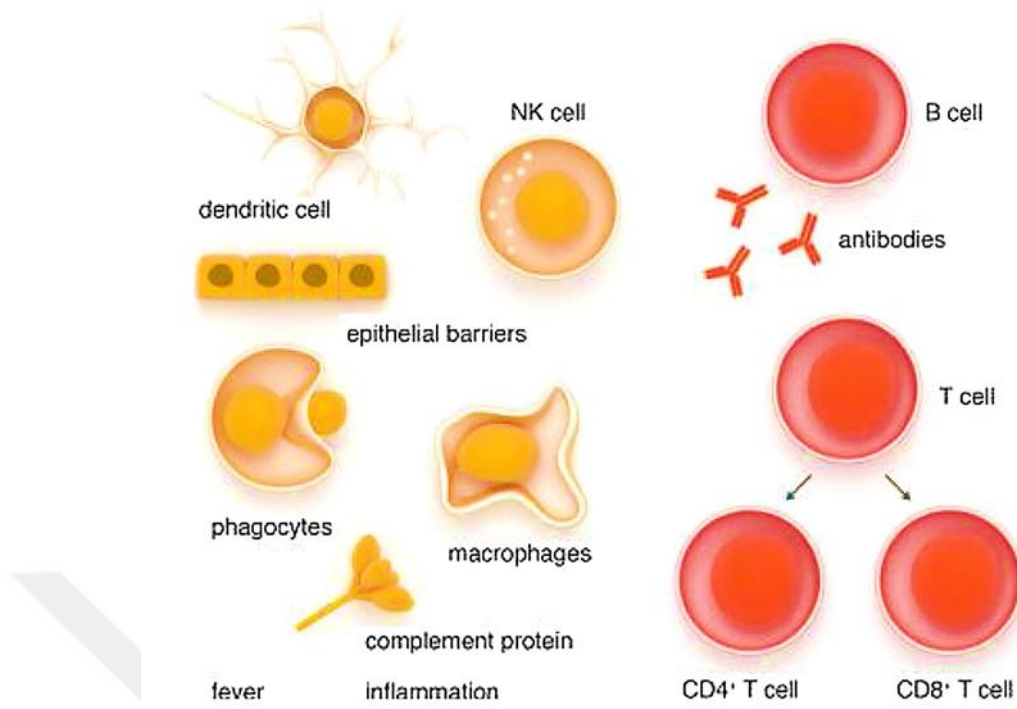
## **2.2 İnsan Vücudundaki Bağışıklık Sisteminin Süreci**

Hastalıklara karşı savunma yapan bağışıklık sisteminin organları vücutta bulunur. Hem patogenezi hem de sağlığı korumak için gereklidir. Ek olarak, vücudu patojenlere, bakterilere ve hücre mutasyonlarına (neoplazma) karşı korur. Vücutta dolaşmak için kan arterlerinden geçebilen beyaz kan hücreleri, bağışıklık sisteminin ana bileşenidir. Vücut, hücreleri ve sıvıları kan ve lenfatik damarlar arasında dolaştırır ve istilacı mikroorganizmalara karşı göz kulak olmak için lenfatik sistemi harekete geçirir ve lenf,

lenfatik damarlar yoluyla taşınır. Her lenf düğümü, antijenlerle karşılaşılabilir özel boşluklara sahiptir. Bağışıklık hücreleri ve yabancı maddeler lenfatik damarlara girerek lenf düğümlerine ulaşır. Yabancı maddeler ve bağışıklık hücreleri lenf düğümlerine girer. Kan dolaşımındayken vücudun her yerindeki dokulara iletilirler. Lenfatik sisteme yavaşça yeniden girmeden önce her yerde yabancı antijenleri arayarak döngüyü yeniden başlatırlar. Lenf düğümlerinde ve dalağın bölmelerinde, bağışıklık hücreleri toplanır, çalışmaya başlar ve antijenlerle savaşmak için hizmet eder (Chowdhury *et al.* 2020).

### **2.2.1 Bağışıklık sistemi**

Bağışıklık sisteminin geleneksel sınıflandırmaları, (Şekil 2.1)'de gösterildiği gibi doğuştan gelen ve adaptiftir. Bir reaksiyon geliştirmek günler süren, ancak spesifik olan ve immünolojik bir hafıza oluşturan adaptif bağışıklığın aksine, doğuştan gelen bağışıklığın yanıtı hızlı, geneldir ve değildir. Bu işlevsel fikirlere rağmen, aralarındaki birincil ayrım, patojenleri tanımak için kullanılan reseptör tipidir. Genomda kodlanan ve temel mikroorganizma yapıları için geniş bir özgüllüğe sahip olan patern tanıma reseptörleri (PRR), doğal immün tanıma araçlarıdır. Aksine, adaptif immün tanıma, germ geni segmentlerinin somatik olarak yeniden birleştirilmesiyle üretilen antijen reseptörleri tarafından gerçekleştirilir. Bu süreç, ultra-spesifik antijen tanıma yeteneğine sahip çok çeşitli bir repertuarın üretilmesiyle sonuçlanır (Netea *et al.* 2011).



**Şekil 2.1** Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi (Chowdhury *et al.* 2020)

### 2.2.1.1 Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi

Verimli ve karmaşık bir bağışıklık sistemi her zaman en iyi sonuçları veren unsurları tutma kapasitesine bağlı olmuştur. (Yatim and Lakkis 2015) Doğuştan gelen bağışıklık, doğanın milyonlarca yıllık gelişim boyunca temel olarak seçtiği şeyle eşleşir ve bunun son derece önemli olduğunu çok açık hale getirir. Başlıca rolleri, adaptif bağışıklığın tetiklenmesi ve eğitiminin yanı sıra, mikropların erken saptanması ve tanımlanmasının yanı sıra inflamasyonun başlatılması ve kontrol edilmesini (Newton and Dixit 2012) ve buna ek olarak homeostatik bir tepkinin sürdürülmesini içermektedir (Suhir and Etzioni 2009). Başka bir deyişle, enzimatik ve fiziksel engellerin ötesinde (Quintin *et al.* 2014) doğuştan gelen bağışıklık, vücudun enfeksiyonlara karşı ilk koruma hattı olarak hizmet eder. Patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) olarak bilinen çeşitli proteinler aracılığıyla, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri, mikropların belirli moleküler modellerini (patojenle ilişkili moleküler modeller veya PAMP'ler) tanıyabilir. Monositler, makrofajlar, epitel hücreleri, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi doğal bağışıklık sistemi hücrelerinde ekspres edilen Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), viral RNA ve proteinler

gibi PAMP'leri tanımlayan transmembran PRR'lerdir. (Takeuchi and Akira 2010) Tek sarmallı RNA virüsleri durumunda TLR7 ve TLR8 gibi Patern Tanıma Reseptörleri (PRR), RIG-I-benzeri (RLR'ler) ve NLR, tümü epitelyal hücreler ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin yerel hücreleri tarafından eksprese edilir. Alveolar makrofajlar gibi, viral enfeksiyonlar sırasında konakçı hücrelere girdikten sonra virüsleri tanırlar (Fung and Liu 2019). Tip-I ve Tip-III antiviral interferonların yanı sıra çeşitli kemokinler, ligand bağlanmasına tepki olarak PRR'ler tarafından adaptör proteinlerin alınmasının bir sonucu olarak üretilir. Bu transkripsiyon faktörleri, interferon düzenleyici faktör (IRF), NF-B ve AP-1'i içermektedir (Hur 2019). Daha doğal yanıt hücreleri [polimorfonükleer lökositler, monositler, NK hücreleri ve dendritik hücreler (DC)] bu kemokinler tarafından çekilir ve bu doğal yanıt hücreleri ayrıca MIG, IP-10 ve MCP-1 gibi lenfositleri çekebilen kemokinler üretmekle beraber, DC'ler tarafından sunulan viral antijenleri tanıyacaktır (Chen and Subbarao 2007). Bu hücreler, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak bilinen küçük bir PRR seti aracılığıyla patojenlerin ultra-korunmuş yapılarını tanır. (Mogensen 2009) Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin sıkı bir şekilde düzenlenen homeostazı sürdürmesi çok önemlidir. (Mills *et al.* 2018) Hiperinflamatuvar hastalıklar, bu etkileşimlere herhangi bir müdahaleden kaynaklanabilir. Hücre ile ilişkili PRR fagositoza bağlı PRR (dektin-1 gibi) olarak sınıflandırılabilir. ( Moretti and Blander 2014).

### **2.2.1.2 Adaptif bağışıklık yanıtı**

Belirli antijen reseptörlerinin T ve B hücreleri tarafından kullanılması, iki aşamada bir bağışıklık yanıtını tetiklemesi - antijen sunumu ve efektör yanıtı - adaptif bağışıklığın birincil özelliğidir. İlki, özelleşmiş T ve B hücrelerinin tespit etmesi için antijenin sunulmasını gerektirmekte olup, bu aşama genellikle özel lenfoid doku ortamında gerçekleşir. (Malissen *et al.* 2014) Aktive edilmiş B hücreleri (plazma hücreleri) tarafından antikörlerin kana ve dokulara salınması veya aktive edilmiş T hücrelerinin hedeflenen etki alanına translokasyonu efektör yanıtı oluşturur (Kallies and Malissen 2013). Koruyucu tepki, T hücresine bağımlıdır, CD4'ü destekleyen B hücreleri, belirli nötralize edici antikörler ve enfekte olmuş hücreleri yok edebilen sitotoksik CD8 hücreleri üretmeye odaklanmıştır (Li *et al.* 2020). Aksine, viral replikasyonu ve enfekte

hücrelerin yıkımını durduramayan disfonksiyonel bir yanıt, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi sistemik etkilere ve şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi klinik belirtilere sahip olabilen bir sitokin fırtınasıyla sonuçlanabilecek ağırlaştırılmış bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir (Clay *et al.* 2012).

### 2.3 Yenidoğan Döneminde Adaptif Bağışıklık Sistemi Mekanizmaları

Yeni doğmuş bir bebeğin bağışıklık sistemi, hala gelişmekte olduğu için birkaç yönden benzersizdir. Yenidoğan adaptif yanıtı ile karşılaştırıldığında, yenidoğan doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, yetişkinlerden daha az etkili olmasına rağmen, doğumda daha "tam" görünmektedir. Dolaşımdaki CD4 + CD8 + T hücrelerinin keşfi, naif fenotipin (CD45RA+ CCR7+) üstünlüğü ve enfeksiyona veya aşılama karşı azalan hümmoral bağışıklık yanıtı, adaptif bağışıklık yanıtının bu halen gelişen aşamasının birkaç örneğidir (Moraes-Pinto *et al.* 2021, Kollmann *et al.* 2020).

Bu bağlamda, doğumdan hemen sonra dolaşımdaki polimorfonükleer hücrelerde meydana gelen dramatik artışı değerlendirmek çok önemlidir. Anne sütü, özellikle kolostrum ve transplasental bağışıklığa aracılık eden maternal antikorlar ile immünoglobülinlerin ve hücrelerin transferi ile bağışıklığı sağlar (Victoria *et al.* 2016).

Bu üç adaptif süreç, anne sütü durumunda polimorfonükleer artışların birkaç aya çıkması durumunda iki ila üç gün süren bir geçiş döneminde yenidoğan ve genç bebeğin dış ortamda hayatta kalmasına yardımcı olacaktır. Bu üç değişkenden ikisi olan kolostrum/anne sütü ve antikor aracılı transplasental bağışıklık, birincil olarak doğumda en az gelişmiş olan maternal adaptif bağışıklık sisteminin bileşenlerinden oluşur. Serum polimorfonükleer zirvesinin önemi fazla araştırılmamış olsa da, antikor aracılı transplasental bağışıklık ile birlikte anne sütü ve kolostrumdan oluşan diğer iki parametre önemli ölçüde daha fazla dikkat çekmiştir (Moraes-Pinto *et al.* 2021).

## 2.4 Emzirme

Anne sütü, bebeğin ihtiyaçlarına göre şekillendirilebilen esnek yapısıyla rakipsiz bir besin olmakla beraber, tüketimi, uygun büyüme ve gelişmenin yanı sıra çocuk sağlığının kısa ve uzun vadeli iyileştirilmesiyle bağlantılıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün Brezilya'da uygulanan mevcut emzirme tavsiyesi, yaşamın ilk altı ayında sadece anne sütü ve sonraki iki yıl veya daha uzun süre diğer gıdalarla desteklenmiş emzirme içindir. Emzirme, bebekleri solunum ve mide-bağırsak hastalıklarından korur ve obezite, iltihaplı bağırsak hastalığı ve astım gibi daha düşük iltihaplı hastalık riski ile bağlantılıdır (Victora *et al.* 2016). Fetal ve laktasyonel aşamalar, yenidoğan bağışıklık sisteminin oluşumuyla sonuçlanan etkileşimleri düzenlemek için çok önemlidir. (Le Doare *et al.* 2018) Bu etkileşim intrauterin evre boyunca maternal antikörlerin transferi ve fetüsün cildi ve gastrointestinal sistemi ile temas eden amniyotik sıvı yoluyla gerçekleşir (Kollmann *et al.* 2017). Fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal faktörler, gelişmekte olan bebeğin bağışıklık sistemi ile ilk kez doğumdan hemen sonra etkileşime girer. Her zaman vajinal doğum yapmaları, hemen ten tene temas etmeleri ve yaşamın ilk bir saati içinde emzirmeye başlamaları için teşvik edilmelidir. Erken sepsis riskinin azalması, koruyucu bir mikrobiyomun oluşması ve emzirmenin sıklığı ve süresinin artması, bebek için bu tedavinin olumlu sonuçlarından bazılarıdır (Rechavi *et al.* 2015). Anne sütü, bağışıklık sisteminin büyümesi ve gelişmesi üzerinde etkisi olan çeşitli bileşenler içermektedir (Le Doare *et al.* 2018). Anne sütü her türlü immünoglobülini içermekte olup, en önemlisi IgA'dır. Meme bezi serum IgA'yı ve salgısal IgA'yı (IgAs) proteolitik bölünme yoluyla dönüştürür ve daha sonra bunu insan sütüne taşır (Brandtzaeg 2010). Anne sütündeki tüm immünoglobulinlerin yüzde seksen ila doksanı IgA'dır, ancak, IgA'ların yalnızca yaklaşık yüzde onu bağırsak tarafından emilir ve bebeğin kan dolaşımına karışır. Etkisi çoğunlukla gastrointestinal sistemin mukozasında gerçekleşir (Moraes-Pinto *et al.* 2021) Anne sütü IgA, bağırsak mukozasına patojen bağlanmasını önleyerek, toksinleri nötralize ederek ve vücudun doğal pasif bağışıklık tepkisini artırarak GI yolunu korur. Anne sütü, bebekleri gastrointestinal sistemdeki rotavirüs, E. coli, poliovirüs ve retrovirüs enfeksiyonlarından korumaya yardımcı olduğu bilinen IgA'ları içermektedir. Aşılansız hamile kadınların menenjit, grip ve pnömokok gibi enfeksiyonlara yakalanma olasılığı daha düşük olmakla

beraber, emzirilen yenidoğanlarda da bu bakteriler için daha yüksek spesifik IgA konsantrasyonları vardır (Schlaudecker *et al.* 2013).

Henüz hiçbir araştırma, SARS-CoV-2'nin enfekte annelerden anne sütü yoluyla çoğalabileceğini ve yayılabileceğini göstermemiştir (Lackey *et al.* 2020). Bu yeni koronavirüsün anne sütünden geçip geçmeyeceği halen bilinmemektedir. SARS-CoV-2'ye karşı nötralize edici ve immünoglobulin A (IgA) antikorlarının insan sütünde bulunduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiş olup, araştırmalar, emzirmenin yenidoğanı COVID-19'dan koruyabileceğini göstermektedir. Buna göre, Dünya Sağlık Örgütü ve Brezilya Sağlık Bakanlığı, COVID-19'lu kadınlarda emzirmenin teşvik edilmesini ve sürdürülmesini, aynı zamanda annenin klinik durumunu ve temas ilişkisi önlemlerin alınmasını (el temizliği ve yüz maskesi kullanımı) tavsiye etmektedir (Lebaro *et al.* 2020). Emziren annenin bebeğine verdiği ilk süte kolostrum denir. Yaşamın ilk birkaç gününde küçük miktarlarda üretilmekte olup, proteinler ve immünoglobulinler (özellikle IgA'lar) ve bağırsaklar için trofik faktörler (TGF- gibi) açısından zengindir. Bebeğe pasif anne bağışıklığı transferinin devam etmesi bu farklı yapıya dayanır. Süt, günler boyunca bir dizi kimyasal ve fiziksel dönüşüme uğrayarak, farklı özelliklere sahip olgun süte dönüşür. Bu tür değişiklikler genetik ve çevre tarafından etkilense de, mikrobiyom ve hamilelik sırasında yediği gıdalar gibi faktörler nedeniyle anneden anneye de farklılık göstermektedir (Macpherson *et al.* 2017).

Üm dünyada alerji bozukluklarında artış görülmüştür (Greer *et al.* 2019). Muhtemelen modern yaşam standartlarının bir sonucu olarak insanların diyetlerindeki ve diğer beslenme alışkanlıklarındaki gelişmeler nedeniyle, bir çocuğu gıda alerjisi geliştirmekten korumak, emzirmenin birçok faydasından biri olabilir (Baker *et al.* 2020). Anne sütü, ürettikleri mikroplar ve metabolitler yoluyla hem lokal hem de sistemik olarak yenidoğanın bağışıklık sistemini uyaran çeşitli ve aktif bir mikrobiyotaya sahiptir. Bu besinler arasında en dikkat çeken retinoik asit ve kısa zincirli yağ asitleridir. Ek olarak, anne mikrobiyomunun bebeğin bağışıklık sisteminin gelişimini, yani antikorların (IgAs, IgM ve IgG) gelişimini etkilediği gösterilmiştir (Le Doare *et al.* 2018). Anne sütü, emzirilen bebeklerin sindirim sistemlerinde yararlı bakterilerin büyümesini ve kolonizasyonunu teşvik ederek prebiyotik bir role sahip olan insan sütü oligosakkaritleri

(HMO) adı verilen karmaşık karbonhidratlar içermekte olup, kompozisyonları annenin kan grubuna göre değişiklik gösterir. HMO'nun karmaşıklığı ve çeşitliliği nedeniyle anne sütündekine benzer bir yapı ile sentezlenmesi mümkün değildir (Bode 2012).

## 2.5 Ağırlıklı Olarak Antikorların İmmün Yetmezlikleri

Bu kategori tüm PID'lerin kabaca yarısını oluştururken, en yaygın olanıdır. Bu bozuklukların çoğu, özellikle kapsüllü patojenlere karşı enfeksiyöz bir savunmasızlık ile karakterize edilir. Ek olarak, enflamatuar barsak hastalığı, sistemik granülomatöz hastalık veya otoimmün dahil bulaşıcı olmayan sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu durum, agamaglobulinemi (B hücrelerinin yokluğu ve pan-hipogamaglobulinemi) gibi daha karmaşık durumları kapsamaktadır (Fujioka *et al.* 2011). İmmün yetmezlik (ortak değişken) (IgG eksikliğinin olduğu CVID ve aşılarla yanıt olmamasıyla ilişkili başka bir immünoglobulin izotipi) (Abbott and Gelfand 2015), hiper-IgM bozuklukları (normal veya yüksek IgM ile IgG ve IgA kusurunun olduğu durum) (Lougaris *et al.* 2018), fakat aynı zamanda IgA kusurları ve antikorlardaki belirli üretim kusurları gibi daha basit ve daha yaygın kusurlardır (Smith 2018).

## 2.6 Bağışıklık Düzensizliği Hastalıkları

Bu PID'ler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde sorunlara neden olan kusurların doğru bir yansımasıdır. Bu durum, aşağıdakilere neden olan kalıtsal kusurları içermektedir:

- VEO-IBD ve ailesel hemofagositik lenfositosis (fHLH) ile sonuçlanan IL10 yolu kusurları dahil olmak üzere hiperenflamasyon; eğer sitotoksikite eksiklikleri, uygun şekilde tanınmaz ve tedavi edilmezse çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanan bir sitokin fırtınasına yol açar (Al-Samkari and Berliner 2018).

- APECED sendromuna (Otoimmün Poliendokrinopati Kandidiyazis Ektodermal Distrofi) neden olan AIRE gen mutasyonlarının neden olduğu merkezi tolerans kaybı. Hastalar sıklıkla kronik mukokutanöz kandidiyazis, adrenal yetmezlik ve

hipoparatiroidizm (ürtiker, otoimmün hepatit, tiroidit, anemi, trombositopeni ve enteropati ve diğerleri) tipik üçlüsüne ek olarak farklı organ ve sistemlerin çoklu otoimmün belirtilerini yaşarlar (Ferre *et al.* 2016).

- Periferik tolerans kaybı, hastalarda egzama, poliotoimmünite ve lenfoproliferasyon dahil olmak üzere çeşitli immünolojik düzensizlik semptomlarına yol açabilir. Apoptozdaki anormalliklerden kaynaklanabilirler (otoimmün lenfoproliferatif sendrom, ALPS) (Fleisher and Oliveira 2012).

ve Treg (immün düzensizlik, poliendokrinopati ve X'e bağlı (FOXP) mutasyonlar ile karakterize edilen IPEX sendromu). (Verbsky and Chatila 2013).

Bununla birlikte, son zamanlarda FOXP3 geninde mutasyon olmayan IPEX benzeri fenotiplere sahip birçok insan bulunmuştur. Bu durum, periferik toleransı tehlikeye atan, otoimmüniteye ve viral duyarlılığa neden olan ek genlerin tanımlanmasına yol açmıştır (CD25, CTLA4 ve LRBA genlerindeki kusurlar veya STAT3'ten işlev kazanma). (Haapaniemi *et al.* 2015)

- Epstein-Barr virüsü (EBV) duyarlılığı, hastaların ciddi EBV enfeksiyonuna karşı belirli bir duyarlılığa sahip olma gibi ortak bir özelliği olduğu çok çeşitli bozukluklar topluluğudur (Alkhairy *et al.* 2015).

## **2.7 Fagosit Sayısı Veya İşlevindeki Konjenital Kusurlar**

Bu hastalık grubu, granülosit arızasını paylaşan koşulları içermektedir. Bu bozukluğa sahip hastalar tipik olarak, öncelikle *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu cilt, yumuşak dokular ve derin apselerde ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonlar yaşarlar. İzole kantitatif eksikliklerin çoğu (konjenital nötropeniler), promyelosit-myelosit fazında granülosit farklılaşmasının matüratif bir blokajını içermekle beraber, bireyler enfeksiyonlara ek olarak enfeksiyonlar, akut miyeloid lösemi ve miyelodisplazi için daha yüksek risk altındadır. Konjenital nötropeni sıklıkla çeşitli

ekstra hematopoietik semptomlarla birlikte ortaya çıkar veya bir sendromun parçası olarak ortaya çıkar ve altta yatan genetik anormalliğin tahmin edilmesini sağlar. Diğer semptomların yanı sıra periodontitis ve iyileşme eksikliklerini de içerecek şekilde enfeksiyon duyarlılığını artıran çeşitli fonksiyonel kusurlar vardır (Sreeramulu *et al.* 2015).

En kapsamlı şekilde araştırılan PID'lerden biri, bir süperoksit iyonu, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve diğer reaktif oksijen türlerinin öncüsünü üreterek, NADPH'den moleküler oksijene bir elektron transfer etmekten sorumlu olan nikotinamid kompleksi adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazın değişmesinin neden olduğu oksidatif bir patlama kusuru ile karakterize edilen Kronik Granüloematöz Hastalıktır (CGD). 250.000 canlı doğumda 1'i etkileyen nadir bir durum olup NADPH oksidaz enziminin herhangi bir kısmındaki mutasyonlardan kaynaklanabilir. (Gennery 2017) Vakaların yaklaşık %70'i, gp91 phox'u kodlayan CYBB genindeki mutasyonların neden olduğu X'e bağlı hastalıktan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın otozomal resesif varyantları, p22phox, p47phox ve p67phox'taki mutasyonlarla ortaya çıkar (Holland 2013). Nadir vakalarda P40phox ve Rac2 eksiklikleri de bildirilmiştir (van de Geer *et al.* 2018). CYBB gen mutasyonuna sahip hastalar, esas olarak oksidatif kapasiteye sahip olmamakla beraber, otozomal resesif hastalığı ve bir miktar rezidüel oksidatif fonksiyonu olan hastalardan daha kötü bir prognoza sahiptir. Enflamatuvar yan etkilere (özellikle gastrointestinal sistem) rağmen, klinik tablonun ciddiyeti oksidatif fonksiyon bozukluğunun derecesi ile doğrudan ilişkilidir (Rieber *et al.* 2012). Bakteri ve mantarların neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlar, KGH hastalarının ana semptomlarıdır. Bu enfeksiyonlar sıklıkla invaziv olup, yaşamı tehdit eder. En yaygın enfeksiyöz semptom, öncelikle Staphylococcus aureus, Nocardia türleri, Burkholderia türleri, Serratia türleri, mikobakteriler, özellikle Aspergillus türleri tarafından getirilen pnömonidir. Diğer bir sık görülen semptom, tipik olarak Staphylococcus aureus'un neden olduğu cilt enfeksiyonlarıdır (Holland 2013). Lenfadenit ve lenf düğümü apseleri tipik olarak servikal bölgede bulunur ve nadiren Burkholderia türleri, Staphylococcus aureus ve Granulibacter bethesdensis tarafından bulaşır (Gb) (Song *et al.* 2011). Hastaların yaklaşık üçte birinde Staphylococcus aureus ve Burkholderia spp. ile ilişkili hepatik apseler bulunur. Bu apseler tipik olarak yoğun, kalın, bölmeli, kazeözdür ve sıklıkla yalancı kapsüller içermektedir. Daha seyrek görülen

septisemi tipik olarak *Salmonella* spp. ve diğerk Gram negatif bakterilerdir. Çok nadir görülen bir durum olan merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına sıklıkla mantarlar ve nadiren de *Salmonella* neden olur (Straughan *et al.* 2018).

## 2.8 Birincil İmmün Yetmezlikler (PID)

PID'ler, insanları bakteri, virüs, mantar ve protozoa enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale getiren nadir bozukluklar olarak sınıflandırılır. Bu enfeksiyonlar zamanında ve etkili bir şekilde tedavi edilmezse, ölümcül olabilen kronik durumlara dönüşebilirler. PID'ler ayrıca kanser ve iltihaplanma, otoimmün ve alerjiler gibi immünolojik bozukluklar geliştirme riskini artırabilir (Tangye *et al.* 2020).

PID'ler dünya çapında kabaca 10.000 kişiden 1'ini etkilemekte olup (Bousfiha *et al.* 2020), bu rakam "gözden kaçan" teşhisler nedeniyle muhtemelen hafife alınmaktadır. Hastalık prevalansı ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık göstermekte olup, bazı ülkelerde ortalamanın üzerindedir. Örneğin, Fransa'da her 100.000 kişi için 4.4 vaka olduğu tahmin edilmektedir. PID sunumlarındaki çeşitlilik nedeniyle, bazı türler yıllarca tanımlanmadan geçmektedir. Semptomlar hastalığın türüne göre değişiklik gösterse de potansiyel bir birincil immün yetmezliğe işaret edebilen ortak göstergeler söz konusu olup, bunlar; enfeksiyona yatkınlık, kronik hastalık ve bazen deri, kalp veya kemik gibi belirli organlarla ilgili sorunlardır (Meyts *et al.* 2021). Altta yatan soruna bakılmadan sadece sistemler tedavi edilirse hastanın sağlığı bozulabilir. Bu nedenle, özellikle sağlık profesyonelleri arasında bilgi ve farkındalığı artırmak çok önemlidir. Nöromiyelit, enflamatuvar barsak hastalığı, şiddetli gıda alerjileri, erken başlangıçlı oto-immün hastalığı veya B hücreli lenfoma hastaları da PID'den etkilenebileceğinden, tüm tıbbi uzmanlık alanlarındaki doktorların PID'den haberdar olmaları çok önemlidir (Meyts *et al.* 2021). PID'lerin teşhisi, sağlık profesyonelleri arasında en güçlüsü aile öyküsü olan uyarı göstergelerinin farkındalığının artması sonucunda ilerlemiştir. Ek olarak, immünoloji dışındaki tıbbi disiplinlerde PID taraması da dahil olmak üzere yeni tanı protokolleri oluşturulmuştur (de Vries 2012). PID'nin en yaygın alt kümesi, başta hümorale immünolojik eksiklikler olmak üzere, bu uyarı sinyallerinin odak noktasıdır. İmmünolog olmayanların PID'yi teşhis etmesine yardımcı olmak için, PID'nin artan fenotipi ışığında

uyarı göstergelerinin güncellenmesi gerekmektedir. En şiddetli PID türlerinden biri olan Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik (SCID) için yenidoğan taramasının yaygınlaşması sonucunda hastalığın manzarası son zamanlarda değişmiştir. Bu durum, erken keşif (ve dolayısıyla erken tedavi) sağlamakta olup, enfeksiyon yükünü azaltmaktadır (King 2018).

Yenidoğan taramasının kullanımı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kapsamlı bir şekilde son on yılda artmıştır. DSÖ Temel İn Vitro Teşhis Model Listesi artık son işbirlikçi paydaş savunuculuk çabalarının bir sonucu olarak PID teşhis tahlillerini içermektedir (Meyts *et al.* 2021). Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yöntemlerine gelince, örneğin T tam haploidentik naklinde nakil sonrası siklofosamid kullanılması, PID tedavisinde de dikkate değer ilerlemeler kaydedilmiştir. (Neven *et al.* 2019) Bu durum, maliyetli T-hücresi tüketme yöntemlerine olan ihtiyacı ortadan kaldırmakla beraber, başarılı gen terapisi ve subkutan ve intravenöz immünoglobulinlerin (IVIG) (SCIG) infüzyonunu kullanan en etkili tedavi yöntemleridir. Eşzamanlı hastalıklara ve yan etkilere sahip olabilecek geleneksel ilaçlara bir alternatif olarak, biyolojik terapinin kullanımı, çok sayıda PID tipinin yönetiminde yardımcı olmaktadır. Hastaların uzun vadeli bakımı ve yaşam kaliteleri bu gelişmelerden faydalanmalıdır. Çoğu hasta, genel olarak konuşursak, bağışıklık sistemi aktivitelerinde zayıfken enflamasyonu kontrol etmek için bağışıklık bastırmaya ihtiyaç duyma ikilemi sunsa da, bu karmaşık durumların tedavisi halen zordur (Booth *et al.*, 2019).

## 2.9 B hücreleri

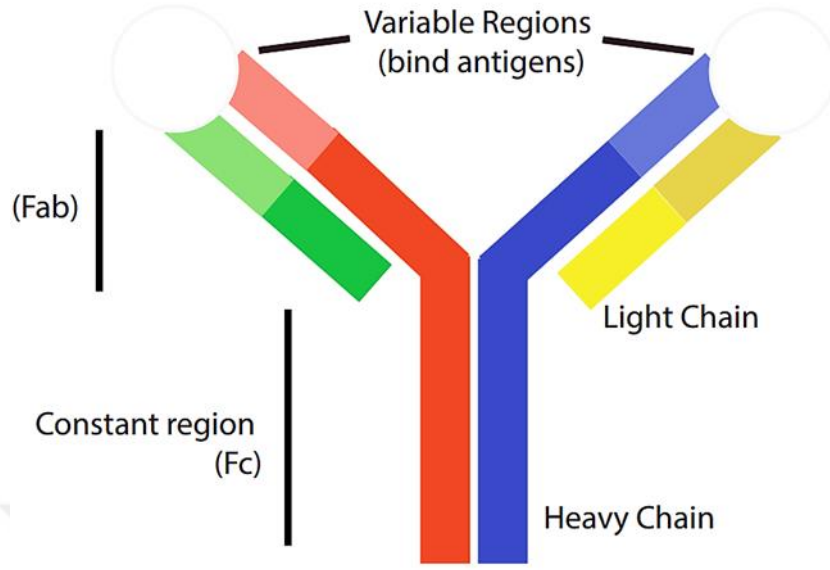
Bağışıklık sisteminin antijeni hatırlamasına ve gelecekte daha hızlı tepki vermesine yardımcı olmak için, aktive edilmiş B hücreleri, ilk maruziyetten sonra vücutta yıllarca kalan çözünmüş antikorlar veya antikorlar üreten hafıza hücrelerine veya antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. Birçok çalışma, çeşitli yaş gruplarındaki sağlıklı çocuklar ve yeni doğanlar için serumlardaki immünoglobulin konsantrasyonlarını (IgG, IgM ve IgA) ölçmüş ve rapor etmiştir. Genetik ve çevresel değişkenler nedeniyle farklı ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir (Nassar *et al.* 2019). Çocuklarda immünoglobulin konsantrasyonunu bilmek çok önemlidir, zira doktorlara birincil immün yetmezliği, bazı otoimmün hastalıkları, HIV sendromlarını ve diğer izole klinik

anormallikleri teşhis etmek için ihtiyaç duydukları bilgileri vermektedir (Nassar *et al.* 2019).

Tüm birincil immün yetmezlik hastalıklarının %50'sinden fazlası için, antikor eksikliği en yaygın gruptur (PID). Çocukluk, şiddetli antikor eksikliği hastalığının ilk ortaya çıktığı zaman olup, daha iyi bir prognoz için erken teşhis ve tedaviyi çok önemli hale getirmektedir. (Bonilla *et al.* 2015) IgG, IgA, IgM ve IgG alt sınıfı kan immünoglobulin konsantrasyonları, immünolojik işlevi değerlendirmek ve PID'yi belirlemek için kullanılır. Yaşa özgü immünoglobulin değerleri, keşfedilen yeni bir PID kategorizasyonu nedeniyle önemlidir (Nassar *et al.* 2019).

## 2.10 İmmünoglobulinler

İki özdeş hafif zincir (LC'ler) ve iki özdeş ağır zincir (HC'ler), insan immünoglobülinleri (HC'ler) olarak bilinen Y şeklindeki proteinleri oluşturmaktadır. Bir LC ve bir HC, doğal sistemlerde bozulmamış immünoglobülin oluşturmak için başka bir özdeş heterodimer ile birleşir. Şekilde görüldüğü gibi, heterodimerin HC ve LC'si disülfid bağları (Şekil 2.2) ile bağlanmıştır. Disülfid köprüleri de heterotetramerin iki HC'sini birbirine bağlar. İşlevsel olarak ilişkili olarak, bir sabit alan (CL) ve bir değişken alan olmak üzere iki tür insan LC var olmakla beraber, her iki LC sınıfında da (VL) mevcuttur. Aksine, beş insan antikor HC izotipinin (IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM) her biri adaptif bağışıklık sisteminde ayrı bir rol oynar. IgAs, IgD'ler ve IgG'lerde üç sabit (C) ve bir değişken (V) alan vardır. IgM'ler ve IgE'lerin dört sabit alanı ve bir değişken alanı vardır. Dimerlerin ve pentamerlerin üretimi, sırasıyla IgA ve IgM izotoplarında bulunan ekstra J-zinciriyle mümkün olur. Kalan izotipler monomeriktir (bir monomer burada bir çift HC-LC olarak tanımlanmaktadır) (Chiu *et al.* 2019).



**Şekil 2.2** Antikor yapısı (Nicholson 2016)

Primer ve sekonder immün yetmezliklerin belirlenmesi için en önemli tarama testleri serum immünoglobulin düzeyleridir. Buna ek olarak, otoimmün hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli klinik bozuklukların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptirler (Bayram *et al.* 2019, Bonilla *et al.* 2015).

Yaş için immünoglobulinler (IgG, IgA ve IgM) ve IgG alt sınıf konsantrasyonlarının (IgGSc) referans aralığı bölgeye, kaynak popülasyona, kullanılan yöntem ve döneme bağlıdır. Aynı etnik grupta ve aynı bölgede uygun tanı için bu sayıların güncellenmesi gerekmektedir. Bağışıklık sisteminin büyümesini ve/veya işleyişini etkileyen 350'den fazla bozukluğa birlikte birincil bağışıklık yetersizlikleri denir. Kalıtsal gen kusurları ve enfeksiyonlara, otoimmün durumlara ve kansere karşı artan bir savunmasızlık ile ayırt edilmekle beraber, hangi bağışıklık sistemi bileşenini etkilediklerine bağlı olarak dokuz ayrı gruba ayrılırlar (Bousfiha *et al.* 2018). Şiddetli, kalıcı, fırsatçı veya tekrarlayan enfeksiyonlar, pediatrik klinik uygulamada kan immünoglobulin düzeylerini kontrol etmenin en yaygın nedenidir. İmmünoglobulin izotiplerini anlamak, karmaşık humoral bağışıklık tepkilerini anlamak için yararlıdır. Antikor eksikliği olan majör immün yetmezlikler en yaygın olanlarıdır. Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği'ne göre antikor

eksikliklerinin oranı, tüm birincil immün yetmezliklerin kabaca %60'ını oluşturmaktadır (Grimbacher *et al.* 2015, Bayram *et al.* 2019) .

## 2.11 IgG

IgG'nin, normal insan serumundaki tüm immüoglobülinlerin yaklaşık %70'ini oluşturması onu baskın antikör sınıfı yapmaktadır. IgG bir monomer olup, damar içi ve damar dışı, aralarında eşit olarak bölünmüştür. Sekonder immün reaksiyonlarda en yaygın antikör IgG olmakla beraber, insanlar dört alt kategoriye ayrılır. C1q, çok sayıda bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeyinde bulunan Fc $\gamma$  reseptörleri (Fc R), maternal IgG'yi fetüse aktaran neonatal Fc reseptörü (FCGRT, FcRn) ve bakteriyel Fc reseptörleri protein A ve protein G, IgG Fc'yi bağlayan efektör moleküllerden bazılarıdır. C1q ve IgG CH2 alanı arasında doğrudan temas oluşur. Birden fazla IgG bir antijenik yüzeye bağlandığında ve toplu olarak bağlandığında, iki veya daha fazla C1q kafası aynı anda birleşebilir ve bu durum da tamamlayıcı kaskadın daha güçlü bağlanmasına ve aktivasyonuna neden olur. Monomerik IgG'ye bağlanma zayıftır. IgG1 ve IgG3, komplemanı iyi aktive edebilirken, IgG2 ve IgG4 bunu hiç yapamaz. İnsan Fc R, üç sınıfa ayrılmıştır: Fc RI (CD64), üç C benzeri hücre dışı alana sahip yüksek afiniteli bir IgG Fc reseptörü olmakla beraber, Fc RII (CD32) ve Fc RIII (CD16), iki C benzeri alana sahip düşük afiniteli reseptörlerdir (Lefranc *et al.* 2020). Nötrofiller üzerindeki Fc RI, Fc RII ve belki de Fc RIII, aktif oksijen türlerinin üretimine neden olabilirken, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreleri üzerindeki Fc RI, Fc RII ve Fc RIII, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisteyi (ADCC) ve fagositozu kolaylaştırır. Spesifik Fc R izoformuna ve hücre türüne bağlı olarak, hücre tepkileri aynı zamanda endositozu, geliştirilmiş antijen sunumunu ve antikör sentezinin modülasyonunu içermektedir. İnsan IgG4 ve insan IgG2, sırasıyla monomerik insan IgG1 ve IgG3 için yüksek bir afiniteye sahip olan Fc RI'ye (CD64) bağlanmaz. IgG1 ve IgG3, insan Fc RII (CD32) tarafından bağlanır. IgG4 bağlanmaz, ancak bazı reseptör tiplerinde allotipik bir determinant, IgG2 bağlanmasını düzenler. IgG'nin alt destek bölgesinde, Fc RI ve Fc RII, örtüşen ama farklı bölgeleri tanımlıyor gibi görünmektedir (Lefranc *et al.* 2020). CH2 ve CH3 Fc alanları arasındaki arayüzdeki bağlanma bölgeleri, *Staphylococcus aureus* protein A ile kompleks halinde veya streptokokal protein G ile kompleks halinde insan IgG1'in Fc'sinin kristal

yapıları tarafından açıklanmıştır. İnsan IgG1 Fc fragmanı-FcRIII kompleksinin iki CH2 alanı ve alt desteği, kompleksin kristal yapısına göre FcRIII'ün etkileşime girdiği yerdir (Sondermann *et al.* 2000).

## 2.12 Bebek Yaşamı Boyunca İmmünoglobulin G Dinamikleri

Bebekler, 6 aylık olana kadar kendi IgG'lerini oluşturamadıkları için, savunma tepkileri büyük ölçüde annenin antikorlarına bağlıdır. HIV'e (HEU) maruz kalmamış çocukların, yaşamın ilk iki yılında enfeksiyonlara sebep olabilecek anormal IgG düzeylerine sahip olduğuna dair kanıtlar söz konusudur (Baroncelli *et al.* 2020).

Fetüs, IgG'leri anneden karmaşık bir seçici plasental geçiş yöntemiyle alabilse de (tercihli taşıma IgG1 izotipi ve ardından IgG4, IgG3 ve IgG2 için gerçekleşir), immünoglobulin oluşumu ve olgunlaşma süreci intrauterin yaşam sırasında başlar. Sonuç olarak, yenidoğanlar, doğumda fonksiyonel olarak olgunlaşmamış bir bağışıklık sistemine sahip olup, erken koruma, başlangıçta maternal antikorların varlığına bağlıdır. Bebekler ancak yaşamlarının ilk birkaç ayından sonra kendi IgG'lerini oluşturmaya başlamakla beraber, geç ergenliğe kadar bağışıklık sistemlerini tam olarak geliştirmezler (Tobin and Aldrovandi 2013). IgG'nin anneden fetüse transferini içeren çift yönlü fetal-maternal immünolojik karşılıklı konuşma, enfeksiyonlar ve inflamatuvar durum gibi maternal patolojik durumlarda değiştirilebilir ve yavru için önemli sağlık etkileri olabilir (Marques *et al.* 2013). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalara göre, maternal HIV enfeksiyonu, fetüslerin immünolojik gelişimini şekillendiren immünomodülatör mekanizmalara müdahale ederek anne-fetus ilişkisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (Pfeifer and Bunders 2016).

C HIV'e maruz kalmış ancak enfekte olmayan (HEU) çocukların, CD4+ yardımcı T hücrelerindeki eksiklikler ve bağışıklık düzenleme işlevi (Ruck *et al.* 2016) ve zayıf aşı tepki oranları (Slogrove *et al.* 2016) gibi immünolojik anormallikler gösterdiği bulunmuştur. Özellikle HIV ile karşılaşan çocuklarda anneden transplasental IgG transferi yetersizdir. Hamilelik sağlıklı olduğunda, zamanında doğmuş yenidoğanlarda kordon kanı IgG konsantrasyonu sıklıkla annenin plazma düzeylerini aşmaktadır (Fouda

*et al.* 2018). Bununla birlikte, HIV enfeksiyonunda IgG çocuk-anne oranında (CMR) gözle görülür bir düşüş olmuştur. HIV'ye maruz kalmayan akranlarıyla karşılaştırıldığında, HEU bebeklerinin menejit, boğmaca, pnömokok ve tetanoza özgü antikor düzeyleri daha düşük olmuştur (Abu-Raya *et al.* 2016). Doğum öncesi aşılama kampanyalarına ilişkin bir HIV araştırması, plasental geçişin engellendiğini de kaydetmiştir (Baroncelli *et al.* 2020).

Azaltılmış transplasental geçiş iyi bir şekilde kanıtlanmış olmasına rağmen, sadece az sayıda araştırma toplam IgG ve IgG izotiplerinin HEU yenidoğanlarında müteakip olgunlaşmasını ve gelişimini incelemiştir. Bağışıklamalara etkili tepkilerin geliştirilmesi ve enfeksiyonlara karşı savunma, büyük ölçüde immünoglobulinlere bağlı olmakla beraber (Baroncelli *et al.* 2020), konsantrasyonlarının ölçülmesi hümoral bağışıklık sisteminin sağlığı hakkında yararlı bilgiler verebilir. IgG aralıkları, çeşitli coğrafi konumlardaki yetişkin popülasyonlarında iyi bir şekilde oluşturulmuştur. Ancak, rahim içi uyaranlar, genetik ve çevresel etkiler ve patojenlere maruz kalma dahil olmak üzere dinamik immünoglobulin gelişimi ve olgunlaşma süreci üzerindeki çoklu dış etkilerin olasılığı nedeniyle bebeklerde referans aralıkları halen bilinmemektedir (Bayram *et al.* 2019).

### **2.13 IgM**

İnsanlarda IgM, toplam serum immünoglobulinlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmakla beraber, ilk olarak intravasküler havuzda bulunur. Neredeyse yalnızca, J (birleştirme) zinciri olarak bilinen polipeptide bağlı beş monomer biriminden oluşan, pentamer adı verilen polimerik bir yapıda bulunur. İmmünolojik yanıtın erken dönemlerinde üretilen ana antikor IgM'dir. Pentamerik IgM, sterik engelleme nedeniyle küçük antijenlerle de-kovalenttir, ancak daha büyük antijenlerle yalnızca petavalandır. CH2 ve CH3 arasında bir disülfid köprüsü H-mu zincirlerini birbirine bağlamakla beraber, IgM polimerizasyonu, CH3 ile çeşitli monomerlerin kuyruk parçaları arasındaki disülfid köprülerini içermektedir. IG başına, yalnızca bir J zinciri vardır (Perkins *et al.* 1991).

Pentamerik IgM bunun %1,5'ini oluşturmakla beraber, Asn-Ile-Ser N-glikosilasyon bölgesi ve sekiz sistein, J zincirinin (16 kDa) ortak özellikleridir. Sisteinlerden ikisi, iki H-mu zincirinin sondan bir önceki sisteinine bağlı olup, sisteinlerden altısı, üç intradisülfid köprüsü oluşturmaktadır.

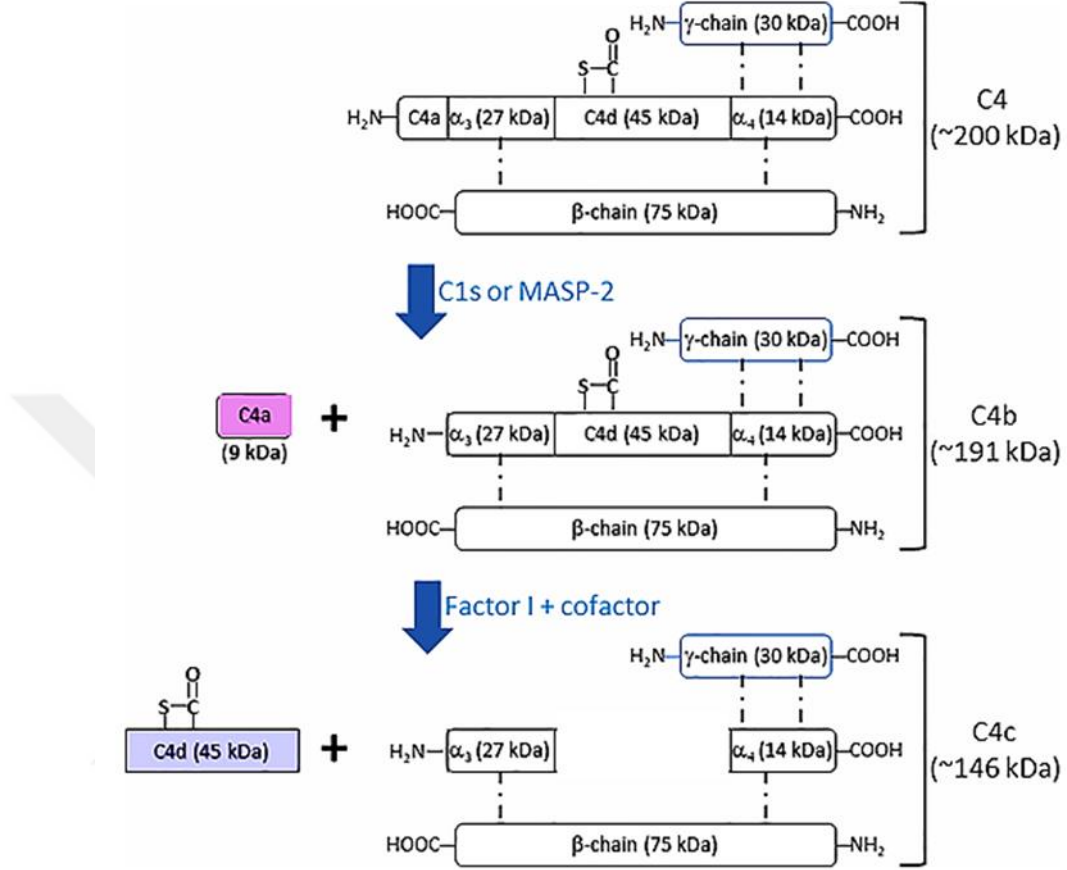
Bir düzlemsel pentamer (Fc<sub>5</sub>), beş "Fc" (veya her bir monomerin eşleştirilmiş CH<sub>3</sub> ve CH<sub>4</sub>'ü) tarafından oluşturulur (IMGT/3Dyapı-DB PDB 2rcj). Kompleks olmayan IgM, Fc<sub>5</sub>'ten dışarı çıkan 10 Fab kolu ile düzlemsel ve "yıldız" bir şekil sergilemektedir. Bu sonuç, elektron mikroskobu araştırmasıyla keşfedilmiştir. F(ab')<sub>2</sub>, bir antijenik yüzeye bağlandıktan sonra merkezi Fc<sub>5</sub> diskinin düzleminden çıkması, zımba" veya "yengeç benzeri" (veya "masa benzeri") bir konformasyonla sonuçlanır. IgM, bu ikinci konfigürasyonda geleneksel kompleman yolunun özellikle etkili bir aktivatörü olmakla beraber, IgM'nin CH<sub>3</sub> alanı, C1q ile doğrudan etkileşime girmektedir (Lefranc *et al.* 2020).

## 2.14 Tamamlayıcı C4

İnsan doğuştan gelen bağışıklığı, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı korunmak, yabancı patojenlerden kurtulmak ve doku homeostazını korumak için büyük ölçüde tamamlayıcı sisteme dayanmaktadır. Sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer doğal savunma kimyasallarının artan üretimi, tamamlayıcı sistem aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak, bir tür tamamlayıcı aktivasyon fragmanı olan anafilatoksin C3a ve C5a, antijenlerin foliküler dendritik hücreler ve B hücreleri tarafından tanınmasını önemli ölçüde artırmasının yanı sıra, antikorların ve reaktif T hücrelerinin üretimi ile sonuçlanan humoral adaptif bağışıklık tepkisini tetiklemektedir (Wang and Liu 2021).

Ek olarak, tamamlayıcı sistem, aksi durumda otoantijenlere karşı immünolojik bir reaksiyona neden olabilecek ve muhtemelen otoimmüniteye yol açabilecek hücre kalıntılarının ve çözünür immün komplekslerin çıkarılmasında bir efektör görevi görmektedir (Kallionpaa *et al.* 2014). Klasik ve lektin tamamlayıcı basamaklarının aktivasyonu, tamamlayıcı sistemin hayati bir parçası olan tamamlayıcı bileşen C4'e (Mw = 200 kDa) bağlıdır. Bir zincir (95 kDa), bir b-zinciri (75 kDa) ve bir g-zincirinden (30

kDa) oluşan ve disülfid bağları olan üç zincirli bir glikoproteindir (Şekil 2.3) (Wang and Liu 2021).



**Şekil 2.3** Tamamlayıcı C4 aktivasyon parçalanmasının şematik gösterimi (Wang and Liu 2021)

Tamamlayıcı C4 (200 kDa), sırasıyla klasik ve lektin tamamlayıcı yollardan serin proteazlar C1s veya MASP2 tarafından C4a (9 kDa) ve C4b (191 kDa) aktivasyon fragmanlarını oluşturmak için aktive edilir. Daha sonra faktör I, C4b'yi (191 kDa) etkisiz hale getirmek ve parçalamak için kofaktörlerle birlikte çalışır ve sonuç olarak iC4b ara ürünü ve tiyoester bağlı C4d (45 kDa) ve C4c (146 kDa) üretir (Wang and Liu 2021).

Tam veya kısmi tamamlayıcı C4 eksikliği, enfeksiyon ve otoimmün bozukluk riskini artırmaktadır. Çok sayıda araştırma, tamamlayıcı C4'ün mikrobiyal enfeksiyona karşı

savunma için çok önemli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, tam veya kısmi tamamlayıcı C4 eksikliğinin enfeksiyonlara yakalanma riskini artırdığı iyi bilinmektedir.

Ek olarak, tamamlayıcı C4 eksikliği, bir dizi otoimmün hastalığa neden olabilir (Yammani *et al.* 2014). Enfeksiyonlarda olduğu gibi, aktif SLE hastalığına azalmış serum tamamlayıcı aktivitesi ve C4 protein konsantrasyonları eşlik eder (Hovingh *et al.* 2017).

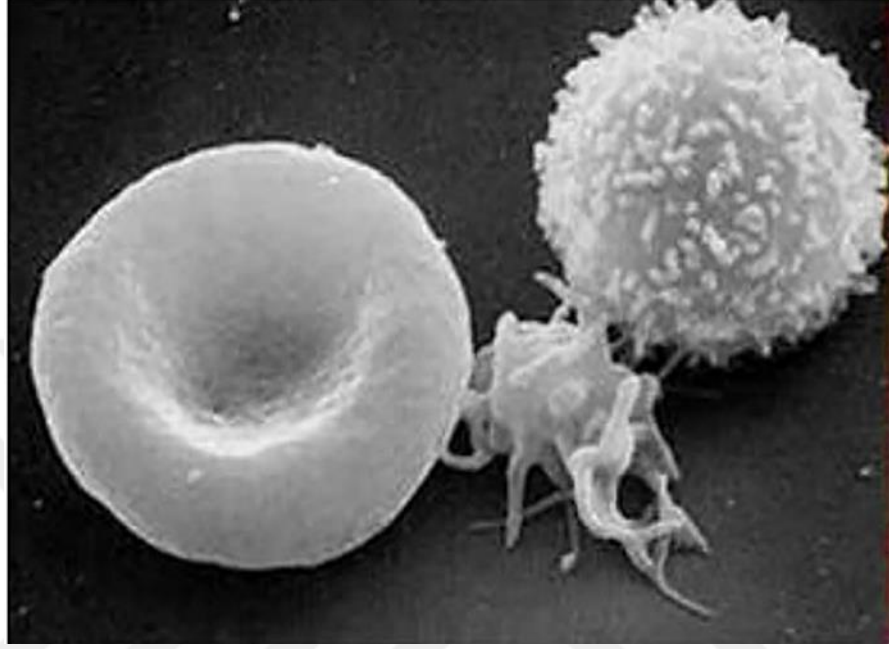
## **2.15 Tamamlayıcı C4 Eksikliğinin Enfeksiyonları ve Otoimmün Hastalıkları Birbirine Bağlaması**

Yakın tarihli bir çalışmada Yammani ve arkadaşları, tamamlayıcı C4 eksikliğinin, streptokok pnömonisinin neden olduğu anti-dsDNA IgA otoantikorlarının gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Serotip 19F ve öldürücü serotip 3 pnömokokların her ikisi de bir C4KO fare modelinde sistemik anti-dsDNA IgA üretimine neden olur, ancak ilginç bir şekilde, ikincisi dışı C4KO farelerinde daha belirgindir. Ek bir çalışma, TLR2/4 antagonisti OxPAPC'nin, tek başına pnömokokal polisakarit (PPS) aşılmasının neden olduğu anti-dsDNA IgA düzeylerindeki artışları tamamen engelleyebildiğini bulmuştur. Bir TLR2 agonisti olan Pam3CSK4, C4KO hayvanlarında anti-dsDNA IgA üretimini aynı oranda desteklemiş olması, tamamlayıcı C4'ün, S ile ilişkili çapraz reaktif antijenler ve TLR2 agonistleri tarafından indüklenen otoantikorların oluşumunun inhibe edilmesinde yer alabileceğini göstermektedir (Yammani *et al.* 2014) .

## **2.16 Kan Hücreleri**

Erişilebilirliği nedeniyle kan ve onu oluşturan parçalar, üzerinde en çok çalışılan biyolojik sıvılar arasındadır. Kan olarak bilinen iç sıvı, oksijeni ve diğer metabolik bileşikleri vücudun organ ve sistemlerinin hücrelerine taşırken aynı zamanda başta karbondioksit olmak üzere atık maddeleri de uzaklaştırır. Ek olarak, organizmamızı dış etkilerden korumak ve iletişim kurmak için bir araç görevi görür. Eritrositler olarak da bilinen kırmızı kan hücreleri (RBC'ler), lökositler olarak da bilinen beyaz kan hücreleri (WBC'ler) ve trombositler (trombosit olarak da bilinir) kanı oluşturan hücrelerdir (Şekil

2.4). Erişkin bir insanda ortalama kan hacmi 4,5 ile 5 litre arasındayken, RBC, WBC ve trombosit konsantrasyonları sırasıyla 4,5 ile 5,9, 4 ile 11 ve 150 ile 350 10<sup>9</sup>/L arasındadır (Vives Corrons *et al.* 2021).



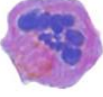


**Şekil 2.4** Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile gözlenen kan hücreleri, RBC (solda) lökosit (sağda) ve trombosit (ortada) (Vives Corrons *et al.* 2021)

### 2.17 Beyaz Kan Hücreleri

Beyaz hücreler, renksizliği (hemoglobin eksikliği) ile ayırt edilen bir tür kan hücresi olduğu için bu isim verilmiştir. Öncelikle vücut savunmasından sorumlu olmakla beraber, periferik kanda 4 ila 11 10<sup>9</sup>/L aralığında bulunurlar. Enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olan bileşikler içeren ikincil bir granülleri vardır. Nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerden oluşan granülositler üç tip hücredir (Thermal *et al.* 2002). Ek olarak, beyaz kan hücreleri veya lökositler, fagositler ve immünositler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Granülositler; fagositler, eozinofiller ve nötrofiller dahil olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur. Sağlıklı periferik kanda sadece olgun lenfositler ve fagositler bulunur. İmmünosit popülasyonu, lenfositler, öncü hücreler ve plazma hücrelerinden oluşur. Vücudun iki çözünür protein sistemi olan immüoglobulin ve tamamlayıcı, fagosit ve immünositin vücudu enfeksiyona karşı savunmadaki rolü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Bu proteinler ayrıca çeşitli hastalıklarda kan hücrelerinin ölümüne sebep olur. (Hoff brand *et al.* 2011), Bakınız (Çizelge 2.1).

**Çizelge 2.1** Beyaz kan hücreleri (Nicholson 2016)

White blood cell		Functions
<b>Neutrophils</b>		Early responder, phagocytosis and local killing
<b>Lymphocytes</b>		Adaptive immunity, sub-divided into T-cells and B-cells
<b>Monocytes</b>		Early responder, phagocytosis and antigen presentation. Mature as <b>macrophages</b> in the tissue.
<b>Basophils and eosinophils</b>	Granulocytes, rare in the circulation	Bind IgE, defence against parasites, allergy

## 2.18 Çocuklarda en Sık Görülen Bağışıklık Sistemi İle İlgili Hastalıklar

### 2.18.1 Kronik tonsillit

Bademcik, mukoza (MALT) ile bağlantılı lenfoid dokudan yapılmış ayrı bir organ olup, vücudun dış patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak hizmet eder ve vücut içindeki immünolojik tepkileri seçici olarak kontrol etme yeteneğine sahiptir (El Hennawi *et al.* 2017, Kamekura *et al.* 2016). Basit bademcik hipertrofisi, ilişkili iltihaplanma olmadan bademcik büyümesi için kullanılan terimdir. Yetişkinlikte, lenfoid doku bozulur. Bu nedenle, bademcik hipertrofisi önemli ölçüde daha yaygın, ayırt edici ve çocuklarda obstrüktif uykuda solunum bozukluğundan (SDB) sorumludur. Çocukların bademcikleri ayrıca akut veya kronik bademcik iltihabına yol açan enfeksiyonları başlatabilir (Friedman *et al.* 2016, Silva *et al.* 2019). Tonsillit semptomları arasında boğaz ağrısı, ateş, bademcik büyümesi, yutma güçlüğü ve boyunda şişmiş lenf düğümleri bulunur. Tonsilit tekrarladığında ve bir önceki yılda yedi veya daha fazla boğaz enfeksiyonu atağı, önceki iki yılda beş atak veya önceki üç yılda üç atak eşlik ettiğinde, tekrarlayan tonsillit

(RI) tanısı konur. Antibiyotikler veya tonsillektomi, bademcik hastalıkları için tedavi olarak sıklıkla kullanılır. Basit hipertrofi veya kalıcı inflamasyonla birlikte hipertrofi gibi bademcik hipertrofisinin farklı klinik semptomları ortaya çıkabilir (Huang *et al.* 2020). Sık görülen bir pediatrik hastalık, tekrarlayan veya kronik tonsilit olarak bilinen palatine tonsil parankiminin bir enfeksiyonudur. Raporlara göre, bakteriyel biyofilmler insan bakteriyel enfeksiyonlarının %65'inden fazlasını oluşturmaktadır. Beraber, bakteriyel biyofilmler ile insan hastalıkları arasındaki bağlantı uzun zamandır bilinmektedir. Birçok kulak burun boğaz enfeksiyonuna, bu hastalıkların tekrarlaması ve kronikleşmesi ile doğrudan ilişkili olan biyofilmlerin gelişimi eşlik eder. Biyofilm geliştirme teorisine göre, bademcik yüzeyindeki bakteriyel biyofilmler, tekrarlayan veya kronik tonsilite neden olur. Hücreden hücreye iletişim için, bakteriler biyofilm oluşturma sürecini kullanır. Bakteriyel hastalığa karışan bakteriler, çevresel uyaranları ve popülasyon yoğunluğunu tespit etme yeteneğine sahiptir. Sonuç olarak, gen düzenlemesini düzenleyerek bir yanıt oluşturmalarına izin veren "çekirdek algılama" (QS) olarak bilinen bir sistemi etkinleştirirler. Birçok enfeksiyonun antibiyotiklere direnci, genetik bilgidaki değişikliklere ve biyofilmlerde yaşayan bakterilerin QS gerçekleştirme kapasitesine bağlanabilir. Bademcik hastalıklarına genetik bağışıklık savunma mekanizması anormallikleri neden olur (Bulut *et al.* 2020).

### **2.18.2 Tekrarlayan tonsillitte genetiğin rolü**

Her iki ebeveynde de tekrarlayan kronik tonsilit öyküsü olan çocuklarda, genetik kalıtım, tonsiller hasarın derecesini bağışıklık tepsi ile belirler. Genetiğin tonsillektomi sıklığı üzerindeki etkisi daha önce Martin ve arkadaşları tarafından belgelenmiştir. Ailede genetik kümelenmenin önemi, başka bir klinik çalışmada tonsillektomi vakalarında açıklığa kavuşturulmuştur (Todorovi *et al.* 2013).

### **2.18.3 Çocuklarda pnömoni**

Tüm dünyada çocuklarda en yaygın hastalık ve başlıca ölüm nedeni pnömonidir. Yaşamlarının ilk iki yılında, küçük çocukların tahminen %6'sında en az bir pnömoni epizodu olacaktır (Patria *et al.* 2013). Düşük ve orta gelirli ülkelerde pnömoni prevalansı

hala yüksek olmakla beraber, küçük çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Diyet, yaşam koşulları ve aşılamadaki genel gelişmelere rağmen, pnömoni yine de 2014 yılında dünya çapında 700.000'den fazla küçük çocuğun hayatına mal olmuştur. Pnömoni atakları arasında hiçbir klinik semptom ve göğüs röntgeni lezyonu olmayan tekrarlayan pnömoni (RP), bir yıl içinde en az iki pnömoni atağı veya toplamda en az üç atak olarak tanımlanır. Gelişmiş ülkelerde bile, pnömonili çocukların %9'a kadarında RP gelişmekle beraber (Montella *et al.* 2017), bu çocukların %80'inden fazlasında altta yatan bir hastalık vardır (Bolursaz *et al.* 2017). RP'li çocuklar arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne (ÇYBÜ) başvuran ağır pnömonili çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite oranı vardır (Koh 2017). Bildiğimiz kadarıyla, özellikle Vietnam gibi gelişmekte olan ülkelerde ÇYBÜ'ye kabul edilen şiddetli tekrarlayan pnömoni (SRP) ile ilgili bilgi eksikliği söz konusudur. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan SRP'li çocukların altta yatan nedenlerini ve klinik özelliklerini belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır (Hoang *et al.* 2021).

## 2.19 Gastroenterit

Akut gastroenterit herkesi etkileyebilir, ancak küçük çocuklarda ve yaşlılarda susuz kalma olasılıkları daha yüksek olduğundan yıkıcı sonuçlara yol açabilir (Bosch *et al.* 2014). İlk kez 1970'lerin başında keşfedildiklerinden beri enterik virüsler, gastroenteritin başlıca küresel nedeni olarak kabul edilmiştir. Kusma ve sulu ishal, sıklıkla düşük dereceli ateş ve karın kramplarının eşlik ettiği viral gastroenteritin en erken belirtileridir. Yalnızca klinik belirtiler temelinde, viral gastroenteriti bakteriyel patojenlerin neden olduğu gastroenteritten ayırmak zor olabilir ve kesin tanı için laboratuvar testleri gereklidir. Viral gastroenterit için tedavi çabaları, uygun hidrasyonun sürdürülmesine odaklanır çünkü durum tipik olarak 2-5 gün içinde kendi kendine düzelir (Bányai *et al.* 2018).

Gastroenterit semptomları, asemptomatik bir enfeksiyondan şiddetli dehidrasyon diyaresine kadar değişmekle beraber, semptomatik hastalıklar için kuluçka süresi 24-72 saattir (Robilotti *et al.* 2015, Desselbrerger 2017). Bağışıklığı yeterli kişilerde hastalık normalde kendi kendini sınırlar ve 2-5 gün içinde iyileşir, ancak, bağışıklığı baskılanmış

kişilerde viral gastroenterit, enfeksiyona neden olan virüsten bağımsız olarak birkaç haftadan aylara ve hatta yıllarca devam edebilir. Bağışıklık sisteminin sulandırılması ve histokan antijenlerine viral bağlanmayı bloke edebilen serum antikorlarının tanımlanması, nakil geçirmiş ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda kronik enfeksiyon ve hastalığın çözülmesi ile ilgilidir. Viral gastroenteritin birincil semptomları kansız ishal ve kusmayı içermektedir. Bu semptomların yanı sıra mide bulantısı, karın krampları ve ateş görülebilir (Knoll *et al.* 2016). Gastrointestinal sistem vücudun en büyük lenfoid organı olduğundan, bağışıklığı baskılanmış veya bağışıklık yetmezliği olan hastaların sıklıkla bağırsak hastalıklarına yakalanması beklenmedik değildir. Bağışıklıkla ilgili gastrointestinal durumlar, büyük ölçüde bir enfeksiyon, bir enflamatuvar reaksiyon, bir malignite veya bir otoimmün tarafından getirilen durumlara bölünebilir. Benzer semptomlar, bağışıklığı yeterli ve bağışıklığı yetersiz olan mide-bağırsak hastalıkları olan kişilerde de görülür. Bununla birlikte, immün yetmezliği olan hastalarda sıklıkla belirgin histolojik özelliklere sahip bağırsak biyopsi örnekleri bulunur ve bu hastalar sıklıkla geleneksel tedaviye yanıt vermezler (Chapel 2012). En iyi tedaviyi seçmek için, semptomların erken tanınması ve temel bir immünolojik inceleme için bir immünoloğa sevk edilmesi gereklidir. İmmünglobulin, antibiyotiklerin değiştirilmesi ve aşırı durumlarda kemik iliği nakli, birincil immün yetmezlik için tedavilerdir. Gastrointestinal hastalığı da olan immün yetmezlikli hastaları tedavi etmek zor olabilir ve ciddi hastalığı olan hastalar için immünomodülatör ilaçlar sıklıkla gereklidir (Agarwal and Mayer 2013).

## 2.20 Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları

Çocuklarda en sık görülen bakteriyel hastalık, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olmakla beraber, ilk İYE'lerini takip eden ilk 6-12 ay içinde, yeni doğanlar ve çocuklarda %30'a varan oranlarda tekrarlayan enfeksiyonlar gelişir. Çok küçük yenidoğanlarda İYE semptomları genellikle daha büyük bebekler ve çocuklardakilerden farklıdır. Birinci yaş grubunda görülme sıklığı daha fazla olmakla beraber, erkeklerde çoğunluktadır. *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Pseudomonas* yaşamın ilk yılında, yaşamın ileriki yıllarına göre daha sık görülmesine ve erişkinliğe kıyasla ürosepsis riskinin daha fazla olmasına rağmen, *Escherichia coli* hala enfeksiyonların çoğuna neden olmaktadır (Shaikh *et al.* 2008). Yaş ve cinsiyet, İYE alma olasılığını

etkilemektedir. İYE'ler doğumun ilk yılında erkeklerde (%3,7) kızlardan (%2) daha yaygındır. Kateterizasyonla alınan idrar örneklerini kullanan 1000'den fazla hasta üzerinde yapılan ileriye dönük bir araştırma, kızlarda %5 ve sünnetsiz erkeklerde %20.3 insidansla, bunun yaşamın ilk iki ayındaki ateşli çocuklarda çok daha belirgin olduğunu göstermiştir. Daha sonra insidans değişiklik göstermekte ve artık ergenlik öncesi kızların yaklaşık %3'ünde ve ergenlik öncesi erkeklerin %1'inde İYE teşhis edilmektedir (Stein *et al.* 2015).

## 2.21 Klinik Belirtiler ve Semptomlar

İYE'nin tek belirtisi, özellikle küçük çocuklarda ateş olabilir. Yenidoğanlarda piyelonefrit veya ürosepsisin belirtileri gelişme geriliği, sarılık, kusma, hiperaktivite, uyuşukluk, hipotermi ve hatta bazen ateşin olmamasını içerebilir (Beetz 2012). Yüksek ateşte bile, bir engel olmadıkça veya çocuk başka bir şekilde savunmasız olmadıkça septik şok nadirdir. Daha büyük çocuklarda üst üriner sistemin semptomları arasında ateş ve yanlarda rahatsızlık yer alırken, daha büyük çocuklarda alt üriner sistemin semptomları arasında dizüri, boğaz ağrısı, sık idrara çıkma, aciliyet, kötü kokulu idrar, idrar kaçırma, hematüri ve suprapubik ağrı yer almaktadır. Ek olarak, belirgin hiponatremi ve hiperkalemi veya hiperkalemi olmayan geçici bir psödohipoaldosteronizm, bebek İYE'si ile bir arada bulunabilir (Stein *et al.* 2015).

## 2.22 Çocuklar İçin Selektif İgm İmmün Yetmezliği

Selektif İgM İmmün Yetmezliği (SIgMID), bebeklerde ve çocuklarda tipik olarak 20 mg/dL veya 2 SD veya yaşa göre ayarlanmış normların %10 altında izole düşük serum İgM düzeyi ile belirgin bir disgammaglobulinemidir. Tipik olarak, serum İgM düzeyleri 10 ila 20 mg/dL aralığındadır (Stiehm *et al.* 2004). İgE yüksekse de, diğer immünoglobulin izotiplerinin düzeyleri normaldir. Toplum temelli bir araştırmaya göre, tamamen eksik İgM'ye sahip kişilerin insidansının %0,03 civarında olduğu gözlemlenmiş olup, bu durum da onu nadir görülen bir birincil immün yetmezlik haline getirmektedir (Goldstein *et al.* 2008). Yetersiz ancak saptanabilir İgM düzeyi olanların prevalansı hastanede yatan hastalarda %0,1-3,0'a, hedeflenmeyen toplum sağlığı taramasında

%1,6'ya, alerji ve immünoloji kliniğinde %0,07'ye ve erişkin alerjisi ve immünoloji kliniğinde %0,26'ya yakındır (Goldstein *et al.* 2006). Erkeklerde (%1,97) kadınlardan (%1,42) marjinal olarak daha yüksek SIgMID penetrasyon oranı söz konusudur. Pediatrik popülasyondaki (18 yaş altı) prevalansı hakkında bilgi yoktur. *Pneumocystis carinii*, *Giardia*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *meningococcus*, *Pseudomonas*, *molluscum contagiosum*, CMV ve suçiçeği gençlerde enfeksiyöz patojenler olarak tanımlanmıştır (Goldstein *et al.* 2008). Tekrarlayan enfeksiyöz dermatit, ishal, menenjit, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, sepsis ve bazı durumlarda ölümlerin hepsi bu organizmalardan kaynaklanır. Hem bebeklerde hem de yetişkinlerde, muhtemelen başka bir kökenden gelen ikincil IgMID, çeşitli bulaşıcı olmayan hastalıklarla, özellikle otoimmün bozukluklarla ve kanserlerle ilişkilendirilmiştir (Goldstein *et al.* 2006).

### **2.23 X'e Bağlı Hiper-IgM Sendromu**

CD40 ligandını kodlayan gendeki bir mutasyon, X'e bağlı hiper-IgM sendromuna neden olur. Bu hastalarda T hücreleri üzerinde CD40 ligandı yoktur, bu nedenle B hücreleri üzerinde CD40 ile temas yoktur, bu durum da IgM'nin IgG'ye geçmesi veya IgA immünoglobulin sınıfı değişimi için gereklidir. Hiper-IgM'nin otozomal resesif formları da mevcut olsa da, X'e bağlı versiyon daha tipiktir. Hiper-IgM sendromlu erkek çocuklarda sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde bakteriyel veya fırsatçı enfeksiyonlar gelişir. Virüsler, mantarlar ve çeşitli mikobakteri türleri dahil olmak üzere bir dizi hücre içi enfeksiyona karşı savunmasızdırlar. Hastaların yaklaşık %40'ında *Pneumocystis* ile ilişkili pnömoni, bu hastalığın bir özelliği olarak kendini göstermektedir (Levy *et al.* 1997). Bu hastaların IgG ve IgA düzeyleri laboratuvarında çok düşük veya hiç olmamakla beraber, IgM düzeyleri normal veya yüksektir. Aşılarla zayıf veya koruyucu olmayan antikor (IgG) reaksiyonları yaygındır. T-lenfosit sayıları tipik olarak normalken, B-hücre sayıları ya normaldir ya da biraz azalmıştır (Agarwal and Mayer 2013). Oral ülserler, dış eti iltihabı ve rektal ülserler, hastaların nötropeninin bir sonucu olarak gösterebileceği olası semptomlardır. Bu kişilerin yaklaşık yarısı *Salmonella*, *G. lamblia*, *Cryptosporidium parvum* veya *Entamoeba histolytica* enfeksiyonunun bir sonucu olarak ishal olmaktadır (Bhatia *et al.* 2007). Büyüme geriliği ve kilo kaybının bir sonucu olarak,

uzun süreli veya tekrarlayan ishal sık görülür; en sık izole edilen enfeksiyon *Cryptosporidium*'dur. Hem klinik hem de laboratuvar ortamlarında, safra kanallarında *Cryptosporidium* ile kolanjiyopati sık görülen bir sonuçtur. *Helicobacter pylori* ile enfeksiyon midede gastrite bağlanmıştır (Dhalla *et al.* 2011). CVID hastalarında, pernisiyöz anemiye ilerleyen otoimmün gastriti andıran atrofik gastrit, açıkça görülebilen anti-paryetal hücre antikorlarının yokluğunda gelişebilir. Pernisiyöz anemisi olan CVID'li kişiler, CVID'si olmayan hastalarla karşılaştırılabilir bir tedavi görürler; bu tedavi aylık B12 vitamini replasmanı ve maligniteye işaret eden değişiklikler için mide mukozasının yakından izlenmesinden ibarettir. CVID'li hastalarda, ister yeni ister atrofik gastrit ile birlikte olsun, gastrik adenokarsinom geliştirme olasılığı daha yüksektir (Agarwal and Mayer 2013). CVID'li hastaların, ciddi malabsorpsiyonla bağlantılı olan ince bağırsakta ladin benzeri semptomlar yaşadıkları belgelenmiştir. Hastalar ishal, şişkinlik ve kilo kaybı yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Kısa villus, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfositoz ve nadir vakalarda kript epitel hücrelerinde apoptotik cisimlerde artış, klasik çölyak hastalığında görülenlerle karşılaştırılabilir olan ince bağırsak hastalığının tüm özellikleridir (Malamut *et al.* 2010). Klasik sprue tanısının aksine, lamina propria daha az plazma hücresi olduğunda veya hiç olmadığına ve hastalar doku transglutaminaz, endomisyum veya gliadine karşı antikor üretmediğinde CVID düşünülmelidir. Etkilenen CVID'li hastalar genellikle gluten yoksunluğuna yanıt vermezler ve klasik çölyak hastalığına bağlı HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerini ekspres etmezler (Cunningham-Rundles, 2010). Steroid tedavisi inflamasyonu azaltsa da, CVID'li hastalar uzun süreli steroid tedavisi almamalıdır. Ig replasman tedavisi, 6-merkaptopürin (6-MP) veya azatiyoprin (AZA) gibi diğer bağışıklık modülatörleri ile birlikte kullanılabilir. Semptomlar 6-MP veya AZA'ya yanıt vermiyorsa, semptomlar kontrol altına alınana kadar (örn. kilo kaybı ve dehidratasyon geri dönene kadar) dikkatli bir şekilde budesonid kullanımı gerekli olabilir. Temel besinlerin (kalsiyum, çinko ve A, E ve D vitaminleri gibi) önemli ölçüde kaybı kemik kaybına ve nörolojik bozukluklara yol açtığında ciddi malabsorpsiyon vakalarında total parenteral beslenmenin sınırlı kullanımı gerekli olabilir. Kalıcı bir kateter bir enfeksiyon kaynağı olabilir ve yakından izlenmelidir (Aslam *et al.* 2004). CVID'de ayrıca, primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit gibi karaciğer enzim düzeylerinin sürekli olarak yükselmesine neden olabilen karaciğer hastalığı da vardır. Kesin kaynağı halen bilinmemekle birlikte, karaciğer biyopsi sonuçları minör periportal

değişiklikler veya granülomlar sergilemektedir. Bir kohort çalışmasında bireylerin %43'ü, başta yüksek alkalın fosfataz düzeyleri olmak üzere anormal karaciğer fonksiyon testleri göstermiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bu anormallikleri olan bir birey kohortunda, 40 kişiden 14'ünde portal hipertansiyon ve kolestaz'a neden olan nodüler rejeneratif hiperplazi keşfedilmiştir (Resnick *et al.* 2012). Yeni formülasyonlar, önceden intravenöz immüoglobulin infüzyon komplikasyonları için bir risk faktörü olan hepatit C'yi içermemektedir. IgA eksikliği veya XLA'sı olan hastaların aksine, CVID hastalarında ayrıca daha yüksek bir GI kanseri prevalansı vardır (Gandhi *et al.* 2010). Bağırsak metaplazisi, pernisiyöz anemi veya aklorhidri kronik atrofik gastrit öyküsü, mide kanseri gelişme olasılığını artırmaktadır. NLH gibi iyi huylu lenfoproliferatif hastalıkların kaynağı bilinmemektedir, ancak lenfoid hiperplazinin antikör eksikliğini telafi edici bir reaksiyon olduğu varsayılmıştır. Fakat, replasman Ig ile tedavinin bunu tersine çevirmede etkili olduğu gösterilmemiştir. Daha önce IgA eksikliği bölümünde belirtildiği gibi, NLH endoskopide mide, ileum ve kolon boyunca geniş bir şekilde dağılmış olarak görülebilir. Masif hiperplazi, mukozal kıvrımların silinmesi nedeniyle bağırsak tıkanmasına, intususepsiyona ve malabsorpsiyona neden olabilir. NLH'nin lenfoma gelişimine neden olma olasılığı tartışmalıdır (Agarwal and Mayer 2013). CVID'li hastaların ayrıca Crohn's veya ülseratif kolite benzeyen bağırsak rahatsızlığına sahip oldukları bildirilmiştir. XLA ve IgA eksikliğinin aksine, CVID'li hastalar daha sık olarak IBD benzeri semptomlar göstermekte olup, kesin patofizyoloji halen bilinmemektedir. Her iki durumun da belirti ve göstergeler olarak ishal, kilo kaybı ve malabsorpsiyon ile ortaya çıkabileceği göz önüne alındığında, enflamatuvar ve bulaşıcı hastalıkları ayırt etmek zor olabilir. IBD benzeri hastalığı olan CVID hastalarından alınan kolonik biyopsi örnekleri, lamina propriada plazma hücrelerinin ve intraepitelyal veya subepitelyal lenfositozun (mikroskopik veya lenfositik kolit) yokluğuna ek olarak önemli apoptoz, granülomlar ve kript deformasyonu göstermektedir (Agarwal *et al.* 2011). Koliti olan CVID hastaları, kortikosteroidler, 5-aminosalisilik asit, 6-MP ve AZA dahil olmak üzere klasik IBD'si olanlarla aynı bakımı almaktadır. İkincisi, immünolojik işlevi önemli ölçüde bozmaz ve düzenli Ig tedavisi, hastaları enfeksiyöz yan etkilere karşı korumakla beraber, herhangi bir kortikosteroid dozu yüksek bir enfeksiyon riski taşımaktadır. Şiddetli enteropatiyi tedavi ederken, infliksimab bir miktar umut vaat etmiştir; yine de, majör T

hücre eksikliği olan hastalarda mantar enfeksiyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır (Chua *et al.* 2007).

## 2.24 Kombine T ve B Hücre İmmün Yetmezliği

Şiddetli Kombine Bağışıklık Yetmezliği T-B+NK+, T-B+NK, T-BNK+ veya T-B NK olarak bilinen SCID, hem T- hem de B-hücre fonksiyonundaki genetik anormallikler ile karakterize edilen çeşitli doğumsal hastalıklar grubudur. Tahminen 50.000–500.000 canlı doğumdan 1'i SCID ile sonuçlanmaktadır. SCID'li bebekler tipik olarak yaşamın ilk yılında şiddetli tekrarlayan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, ekzematoid döküntüler, gelişme geriliği ve şiddetli sepsis sergilemektedir. Adenozin deaminaz, pürin nükleosid, ZAP70, JAK3'teki eksiklikler ve interlökin (IL)-7 reseptöründeki anormallikler, SCID fenotipine neden olan genetik değişiklikler arasındadır (Liston *et al.* 2008). Daha yaygın olan X'e bağlı varyant, ortak gama zincirindeki bir kusurdan kaynaklanmaktadır. Mutlak lenfosit sayısı 2500 hücre/mm<sup>3</sup>'ten az olduğunda, T hücreleri toplam lenfositlerin %20'sinden azını oluşturur, mitojenlere yanıt kontrolün %10'undan az olduğunda, SCID'nin neden olduğu belirlenir. Serumdaki immünoglobulin düzeylerinin genellikle oldukça düşük olması, spesifik antikor tepkileri için tehlikelidir. Maternal antikorların koruması nedeniyle yenidoğan tanısı sıklıkla birkaç ay gecikme göstermektedir. Genetik test, bilinen belirli bir moleküler anormalliği olan geçmişte SCID'den etkilenmiş bir çocuk olduğunda doğum öncesi tanı sağlamakla beraber, birçok hastanın hayatta kalmak için kemik iliği nakline ihtiyacı olduğundan, erken teşhis ve teşhis önemlidir (Griffith *et al.* 2009). Diğer devletlerde, halihazırda bir yenidoğan tarama programı uygulanmaktadır (Verbsky *et al.* 2012). Tedavi almadan önce ve teşhis beklerken hastalar sıklıkla izolasyonda tutulur. Replasman Ig tedavisine ek olarak, Pneumocystis jirovecii pnömonisinin önlenmesi uygulanır. Canlı aşılamalar hayatı tehdit eden hastalıklara neden olabileceğinden, ne hasta ne de hasta bakıcıları bunları almamalıdır. Kullanmadan önce kan ürünleri, aşya karşı konak hastalığını (GVHD) önlemek için radyoaktif olarak sterilize edilir. GI sorunları sıklıkla SCID hastalarını etkiler çünkü T ve B hücre anormallikleri SCID özellikleridir (Agarwal and Mayer 2013). Oral alım, yaygın olan oral, özofageal ve perianal kandidiyazdan etkilenebilir. Yaşamlarının erken dönemlerinde, etkilenen çocuklar şiddetli ishal ve emilim bozukluğu yaşamakla beraber,

dışkı örnekleri, rotavirüs de dahil olmak üzere viral ve fırsatçı enfeksiyonların test edilmesi için bir laboratuvara gönderilmelidir. Canlı aşı yapılan hastalarda kronik rotavirüs enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Adenovirüs ve sitomegalovirüs enfeksiyonları da GI biyopsi örneklerinde bulunmuştur. GI biyopsi numunelerindeki lamina propria hiposelülerdir ve lenfosit veya plazma hücrelerinden yoksundur. Bazı yenidoğanlarda viral veya bakteriyel hastalıklardan kaynaklanan gastrointestinal yaralanmanın bir sonucu olarak villöz atrofi olabilir. Allojenik kemik iliği transplantasyonu veya kan transfüzyonu olan SCID'li hastalar GVHD geliştirme ve kolon ve ince bağırsağı etkileyen GVHD'ye benzer bir durum geliştirme riski altındadır (Agarwal and Mayer 2013).



### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1 Materyal

Aşağıdaki tablolar birkaç laboratuvar malzemesi ve aletini listeler: Çizelge 3.1 Ekipman, Çizelge 3.2 Aletler ve Çizelge 3.3 Laboratuvar Kitleri

**Çizelge 3.1** Laboratuvar ekipmanları

Laboratuvar Kitleri	Üretici Firma	Menşei ülke
Santrifüj	Hettich	Almanya
20 C° - derin dondurucu	Royal	ABD
CBC	Genex	ABD
Yazıcı	Canon	Vietnam
Incubator	Thermaks	Almanya

**Çizelge 3.2** Laboratuvar aletleri

Ekipman	Üretici Firma	Menşei ülke
Mikrotipler	Sterillin	ABD
Turnike	Medicdlect	Suriye
Raf Tüpü	Bioneer	Kore
Mikropipet	Bioki	Finlandiya
Plastik Tek Kullanımlık Şırıngalar 5 Ml	Green Rose	Çin
Lens	Boehring	Almanya
Pamuk	Gelson	Fransa
Pipet Mikrotipleri	Sterillin	ABD
Jel Tüpü	Firatmed	Türkiye
EDTA tüpü	Firatmed	Türkiye
Ependorf Tüpleri	Firatmed	Türkiye
Kane tüpü	Firatmed	Türkiye
Etanol alkol %75	Lina	Fransa

**Çizelge 3.3** Laboratuvar kitleri

<b>Laboratuvar Kitleri</b>	<b>Menşei ülke</b>	<b>Üretici Firma</b>
(IgG) Kit Tek Radyal İmmüno difüzyon (SRID)	LTA (İtalya)	İtalya
(IgM) Kit Tek Radyal İmmüno difüzyon (SRID)	LTA (İtalya)	İtalya
(C4) Kit Tek Radyal İmmüno difüzyon (SRID)	LTA (İtalya)	İtalya

### 3.2 Örnek Toplama

Toplanan 120 kan örneği, 1 ay ila 5 yaş arası her iki cinsiyetten erkek (64) ve kız (56) çocuklardan alınmıştır. Bunlardan 100 tanesi, yetkili hekim tarafından immün yetmezlik olarak teşhis edilen çeşitli klinik semptomlar yaşayan çocuklardan ve 20 tanesi, sağlıklı çocuklardan kontrol örneği olarak toplanmıştır. Bu örnekler, 15/4/2022 - 15/8/2022 tarihleri arasında Irak'ın Ninova Valiliği'ndeki (Ibn Sina Eğitim Hastanesi), (Al Salam Eğitim Hastanesi) ve (Ibn Ether Hastanesi)'nde alınmıştır.

Ekte belirtildiği gibi her kişiden bilgi alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kişilerden 5 ml kan alınarak (2) ml (EDTA tüpüne) ve (3) ml (Jel Tüp) içine alınarak dağıtıldı. Daha sonra pıhtılaşması için oda sıcaklığında 10-15 dakika bekletildi. Serum, 3000 devir/dk'da ve 10 dakika santrifüj kullanılarak ayrıldı. Serum, test tüpü başına 500 mikrolitreye eşit miktarlarda Eppendrof adı verilen test tüplerine yerleştirildi ve (-20°C) sıcaklıkta muhafaza edildi. Bağışıklık testleri beklendi Şekil 3.1.

### 3.3 Laboratuvar Yöntemleri

IgG proteininin radyal immüno difüzyon plakası ile belirlenmesi



**Şekil 3.1** (IgG) kit tek radyal immünodifüzyon

Deney özeti:

Spesifik bir antikor içeren agaroz jelde difüze olan incelenen protein, kuyunun etrafında bir halka olarak görülebilen bir immünokompleks oluşturacaktır. Halka çapı, analiz edilen proteinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Oran, difüzyon süresine karşılık gelir. Aslında, (72 saat) sonunda, çapın karesi, örneğin konsantrasyonu ile doğrusal orantılı olacaktır.

Örnekler:

Serum, plazma. 4 C°'de 6 gün Stabilite

Reaktifler:

Plaka: Keçi antiserumu IgG içeren agaroz jel.

Reaktiflerin hazırlanması ve saklanması:

Plakalar kullanıma hazırdır.

Reaktifler yatay olarak 2-8 C°'de muhafaza edilirse etiket üzerindeki son kullanma tarihine kadar stabildir. Açıldıktan sonra stabilite: İlk kullanımdan sonra 2-8 C°'de iyi kapalı muhafaza edilirse iki haftadır.

Plaka, bir kontrol serumu ile doğruluğu kontrol edilerek 2 hafta daha kullanılabilir.

gerekli malzemeler:

5 µl Mikropipet, hesap cetveli, mevcut laboratuvar aletlerini ölçme merceği.

Prosedür:

Plaka zarfından çıkarıp kuyucuklarda biriken suyun buharlaşması için oda sıcaklığında birkaç dakika bekletilir. Kuyuları 5 µl örnek ve/veya kontrol grubu ile doldurulur ve plakayı tutmadan önce tamamen emilmesini beklenir. Plaka kapatılır ve 72 saat nemli bir odaya konulur.

Sonuç ölçümü:

Çöktürme halkasını uygun bir cetvel veya ölçüm merceği ile ölçüyoruz (ancak maksimum 0,1 mm hata veren bir sistemle). Ekteki referans tablosunda çöktürücü halka çapına karşılık gelen konsantrasyon değerini okuyun. Her zaman kullanılacak kontrol serumu, tabloda belirtilen değerden maksimum 0,2 mm farklı bir halka vermelidir.

18 saat sonra okuma ( kinetik yöntem)

Bölgelerin büyümesi henüz tamamlanmamış olsa da, örnek bırakıldıktan 18 saat sonra sonuçları okuyabiliriz. Bu durumda, farklı değerlere sahip en az 3 kontrol bırakılması gereklidir. Eğri, çökeltme halkasının karesini ve kontrollerin konsantrasyonlarının

logaritmasını gösterir. Yalnızca düşük değerler için düz bir çizgiye yaklaşabilen, daha yüksek değerler için ise hafifçe bükülebilen bir enterpolasyon eğrisi elde etmelisiniz. Örneklerin değerleri enterpolasyon ile belirlenir.

Notlar:

Difüzyon süresi ve okuma süresi, konsantrasyona ve spesifik difüzyon proteinine bağlıdır. 72 saat sonra herhangi bir konsantrasyonda proteinin difüzyonu tamamlanır.

IgM proteininin radyal immünodifüzyon plakası ile belirlenmesi Şekil 3.2:



Şekil 3.2 (IgM) kit tek radyal immünodifüzyon

Deney özeti:

Spesifik bir antikor içeren agaroz jelde difüze olan incelenen protein, kuyunun etrafında bir halka olarak görülebilen bir immünokompleks oluşturacaktır. Halka çapı, analiz edilen proteinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Oran, difüzyon süresine karşılık gelir. Aslında, (96 saat) sonunda, çapın karesi numunenin konsantrasyonu ile doğrusal orantılı

olacaktır. Plaka ile birlikte, halenin her çapının bir konsantrasyonla ilişkilendirildiği bir referans tablosu sağlanır.

Örnekler:

Serum, plazma. 4 C°de 6 gün Stabilité.

Reaktifler:

Plaka: Keçi antiserumu IgG içeren agaroz jel

Reaktiflerin hazırlanması ve saklanması:

Plakalar kullanıma hazırdır. Reaktifler yatay olarak 2-8 C°de muhafaza edilirse etiket üzerindeki son kullanma tarihine kadar stabildir. Açıldıktan sonra stabilite: İlk kullanımdan sonra 2-8 C°de iyi kapalı muhafaza edilirse iki haftadır. Plaka, bir kontrol serumu ile doğruluğu kontrol edilerek 2 hafta daha kullanılabilir.

Gerekli malzemeler:

5 µl mikropipet, hesap cetveli, ölçü merceği, mevcut laboratuvar enstrümantasyonu.

Prosedür:

Plaka, zarfindan çıkarıp kuyucuklarda biriken suyun buharlaşması için birkaç dakika oda sıcaklığında bekletilir. Kuyucuklar 5 µl örnek ve/veya kontrollerle doldurulur ve plakayı tutmadan önce tamamen emilmesi beklenir. Plaka kapatılıp 96 saat nemli bir odaya konulur.

Sonuç ölçümü:

Çöktürme halkasını uygun bir cetvel veya ölçüm merceği ile ölçüyoruz ancak maksimum 0,1 mm hata sağlayan bir sistem. Ekteki referans tablosunda çökeltme halkası çapına karşılık gelen konsantrasyon değerini okuyoruz. Her zaman kullanılacak olan kontrol serumu, tabloda belirtilen değerden maksimum 0,2 mm farklı bir halka vermelidir. 36 saat sonra okuma (kinetik yöntem), bölgelerin büyümesi henüz tamamlanmamış olsa da, örnek bırakıldıktan 36 saat sonra sonuçları okuyabiliriz. Bu durumda, farklı değerlere sahip en az 3 kontrol bırakmak gereklidir. Eğri, çökeltme halkasının karesini ve kontrollerin konsantrasyonlarının logaritmasını göstermektedir. Yalnızca düşük değerler için düz bir çizgiye yaklaşabilen bir enterpolasyon eğrisi elde etmelisiniz, daha yüksek değerler ise hafifçe bükülebilir. Örneklerin değerleri enterpolasyon ile belirlenir.

Notlar:

Difüzyon süresi ve okuma süresi, konsantrasyona ve spesifik difüzyon proteinine bağlıdır. 96 saat sonra herhangi bir konsantrasyonda proteinin difüzyonu tamamlanır.

C4 proteininin radyal immünodifüzyon plakası ile belirlenmesi Şekil 3.3.



Şekil 3.3 (C4) kit tek radyal immünodifüzyon

Deney özeti:

Spesifik bir antikor içeren agaroz jelde difüze olan incelenen protein, kuyunun etrafında bir halka olarak görülebilen bir immünokompleks oluşturacaktır. Halka çapı, analiz edilen proteinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Oran, difüzyon süresine karşılık gelir. Aslında, (72 saat) sonunda, çapın karesi, numunenin konsantrasyonu ile doğrusal orantılı olacaktır.

Örnekler:

Serum, plazma. 4 C°'de 6 gün Stabilite.

Reaktifler:

Plaka: Keçi antiserumu C 4 içeren agaroz jel.

Reaktiflerin hazırlanması ve saklanması:

Plakalar kullanıma hazırdır.

Reaktifler yatay olarak 2-8 C°'de muhafaza edilirse etiket üzerindeki son kullanma tarihine kadar stabildir. Açıldıktan sonra stabilite: İlk kullanımdan sonra 2-8 C°'de iyi kapalı muhafaza edilirse iki haftadır. Plaka, bir kontrol serumu ile doğruluğu kontrol edilerek 2 hafta daha kullanılabilir.

Gerekli malzemeler:

5 µl mikropipet, hesap cetveli, ölçü merceği, mevcut laboratuvar enstrümantasyonu

Prosedür:

Plaka zarfından çıkarılıp kuyucuklarda biriken suyun buharlaşması için birkaç dakika oda sıcaklığında bekletilir. Kuyular 5 µl örnek ve/veya kontrol ile doldurulur ve plakayı tutmadan önce tamamen emilmesi beklenir. Plaka kapatılıp 72 saat nemli bir odaya konulur.

Sonuç ölçümü:

Çöktürme halkasını uygun bir cetvel veya ölçüm merceği ile ölçüyoruz ancak maksimum 0,1 mm hata sağlayan bir sistem. Ekteki referans tablosunda çökeltme halkası çapına karşılık gelen konsantrasyon değerini okuyoruz. Her zaman kullanılacak olan kontrol serumu, tabloda belirtilen değerden maksimum 0,2 mm farklı bir halka vermelidir. 18 saat sonra okuma (kinetik yöntem), bölgelerin büyümesi henüz tamamlanmamış olsa da, örnek bırakıldıktan 18 saat sonra sonuçları okuyabiliriz. Bu durumda, farklı değerlere sahip en az 3 kontrol bırakmak gereklidir.

Eğri, çökeltme halkasının karesini ve kontrollerin konsantrasyonlarının logaritmasını göstermektedir. Sadece düşük değerler için düz bir çizgiye yaklaşabilen, daha yüksek değerler için hafifçe bükülebilen bir enterpolasyon eğrisi elde etmeliyiz. Örneklerin değerleri enterpolasyon ile belirlenir.

Notlar:

Difüzyon süresi ve okuma süresi, konsantrasyona ve spesifik difüzyon proteinine bağlıdır. 72 saat sonra herhangi bir konsantrasyonda proteinin difüzyonu tamamlanır.

Tam kan sayımı (cbc) Şekil 3.4:

- Bir hastadan kan örneği alınır.
- Kan bileşenlerini tam tuttuğu için kanı pıhtılaştırıcı madde (EDTA) içeren bir tüpe konulur

- Tüpleri çalkalamak ve kan pıhtılaşmasından kurtulmak için 1-2 dakika çalkalayıcıya konulur.
- Hasta bilgileri doldurulur ve otomatik bir kan analiz cihazı ile analiz edilir.



Şekil 3.4 Makinesi CBC

### 3.4 İstatistiksel Analiz

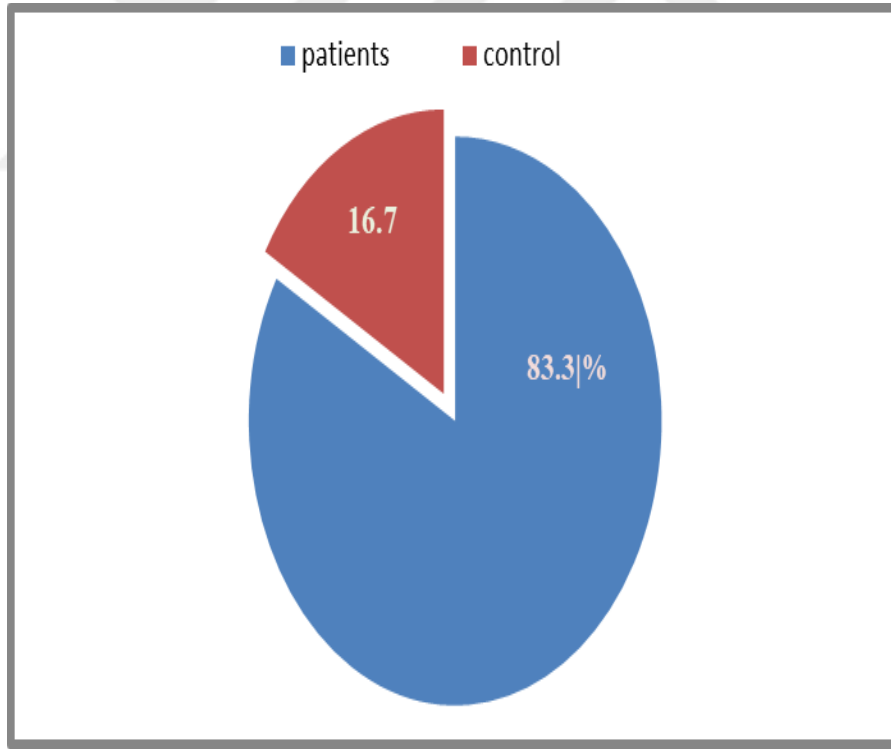
Veriler, tam rastgele değerlendirmeler kullanılarak basit bir deney sistemine göre analiz edilmiştir. Farklı işlemler, Duncan'ın çok aralıklı testine ve% 1'in altındaki olasılık düzeyine bağlı olarak farklı bir hiciv karakteriyle ahlaki olarak donatılmıştır. Kontrol ve hastalar da (t\_test) testine göre karşılaştırılmıştır.

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Aşağıda Çizelge 4.1 de gösterildiği üzere, çalışmaya dahil edilen çocuklardan 100'ü çeşitli hastalıklara bağlı enfeksiyon nedeniyle klinik immün yetmezliği olan çocuklardan (%83,3) ve 20'si kontrol grubu olarak sağlıklı çocuklardan (%16,7) olmak üzere toplam 120 kan örneği alınmıştır.

**Çizelge 4.1** Çalışılan örneklerin yüzdesi

Örnekler	Toplan sayı (N)	%
Hastalar	100	83.3
Kontrol grubu	20	16.7
Toplam	120	%100



**Şekil 4.1** Çalışılan örneklerin yüzdesi

#### 4.1 Çalışılan İmmünolojik Faktörler ve Yüzdeleri

Aşağıda Çizelge 4.2'de gösterildiği üzere, çalışmadaki çocuklar (hastalar ve kontrol örnekleri) üzerinde, (IgG, IgM ve C4) konsantrasyonlarını, kan hücresi sayımlarını (WBC, Lym ve Gran) ve diğer faktörlerin tespit edilmesini içeren immünolojik testler yapılmıştır

**Çizelge 4.2** Enfekte çocuklar ve kontrol örnekleri için çalışılan bağışıklık faktörlerinin oranları

İmmünolojik testler	N.R	Örnekler			Kontrol grubu			toplam
		Sayı	%	ortalama	Sayı	%	ortalama	
IgG	800-1800 mg/dL	100	83.34%	±627.26	20	16.66%	874.38 ±	100%
IgM	60-280 mg/dL	100	83.34%	±63.13	20	16.66%	142.00 ±	100%
C4	20-50 mg/dL	100	83.34%	±20.27	20	16.66%	25.28 ±	100%
Wbc	4-11 10 <sup>9</sup> /L	100	83.34%	±6.92	20	16.66%	6.99 ±	100%
Lym	0.8-4 10 <sup>9</sup> /L	100	83.34%	±1.95	20	16.66%	2.37 ±	100%
Gran	2-7.8 10 <sup>9</sup> /L	100	83.34%	±3.23	20	16.66%	3.59 ±	100%

Kontrol örnekleri ile karşılaştırıldığında, etkilenen bireylerde IgG, IgM, C4 ve lenfosit sayıları sırasıyla 627,26 mg/dL, 63,13 mg/dL, 20,27, 109/L ve 1,95 hücre/litre olmuştur. Enfekte çocuklarda mg/dL 874,38, mg/dL 142,00, mg/dL 25,28 ve 109/L 2,37 hücre/litre iken, sağlıklı çocuklarda ise sırasıyla mg/dL 874,38, mg/dL 142,00, mg/dL 25,28 ve 10<sup>9</sup>/L 2,37 hücre/litre oranları elde edilmiştir.

Diğer kan hücrelerinin sayısındaki düşüş küçük olsa da, WBC ve granülositik hücreler sırasıyla 109/L 6,92 hücre/L ve 109/L 3,23 hücre/L oranlarında meydana gelirken, kontrol örneklerinde 109/L 6.99 hücre/L ve 3,59 10<sup>9</sup>/L hücre/L oranları elde edilmiştir.

İmmün yetmezlik, araştırılan çocuklarda bağışıklık hücrelerinin işleyişi ve doğal bağışıklık üzerinde bu hücrelerin miktarından ziyade kanıtlanabilir bir etkiye sahip olmuştur.

**Çizelge 4.3** Çalışılan immünolojik faktörlerin istatistiksel analizi

İmmünolojik testler	Örnekler				Kontrol grubu			
	ortalama	S.S	T- testi	Anlamlılık düzeyi	ortalama	S.S	T- testi	Anlamlılık düzeyi
<b>IgG</b>	±627.26 mg/dL	184.34	1.98	0.07	±874.38 mg/dL	361.60	2.86	0.07
<b>IgM</b>	±63.13 mg/dL	22.08	3.64	0.01	±142.00 mg/dL	51.43	5.34	0.00 *
<b>C4</b>	±20.27 mg/dL	6.33	1.36	0.20	±25.28 mg/dL	11.14	1.85	0.70
<b>Wbc</b>	±6.92 10 <sup>9</sup> /L	1.91	0.05	0.95	±6.99 10 <sup>9</sup> /L	3.21	0.07	0.94
<b>Lym</b>	±1.95 10 <sup>9</sup> /L	0.70	0.85	0.41	±2.37 10 <sup>9</sup> /L	1.36	1.23	0.22
<b>Gran</b>	±3.23 10 <sup>9</sup> /L	1.02	0.92	0.37	±3.59 10 <sup>9</sup> /L	1.15	0.97	0.33

Etkilenen çocuklarda incelenen bağışıklık değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı söz konusu olmamakla beraber; IgM, kontrol örneklerinde 0,01'den daha düşük bir düzeyde oldukça anlamlı bir ilişki göstermiştir. İmmüno Floresans, kontrol örneklerine benzer veya kontrol örnekleri ile anlamlı bir ilişkisi yok gibi görünmektedir.

Sekiz yaşın altındaki çocukları içeren önceki bir çalışmada, yaş ilerledikçe IgG ve IgM konsantrasyonlarının doğrudan arttığı keşfedilmiştir. C4, araştırılan tüm denekler için normal olmuştur. Bu çalışmanın bulguları, önceki çalışma için seçilen deneklerin sağlıklı olması ve bizim çalışmamızdaki deneklerin immün sistemi baskılanmış olması nedeniyle bulgularımızla çelişmektedir (Garcia-Prat et al, 2018).

Önceki bir araştırma, beş yaşın altındaki hipogamaglobulinemili çocuklarda bizim bulgularımızla uyumlu olarak IgA ve IgM eksikliklerinin olduğunu bulmuştur. Çalışmaya göre, B lenfosit sayısındaki düşüş, belirli immün yetmezliklerin kalıcılığını = %90,5 ve kronik akciğer hastalıklarının oluşumunu tahmin etmemizi sağlamıştır (Ozen et al, 2010). Bulguları bizimkilerle örtüşen başka bir çalışma, IgG konsantrasyonunun çocuklarda, özellikle bebeklerde yaşla birlikte

azaldığını ve burada konsantrasyonda önemli bir azalmanın tespit edildiğini ortaya koymuştur (Lepage et al, 2010).

Başka bir çalışma, IgG konsantrasyonunun yaşla birlikte arttığını, ancak IgM konsantrasyonunun sabit kaldığını ve yaşla birlikte artmadığını keşfetmiştir (Stoop et al, 2012). Başka bir çalışma, üç sınıftaki IgG'nin yenidoğanlarda yaşamın altıncı ayına kadar düşük miktarlarda mevcut olduğunu ve bebeklerde IgG alt sınıfı 4'ün tanımlanmadığını bulmuştur (Oxelius 1979).

Önceki bir araştırmaya göre, yenidoğan döneminde kan IgG düzeyleri yükselmiş, altıncı aya kadar azalmış ve daha sonra 18 yaşında zirveye ulaşmıştır. IgA düzeylerinin yenidoğan döneminde son derece düşük olduğu ve yaşla birlikte arttığı keşfedilmiştir. Kandaki IgM düzeyi yenidoğan döneminde en düşük iken, 16-18 yaşları arasında en yüksek seviyededir (Bayram et al. 2019).

Ayrıca yapılan bir araştırma kan IgG düzeylerinin doğum döneminde yükseldiğini, altıncı aya kadar düştüğünü ve ardından 18 yaşında zirveye ulaştığını bulmuştur (Bayram et al. 2019). Tamamen farklı bir çalışma, sağlıklı bebeklerin çoğunun kan IgG, IgM ve IgA düzeylerinin, dünya çapında bildirilenlere eşit bir ortalama değerle, uluslararası standardın normal aralığında olduğunu bulmuştur (Nassar et al, 2019).

Bir araştırmaya göre, koronavirüs bulaşmış çocuklarda ve yetişkinlerde IgG düzeyleri, ilk değerlendirmeden 180 gün sonra önemli ölçüde azalma göstermiştir. Yaş, cinsiyet veya klinik semptomlara göre IgG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusu olmamıştır. IgG titresi ile T30 değeri arasında da bir bağlantı mevcut olup, T180'de yavrular, ebeveynlerinden daha düşük düzeyde anti-SARS-CoV-2 antikorları sergilemiştir. Bu sonuçlar genellikle araştırmamızın bulgularıyla tutarlıdır (Bloise et al, 2021).

Erken çocukluktan geç ergenliğe kadar, IgG ve IgA düzeylerinde önemli orak genotip varyasyonları mevcut olup, şiddetli ve hafif genotipte daha yüksek IgA ve IgG düzeyleri söz konusudur. Ek olarak, bu çalışmanın sonuçları, IgA ve IgG düzeylerinin, hidroksiüre tedavisinin yoğunlaştırılmasını takiben dramatik bir şekilde arttığını, ancak transfüzyon programına katılan

çocuklarda sabit kaldığını göstermiştir. Ig düzeylerindeki bu değişikliklere sebep olan mekanizmalar ve bunların klinik önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Daha fazla araştırma yapılması gerektiğine inanılmaktadır (Cherif-Alami et al, 2019).

## **4.2 Hastaların Yaşları**

Bu çalışma, yaşları 1 ay ile 5 yaş arasında değişen çocukları içermekte olup, iki farklı yaş grubuna ayrılmıştır: (1 ay ile 3 yaş arası) ve (3,5 yaş ile 5 yaş arası). Aşağıda Çizelge 4.4'de gösterildiği gibi, her iki grup için immünolojik faktörlerin frekansları belirlenmiştir.

**Çizelge 4.4** Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı

İmmünolojik testler	N.R	(1 Ay- 3 Yaş)						(3,5-5)Yaş						Toplam
		Örnekler			Kontrol grubu			Örnekler			Kontrol grubu			
		N.O	%	ortalama	N.O	%	ortalama	N.O	%	ortalama	N.O	%	ortalama	
<b>IgG</b>	800-1800 mg/dL	60	50 %	±622.92	6	5%	±893.64	40	33.3 %	±613.65	14	11.7 %	±874.19	120
<b>IgM</b>	60-280 mg/dL	60	50 %	±70.22	6	5%	±157.34	40	33.3 %	±51.98	14	11.7 %	±142.00	120
<b>C4</b>	20-50 mg/dL	60	50 %	±21.20	6	5%	±27.42	40	33.3 %	±19.05	14	11.7 %	±25.28	120
<b>Wbc</b>	4-11 10 <sup>9</sup> /L	60	50 %	±7.37	6	5%	±14.09	40	33.3 %	±6.58	14	11.7 %	±5.80	120
<b>Lym</b>	0.8-4 10 <sup>9</sup> /L	60	50 %	±1.95	6	5%	±5.57	40	33.3 %	±1.94	14	11.7 %	±1.92	120
<b>Gran</b>	2-7.8 10 <sup>9</sup> /L	60	50 %	±3.59	6	5%	±6.48	40	33.3 %	±2.77	14	11.7 %	±3.30	120

Birinci yaş grubundaki hastaların IgG düzeyleri (mg/dL 622,92), ikinci yaş grubundaki hastaların IgG düzeyleri (mg/dL 613,65) olmuş ve bu oranlar kontrol örneklerinininkilerle karşılaştırılabilir olmuştur.

IgM oranı birinci yaş grubunda (mg/dL 70,22) ve ikinci yaş grubunda (mg/dL 51,98) ortaya çıkmış, birinci yaş grubunda IgM oranında belirgin bir artış olmuştur. İkinci yaş grubunda ise kontrol örnekleri ile karşılaştırılmıştır ve IgM oranının hastalarda IgM'nin ortalamasının üzerinde olduğu ortaya çıkmıştır.

C4 oranı ise birinci yaş grubunda (021,2 mg/dL), ikinci yaş grubunda (mg/dL 19,05) olarak ortaya çıkmış, daha yüksek düzeyler gösteren kontrol örnekleriyle karşılaştırıldığında iki yaş grubu arasında küçük bir fark söz konusu olmuştur.

Kontrol örnekleriyle karşılaştırıldığında, WBC oranı birinci yaş grubunda (109/L 7,37) hücre/L ve ikinci yaş grubunda (109/L 6,58) hücre/L olarak ortaya çıkmış, iki grup arasında küçük bir fark söz konusu olmuştur.

Ek olarak, birinci yaş grubundaki ortalama Lym sayısı (109/L 1,95 hücre/L), ancak ikinci yaş grubunda (109/L 1,94 hücre/L) olmuş, bu sonuç ta pratik olarak kontrol örnekleriyle aynı olmuştur.

GRAN oranı birinci yaş grubunda (109/L 3,59) hücre/litre, ikinci yaş grubunda (109/L 2,77) hücre/litre olmuş, birinci ve ikinci yaş grupları arasında, daha yüksek düzeylerde ortaya çıkan kontrol örneklerine kıyasla dikkate değer bir fark söz konusu olmuştur.

İspanya'daki Autonomous University of Barcelona'da kayıtlı araştırmaya göre, IgG, IgM ve C4 immünoglobulinlerinin oranı birinci yaş grubunda (1-3 yaş) ikinci yaş grubuna (3,5-5 yaş) göre daha yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni anne bağışıklığının sonucu olarak birinci yaş grubundaki çocuğun bağışıklığının ikinci yaş grubundaki çocuğa göre daha yüksek olması olabilir (Garcia-Prat *et al.* 2018).

Malawili çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, anne sağlığının birinci yaş grubundaki (1 Ay - 2 Yaş) yeni doğan çocukların bağışıklığında önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiş, HIV pozitif annesi olan çocuklar için IgG ve IgM düzeylerinde sırasıyla 874 ve 42 (mg/dL) ile önemli bir düşüş meydana gelmiştir (Baroncelli *et al.* 2020).

#### 4.3 Yaşın Çalışılan Bağışıklık Faktörleri Üzerindeki Etkisi

Çizelge 4.5 Yaşla birlikte immünolojik faktörlerin istatistiksel analizi

İmmünolojik testler	(1 Ay -3 Yaş)				(3,5-5)Yaş			
	ortala ma	SS	T-test	Anla mlık Düzey i	ortala ma	SS	T-test	Anlamlı ık Düzeyi
<b>IgG</b>	±622.92	203.60	0.13	0.89	±613.65	137.20	0.15	0.87
<b>IgM</b>	±70.22	25.38	1.82	0.08	±51.98	8.42	2.20	0.46
<b>C4</b>	±21.20	6.83	1.02	0.31	±19.05	5.59	1.05	0.30
<b>Wbc</b>	±7.37	0.97	1.20	0.23	±6.58	2.55	1.09	0.29
<b>Lym</b>	±1.95	0.64	0.06	0.94	±1.94	0.79	0.06	0.94
<b>Gran</b>	±3.59	0.97	2.46	0.01	±2.77	0.93	2.48	0.01

Çalışılan immünomodülatör faktörler ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bir aylık yenidoğanların IgG konsantrasyonu ortalama 8,48 g/L, çoğunluğu IgG1 izotipi (toplamın %89,0'ı) ve yalnızca 0,46-0,65 g/L IgG2'dir. 6 aylıkken daha düşük toplam IgG ve IgG1 düzeyleri, maternal antikorların kaybını yansıtmaktadır. Bununla birlikte, 24. aydaki düzeyleri, aynı yaştaki çiftler için bildirilen normlardan daha yüksek olmuştur. Tanıdan yirmi dört ay sonra, anormal izotopik dağılım devam etmiş olup, IgG2 halen büyük ölçüde yetersiz temsil edilmektedir (Baroncelli S. et al, 2020). Farklı bir çalışmada, 6 haftalık bebekler, HUU akranlarına kıyasla daha yüksek ortalama toplam IgG ve IgG1 düzeyleri ve önemli ölçüde daha düşük IgG2 düzeyleri göstermiştir (Baroncelli et al, 2022).

Yaşla birlikte serum IgM konsantrasyonundaki bilinen artışa rağmen, yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılanların yaşlarında anlamlı bir fark görülmemiştir. IgM, hem birincil hem de ikincil bağışıklık tepkileri sırasında üretilen ilk antikor olduğundan ve enfeksiyon tedavisini takiben hızla azaldığından, bu bulgu anlamlıdır (Nassar *et al.* 2019).

Yapılan bir çalışmada, tekrarlayan akut otitis media, sinüzit veya pnömonisi olan toplam 84 çocuk ve genç yetişkin ve 74 sağlıklı kontrol, tamamlayıcı faktör C4 C4A ve C4B paternlerine ve C4A ve C4B genlerinin kopya sayımlarına sahiptir. C4A eksikliği, çocukları ve genç yetişkinleri solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale getirebilen hafif bir doğuştan gelen bağışıklık bozukluğudur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde tekrarlayan akut otitis media, maksiller sinüzit veya pnömoninin nedeninin araştırılmasında C4 geni için test yapılmalıdır (Kainulainen L. *et al.*, 2012). Bir çalışmanın sonuçları, akut sıtması olan hem çocukların hem de yetişkinlerin, hastalık ilerledikçe önemli ölçüde daha düşük ek C4 düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Hipokomplikasyon riski yüksek olarak derecelendirilmiştir ( $p = 0.01$ ). 10. günde, C4 düzeyleri ortalamanın önemli ölçüde üzerinde olmuş; 20. günde ve 30. günde, kontrol grubuna göre normale dönmüşlerdir. C4 takviyesinin *P. falciparum*'da *P. vivax*'a göre çok daha düşük olduğu gösterilmiştir (Siddique and Ahmed 1995).

Araştırmacılar, PB (birincil B soyu) olan hastalarda, IgM ve IgG1 düzeylerinin WBC ile negatif bağlantılı olduğunu bulmuşlardır. Periferik kanlarında (PB) düşük beyaz kan hücresi sayımı olan hastaların, normal aralığın dışında IgG düzeylerine sahip olma olasılığı daha yüksektir (25-75 IgG varyasyonları) (Potapnev *et al.* 2004).

#### **4.4 Çalışılan İmmünolojik Faktörlerin Cinsiyete Göre Oranları**

Bu çalışmaya her iki cinsiyetten çocuklar dahil edilmiş olup, birinci grup erkeklerden (%49), ikinci grup (%51) kadınlardan oluşturulmuştur. Her iki cinsiyet için bağışıklık faktörlerinin düzeyleri, aşağıda Çizelge 4.6 'de gösterildiği gibi belirlenmiştir:

**Çizelge 4.6** Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri

immünolojik testler	N.R	Erkek								Kadın								TOPLAM N.O
		Örnekler			Kontrol grubu			TOP LAM	%100	Örnekler			Kontrol grubu			TOP LAM	%100	
		N.O	%	ortalama	N.O	%	ortalama			N.O	%	ortalama	N.O	%	ortalama			
<b>IgG</b>	800-1800 mg/dL	47	79.66%	±577.28	12	20.34%	±979.53	59	100%	53	86.9%	±670.88	8	13.1%	±716.18	61	100%	120
<b>IgM</b>	60-280mg/dL	47	79.66%	±63.70	12	20.34%	±154.43	59	100%	53	86.9%	±62.68	8	13.1%	±129.57	61	100%	120
<b>C4</b>	20-50mg/dL	47	79.66%	±19.73	12	20.34%	±31.52	59	100%	53	86.9%	±20.79	8	13.1%	±19.04	61	100%	120
<b>Wbc</b>	4-11 mg/dL	47	79.66%	±7.38	12	20.34%	±7.17	59	100%	53	86.9%	±6.78	8	13.1%	±6.53	61	100%	120
<b>Lym</b>	0.8-4 mg/dL	47	79.66%	±2.28	12	20.34%	±2.76	59	100%	53	86.9%	±1.74	8	13.1%	±1.74	61	100%	120
<b>Gran</b>	2-7.8 mg/dL	47	79.66%	±3.28	12	20.34%	±3.72	59	100%	53	86.9%	±3.19	8	13.1%	±3.43	61	100%	120

Birinci gruptaki (Erkek) hastaların IgG oranının (mg/dL 577,28), ikinci gruptaki (Kadın) hastaların IgG oranının (mg/dL 670,88) olması anlamlı bir artışı ortaya koymaktadır.

IgM oranı ise birinci gruptaki hastalarda (mg/dL 63,70), ikinci grupta (mg/dL 62,68) oranında ortaya çıkmış olması, IgM oranlarının hasta oranlarından daha yüksek olduğu kontrol grubuna kıyasla iki grup arasında hafif bir fark söz konusu olmuştur.

Kontrol örnekleri ile karşılaştırıldığında C4 ortalaması birinci grupta 19,73 mg/dL, ikinci grupta 20,79 mg/dL olması sonucunda, iki grup arasında küçük bir fark söz konusu olmuştur.

Birinci gruptaki ortalama WBC sayısı (109/L 7.38) hücre/litre ve ikinci grupta ortalama WBC sayısı (109/L 6,78) hücre/litre olması, kontrol örneklerine kıyasla erkeklerde kadınlara göre makul bir fark ortaya koymuştur.

Ortalama Lym sayısı ise birinci grupta (109/L 2,28 hücre/litre), ikinci grupta ise (109/L 1,74 hücre/litre) oranlarıyla her iki grupta hemen hemen aynı oranlarda ortaya çıkmıştır.

Ortalama Gran hücre sayısı birinci grupta (109/L 3,28), ikinci grupta (109/L 3,19) olmuş ve oranlar kontrol örnekleriyle karşılaştırıldığında iki grup arasında hemen hemen aynı olmuştur.

IgM, C4 ve kan hücresi sayımlarının oranları, kontrol örnekleriyle karşılaştırıldığında erkekler ve kadınlar arasında karşılaştırılabilir görünmektedir, ancak, IgG oranının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüş olması, cinsiyetin IgG üretimini incelenen diğer immünolojik bileşenlerden daha fazla etkilediğini göstermektedir.

Flanagan ve Klein tarafından yapılan başka bir çalışmada, bizim bulgularımızla uyumlu olarak, kadınların immünoglobulin düzeyleri erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (Flanagan and Klein 2016).

**Çizelge 4.7** Çalışılan immünolojik faktörlerin cinsiyete göre istatistiksel analizi

İmmünolojik testler	Erkek				Kadın			
	Ortalama	SS	T-testi	Anlamlılık düzeyi	Ortalama	SS	T-testi	Anlamlılık düzeyi
<b>IgG</b>	±577.28	200.10	1.50	0.14	±670.88	148.10	1.54	0.13
<b>Igm</b>	±63.70	26.14	0.09	0.92	±62.68	19.73	0.09	0.92
<b>C4</b>	±19.73	6.29	0.50	0.61	±20.79	6.50	0.50	0.61
<b>Wbc</b>	±7.38	2.33	0.90	0.37	±6.78	1.44	0.83	0.41
<b>Lym</b>	±2.28	0.87	2.20	0.03 *	±1.74	0.49	1.95	0.06
<b>Gran</b>	±3.28	0.84	0.23	0.81	±3.19	1.17	0.24	0.80

Erkeklerde lenfosit sayısında 0,05 düzeyinde bir korelasyon söz konusu iken kadınlarda olmamış; diğer immünolojik değişkenler ile cinsiyet arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Önceki bir araştırmaya göre, cinsiyet ile kandaki IgG düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır olup, bu sonuç bizim bulgularımızla çelişmektedir (Schauer *et al.* 2003).

Bir araştırmaya göre IgG'nin IgM'ye oranı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiş olup ( $p>0,05$ ), bu sonuç, bizim sonuçlarımızla uyumludur (El Mashad *et al.* 2017)

Bir araştırma, kadınların erkeklerden önemli ölçüde daha yüksek IgM ve IgG düzeylerine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Üç immünoglobulinin serum konsantrasyonları üzerinde tutarlı bir mevsimsel etkiye dair kanıt söz konusu değildir. Her yaş grubundaki her bir immünoglobulinin serum düzeyleri büyük farklılıklar göstermiştir. Son derece düşük sayılar nadir değildir (Stoop *et al.* 1969).

Yapılan bir çalışmada, yaş grupları boyunca her iki cinsiyetin düzeylerini karşılaştırmak için farklı yaşlardan 503 çocuğun IgG, IgA ve IgM düzeyleri belirlenmiştir. Her grupta, erkek ve kadınlar öğrenci t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışma, yetişkinler arasındaki üç ana

immünoglobulinin dağılımlarının esasen normal olduğunu, ancak seçilen grubun türüne göre değiştiğini göstermiştir (Butterworth *et al.* 1967).

Bir çalışmada ortalama IgG düzeyi her iki cinsiyette 910,424 mg/dL iken erkeklerde 912,452 mg/dL, kadınlarda 902,404 mg/dL olarak bulunmuştur. Ortalama total IgM düzeyi erkeklerde 96,750 mg/dL, 96,56 mg/dL olup, bu sonuç kadınlarda bizim bulgularımızla çelişmektedir (Al Shamahy *et al.* 2019).

#### **4.5 Komorbiditeler ve Tekrarlayan Hastalıklar**

Aşağıda Çizelge 4.8 belirtildiği gibi, hasta çocuklarda çeşitli oranlarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar, akciğer enfeksiyonları ve tekrarlayan tonsilit dahil olmak üzere dört tür eşlik eden yaygın hastalık tespit edilmiştir.

**Çizelge 4.8** Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar

Patolojik vakalar	NO	%		IgG	IgM	C4	WBC	Lym	Gran
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları	33	33%	Ortalama	±668.7400a5	±63.7200a5	±20.7500a10	6.2482ab±	±1.8636a	±2.9192a
			S.S	158.16151	33.36213	6.77745	1.45122	0.44565	1.11577
Tekrarlayan gastroenterit	28	28%	Ortalama	±690.5091a11	±56.2333a6	±22.7100a10	±6.9189ab9	±2.1386a7	±3.3127a11
			S.S	175.53575	11.51567	5.93548	1.54120	0.77817	0.89194
Sık akciğer enfeksiyonları	23	23%	Ortalama	560.1300a10±	±83.5000a2	±20.4444a9	±8.1812a8	±1.9275a8	±3.7860a5
			S.S	192.01214	17.53625	5.20075	2.61850	0.66157	0.86057
Tekrarlayan tonsilit	16	16%	Ortalama	±579.2400a5	±66.1500a4	±18.7833a6	±5.1250b2	2.0880a5±	3.2467a3±
			S.S	222.96568	22.44705	5.78668	0.03536	1.24518	0.21455
<b>Toplam</b>	100	%100							

IgG oranı İYE'de (mg/dL 668,74), gastroenteritlerde (mg/dL 690,50), solunum yolu enfeksiyonlarında (mg/dL 560,13), tekrarlayan tonsillitlerde (mg/dL 579,24) olarak ortaya çıkmıştır. Gastroenterit oranı diğer hastalıklara göre daha yüksektir.

IgM düzeyleri idrar yolu enfeksiyonu (İYE), gastroenterit, pnömoni ve tonsilit olanlarda sırasıyla (mg/dL 63,72), (mg/dL 56,23), (mg/dL 83,50) ve (mg/dL 66,15) olarak bulunmuş olup, Tekrarlayan pnömonili kişilerde insidans artmıştır.

C4 oranı (İYE), gastroenterit, pnömoni ve tonsilit olan hastalarda sırasıyla (mg/dL 20,75), (mg/dL 22,71), (mg/dL 20,44), (mg/dL 18,78) şeklinde ortaya çıkmış olup, tekrarlayan tonsilit olan hastalarda daha yüksek orandadır.

İYE ile enfekte kişilerde beyaz kan hücresi oranı (6,24) 109/L, gastroenterit vakalarında (6,91) 109/L, solunum yolu enfeksiyonu vakalarında (8,18) 109/L, tekrarlayan tonsilit vakalarında (5,12) 109/L olarak ortaya çıkmıştır. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda, diğer hastalıkları olanlara göre daha yüksek WBC sayısı söz konusu olmuştur.

Lym oranı ise idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, pnömoni ve tonsilit olan kişilerde, sırasıyla 1,86 (109/L), 2,13 (109/L), 1,92 (109/L), ve 2,08 (109/L) olarak görülmüş olup, tekrarlayan gastroenteriti olanlarda daha yüksek orandadır.

İdrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, pnömoni ve tonsilit olan hastalarda gran insidansı sırasıyla (109/L 2,91), (3,31109/L), (109/L 3,78) ve (109/L 3,24) olmuş, tekrarlayan pnömonili kişilerde insidans artmıştır.

Yapılan bir çalışmada, bebeklerde septisemi insidansında %7'lik bir artış olduğunu ve böbreklerin anormal olduğuna dair işaretler gösterme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (Beetz 2012). Bir başka araştırma, 18 yaş altı çocukların %38'inde pnömoni olduğunu göstermiş olup, bu sonuç, gençlerde hastalığın yüksek düzeyine ilişkin

çalışmamızla tutarlıdır. Ayrıca tekrarlayan hırıltısı olan hastaların oranı %28 olup, %20'si doğuştan kalp hastasıdır (Bolursaz *et al.* 2017).



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız şu sonuçlara ulaşmıştır:

- Çalışma altındaki çocuklarda kontrol örneklerine kıyasla hem IgG, IgM hem de C4 düzeyinde bir azalma görülmüştür. En düşük IgM olmuş, bunu IgG ve C4 takip etmiştir. IgM'de önemli farklılıklar söz konusu olmuş, immün hücre sayıları kontrol numuneleri için yakınsama oranlarında olmuştur.
- İkinci yaş grubunda (3,5-5 yaş) bazı immün faktörlerin düzeylerinde azalma olmakla beraber, küçük yaş grubundaki çocuklardan daha fazla olmuştur. Bağışıklık faktörleri ile yaş açısından önemli bir fark olmaksızın, erkek ve kadınlar arasında bu faktörlerin düzeylerinde bir tutarsızlık söz konusu olmuştur. Erkeklerde lenfositlerin sayımında anlamlı bir ilişki vardır.
- İdrar yolu enfeksiyonları, %33 ile, enfekte çocuklarda en yüksek insidansı göstermiştir. Bunu %28 ile mide ve tekrarlayan bağırsak enfeksiyonları ve daha sonra akciğer iltihabı ve tonsilit izlemiştir. Çalışma altındaki çocuklarda her tekrarlayan enfeksiyon vakası için çalışılan bağışıklık faktörlerinin düzeylerindeki farklılıklar söz konusudur.

## KAYNAKLAR

- Abbott, J. K. and Gelfand, E. W. 2015. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management, and treatment. *Immunology and Allergy Clinics*, 35(4): 637-658.
- Abu-Raya, B., Kollmann, T. R., Marchant, A. and MacGillivray, D. M. 2016. The immune system of HIV-exposed uninfected infants. *Frontiers in immunology*, 7: 383.
- Agarwal, S. and Mayer, L. 2013. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11(9): 1050-1063.
- Agarwal, S., Smereka, P., Harpaz, N., Cunningham-Rundles, C. and Mayer, L. 2011. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflammatory bowel diseases*, 17(1): 251-259.
- Al Shamahy, H. A. A., Nassar, M. Y., Salah, M. M., Al-Magrami, R. T. F. and Al-Moyed, K. A. 2019. Immunoglobulin levels (IgG, IgM and IgA): normal values for healthy infants and children in Sana'a City Yemen. *GJPNC*, 1: 5.
- Alkhairy, O. K., Perez-Becker, R., Driessen, G. J., Abolhassani, H., Van Montfrans, J., Borte, S. and Hammarström, L. 2015. Novel mutations in TNFRSF7/CD27: Clinical, immunologic, and genetic characterization of human CD27 deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(3): 703-712.
- Al-Samkari, H. and Berliner, N. 2018. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*, 13: 27-49.
- Apostol, A. C., Jensen, K. D. and Beaudin, A. E. 2020. Training the fetal immune system through maternal inflammation—a layered hygiene hypothesis. *Frontiers in immunology*, 11: 123.
- Aslam, A., Misbah, S. A., Talbot, K. and Chapel, H. 2004. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. *Clinical immunology*, 112(1): 24-29.
- Baker, M. G. and Nowak-Wegrzyn, A. 2020. Food allergy prevention: current evidence. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 23(3): 196-202.

- Bányai, K., Estes, M. K., Martella, V. and Parashar, U. D. 2018. Viral gastroenteritis. *The Lancet*, 392(10142): 175-186.
- Baroncelli, S., Galluzzo, C. M., Liotta, G., Andreotti, M., Orlando, S., Ciccacci, F. and Giuliano, M. 2020. Dynamics of immunoglobulin G subclasses during the first two years of life in Malawian infants born to HIV-positive mothers. *BMC pediatrics*, 20(1): 1-9.
- Baroncelli, S., Galluzzo, C. M., Orlando, S., Mphwere, R., Kavalo, T., Luhanga, R. and Giuliano, M. 2022. Immunoglobulin G passive transfer from mothers to infants: total IgG, IgG subclasses and specific antipneumococcal IgG in 6-week Malawian infants exposed or unexposed to HIV. *BMC Infectious Diseases*, 22(1): 1-8.
- Basha, S., Surendran, N. and Pichichero, M. 2014. Immune responses in neonates. *Expert review of clinical immunology*, 10(9): 1171-1184.
- Bayram, R. O., Özdemir, H., Emsen, A., DAĞI, H. T. and Artac, H. 2019. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turkish journal of medical sciences*, 49(2): 497-505.
- Beetz, R. 2012. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. *Current opinion in pediatrics*, 24(2): 205-211.
- Bhatia, V., Garg, P. K., Agarwal, V., Sharma, M. and Ray, S. 2007. Inflammatory papillary stenosis due to *Giardia lamblia* in a patient with hyper-immunoglobulin M immunodeficiency syndrome. *Gastrointestinal endoscopy*, 66(1): 181-182.
- Bloise, S., Marcellino, A., Testa, A., Dilillo, A., Mallardo, S., Isoldi, S. and Lubrano, R. 2021. Serum IgG levels in children 6 months after SARS-CoV-2 infection and comparison with adults. *European Journal of Pediatrics*, 180(11): 3335-3342.
- Bode, L. 2012. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, 22(9): 1147-1162.
- Bolursaz, M. R., Lotfian, F., Ghaffaripour, H. A. and Hassanzad, M. 2017. Underlying causes of persistent and recurrent pneumonia in children at a pulmonary referral hospital in Tehran, Iran. *Archives of Iranian medicine*, 20(5): 266-269.
- Bonilla, F. A., Bernstein, I. L., Khan, D. A., Ballas, Z. K., Chinen, J., Frank, M. M. and Sorensen, R. U. 2005. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 94(5): S1-S63.

- Bonilla, F. A., Khan, D. A., Ballas, Z. K., Chinen, J., Frank, M. M., Hsu, J. T. and Khan, D. 2015. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(5): 1186-1205.
- Booth, C., Romano, R., Roncarolo, M. G. and Thrasher, A. J. 2019. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Human Molecular Genetics*, 28(R1): R15-R23.
- Bosch, A., Pintó, R. M. and Guix, S. 2014. Human astroviruses. *Clinical microbiology reviews*, 27(4): 1048-1074.
- Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Ailal, F., Bobby Gaspar, H., Al-Herz, W. and Sullivan, K. E. 2018. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *Journal of clinical immunology*, 38(1): 129-143.
- Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Al-Herz, W., Ailal, F., Chatila, T. and Tangye, S. G. 2020. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of clinical immunology*, 40(1): 66-81.
- Brandtzaeg, P. 2010. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *The Journal of pediatrics*, 156(2): S8-S15.
- Bruton, O. C. (1952). A decade with agammaglobulinemia. *The Journal of pediatrics*, 60(5): 672-676.
- Bulut, F., Cumbul, A. and Ballica, B. 2020. Clinical Importance of Family History in Recurrent Chronic Tonsillitis Pediatric Patients: Mini-Review. *Journal of Pediatrics and Pediatric Medicine*, 5: 43.
- Butterworth, M., McClellan, B. and Aklansmith, M. (1967). Influence of sex on immunoglobulin levels. *Nature*, 214(5094): 1224-1225.
- Chapel, H. 2012. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee on primary immunodeficiency 2011. *Clinical & Experimental Immunology*, 168(1): 58-59.
- Chaplin, D. D. 2010. Overview of the immune response. *Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2): S3-S23.
- Chaussabel, D., Pascual, V. and Banchereau, J. 2010. Assessing the human immune system through blood transcriptomics. *BMC biology*, 8(1): 1-14.

- Chen, J. and Subbarao, K. 2007. The immunobiology of SARS. *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 443-472.
- Cherif-Alami, S., Hau, I., Arnaud, C., Kamdem, A., Coulon, B., Idoux, E. and Pondarré, C. 2019. Serum immunoglobulin levels in children with sickle cell disease: a large prospective study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10): 1688.
- Chiu, M. L., Goulet, D. R., Teplyakov, A. and Gilliland, G. L. 2019. Antibody structure and function: the basis for engineering therapeutics. *Antibodies*, 8(4): 55.
- Chowdhury, M. A., Hossain, N., Kashem, M. A., Shahid, M. A. and Alam, A. 2020. Immune response in COVID-19: A review. *Journal of infection and public health*, 13(11): 1619-1629.
- Chua, I., Standish, R., Lear, S., Harbord, M., Eren, E., Raeiszadeh, M. and Webster, D. 2007. Anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical & Experimental Immunology*, 150(2): 306-311.
- Clay, C., Donart, N., Fomukong, N., Knight, J. B., Lei, W., Price, L. and Harrod, K. S. 2012. Primary severe acute respiratory syndrome coronavirus infection limits replication but not lung inflammation upon homologous rechallenge. *Journal of virology*, 86(8): 4234-4244.
- Corrons, J. L., Casafont, L. B. and Frasnado, E. F. 2021. Concise review: how do red blood cells born, live, and die?. *Annals of Hematology*, 100(10): 2425-2433.
- Cunningham-Rundles, C. 2010. How I treat common variable immune deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(1): 7-15.
- Desselbrerger, U. Viral gastroenteritis. *Medicine*, 45: 690–694.
- Dhalla, F., Da Silva, S. P., Lucas, M., Travis, S. and Chapel, H. 2011. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clinical & Experimental Immunology*, 165(1): 1-7.
- Dowling, D. J. and Levy, O. 2014. Ontogeny of early life immunity. *Trends in immunology*, 35(7): 299-310.
- El Hennawi, D. E. D., Geneid, A., Zaher, S. and Ahmed, M. R. 2017. Management of recurrent tonsillitis in children. *American Journal of Otolaryngology*, 38(4): 371-374.

- El Mashad, G. M., Ibrahim, S. A. E. H. and Abdelnaby, S. A. A. 2017. Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. *Electronic physician*, 9(2): 3728.
- Ferre, E. M., Rose, S. R., Rosenzweig, S. D., Burbelo, P. D., Romito, K. R., Niemela, J. E. and Lionakis, M. S. 2016. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI insight*, 1: 13.
- Fleisher, T. A. and Oliveira, J. B. 2012. Monogenic defects in lymphocyte apoptosis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 12(6): 609-615.
- Fouda, G. G., Martinez, D. R., Swamy, G. K. and Permar, S. R. 2018. The Impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *Immunohorizons*, 2(1): 14-25.
- Friedman, N. R., Prager, J. D., Ruiz, A. G. and Kezirian, E. J. 2016. A pediatric grading scale for lingual tonsil hypertrophy. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 154(1): 171-174.
- Fujioka, T., Kawashima, H., Nishimata, S., Ioi, H., Takekuma, K., Hoshika, A. and Miyawaki, T. 2011. Atypical case of X-linked agammaglobulinemia diagnosed at 45 years of age. *Pediatrics International*, 53(4): 611-612.
- Fung, T. S. and Liu, D. X. 2019. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol*, 73(1): 529-57.
- Ganal-Vonarburg, S. C., Hornef, M. W. and Macpherson, A. J. 2020. Microbial–host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science*, 368(6491): 604-607.
- Gandhi, K., Parikh, P., Aronow, W. S., Desai, H., Amin, H., Sharma, M. and Rubinstein, A. 2010. A case of explosive progression of hepatocellular carcinoma in a patient with common variable immunodeficiency (CVID). *Journal of gastrointestinal cancer*, 41(4): 281-284.
- Garcia-Prat, M., Vila-Pijoan, G., Martos Gutierrez, S., Gala Yerga, G., García Guantes, E., Martínez-Gallo, M. and Hernández-González, M. 2018. Age-specific pediatric reference ranges for immunoglobulins and complement proteins on the Oplitite™ automated turbidimetric analyzer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(6): e22420.

- Gennery, A. 2017. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Research*, 6.
- Gibbons, D., Fleming, P., Virasami, A., Michel, M. L., Sebire, N. J., Costeloe, K. and Hayday, A. 2014. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants. *Nature medicine*, 20(10): 1206-1210.
- Goldstein, M. F., Goldstein, A. L., Dunsky, E. H., Dvorin, D. J., Belecanech, G. A. and Shamir, K. 2006. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(6): 717-730.
- Goldstein, M. F., Goldstein, A. L., Dunsky, E. H., Dvorin, D. J., Belecanech, G. A. and Shamir, K. 2008. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clinical and Developmental Immunology*, 2: 8.
- Goldstein, M. F., Goldstein, A. L., Dunsky, E. H., Dvorin, D. J., Belecanech, G. A. and Shamir, K. 2006. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(6): 717-730.
- Gopalakrishna, K. P., Macadangdang, B. R., Rogers, M. B., Tometich, J. T., Firek, B. A., Baker, R. and Hand, T. W. 2019. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Nature medicine*, 25(7): 1110-1115.
- Greer, F. R., Sicherer, S. H., Burks, A. W. and Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. 2008. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 121(1): 183-191.
- Griffith, L. M., Cowan, M. J., Notarangelo, L. D., Puck, J. M., Buckley, R. H., Candotti, F. and Shearer, W. T. 2009. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *Journal of allergy and clinical immunology*, 124(6): 1152-1160.
- Grimbacher, B. 2014. The European society for immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clinical and experimental immunology*, 178(1): 18.
- Haapaniemi, E. M., Kaustio, M., Rajala, H. L., van Adrichem, A. J., Kainulainen, L., Glumoff, V. and Kere, J. 2015. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia,

- lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(4): 639-648.
- Hitzig, W. H. 2003. The discovery of agammaglobulinaemia in 1952. *European journal of pediatrics*, 162(5): 289-304.
- Hoang, K. L. and Ta, A. T. 2021. Severe recurrent pneumonia in children: Underlying causes and clinical profile in Vietnam. *Annals of Medicine and Surgery*, 67: 102476.
- Hoffbrand, A. V., Moss, P. A. H. and Pettit, J. E. 2011. Non-Hodgkin lymphoma. Hoffbrand AV, Moss PAH, editirs. *Essential Hematology*. 6th edn. Oxford, UK: Wiley-Blackwell publications, 5(12): 253-271.
- Holland, S. M. 2013. Chronic granulomatous disease. *Hematology/Oncology Clinics*, 27(1): 89-99.
- Holland, S. M. 2013. Chronic granulomatous disease. *Hematology/Oncology Clinics*, 27(1): 89-99.
- Hornef, M. W. and Torow, N. 2020. ‘Layered immunity’ and the ‘neonatal window of opportunity’—timed succession of non-redundant phases to establish mucosal host–microbial homeostasis after birth. *Immunology*, 159(1): 15-25.
- Hovingh, E. S., van Gent, M., Hamstra, H. J., Demkes, M., Mooi, F. R. and Pinelli, E. 2017. Emerging *Bordetella pertussis* strains induce enhanced signaling of human pattern recognition receptors TLR2, NOD2 and secretion of IL-10 by dendritic cells. *PloS one*, 12(1): e0170027.
- Huang, Q., Hua, H., Li, W., Chen, X. and Cheng, L. 2020. Simple hypertrophic tonsils have more active innate immune and inflammatory responses than hypertrophic tonsils with recurrent inflammation in children. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 49(1): 1-9.
- Hur, S. 2019. Double-stranded RNA sensors and modulators in innate immunity. *Annual review of immunology*, 37: 349.
- Kainulainen, L., Peltola, V., Seppänen, M., Viander, M., He, Q., Lokki, M. L. and Ruuskanen, O. 2012. C4A deficiency in children and adolescents with recurrent respiratory infections. *Human Immunology*, 73(5): 498-501.

- Kallies, A. and Malissen, B. 2013. New insights into lymphocyte activation and differentiation. *Current opinion in immunology*, 25(3): 297-299.
- Kallionpaa, H., Elo, L. L., Laajala, E., Mykkänen, J., Ricaño-Ponce, I., Vaarma, M. and Lahesmaa, R. 2014. Innate immune activity is detected prior to seroconversion in children with HLA-conferred type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes*, 63(7): 2402-2414.
- Kamekura, R., Imai, R., Takano, K., Yamashita, K., Jitsukawa, S., Nagaya, T. and Himi, T. 2016. Expression and localization of human defensins in palatine tonsils. *In Excellence in Otolaryngology*. Karger Publishers, 77: 112-118.
- King, J. R. and Hammarström, L. 2018. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *Journal of clinical immunology*, 38(1): 56-66.
- Klein, S. L. and Flanagan, K. L. 2016. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 16(10): 626-638.
- Knoll, B. M., Lindesmith, L. C., Yount, B. L., Baric, R. S. and Marty, F. M. 2016. Resolution of diarrhea in an immunocompromised patient with chronic norovirus gastroenteritis correlates with constitution of specific antibody blockade titer. *Infection*, 44(4): 551-554.
- Koch, S., Hufnagel, M., Theilacker, C. and Huebner, J. 2004. Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities. *Vaccine*, 22(7): 822-830.
- Koh, J. W. J. C., Wong, J. J. M., Sultana, R., Wong, P. P. C., Mok, Y. H. and Lee, J. H. 2017. Risk factors for mortality in children with pneumonia admitted to the pediatric intensive care unit. *Pediatric pulmonology*, 52(8): 1076-1084.
- Kollmann, T. R. and Marchant, A. (2017, November). Immunity and immunopathology in early human life. In *Seminars in Immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg, 39(6): 575-576.
- Kollmann, T. R., Kampmann, B., Mazmanian, S. K., Marchant, A. and Levy, O. 2017. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny. *Immunity*, 46(3): 350-363.
- Kollmann, T. R., Marchant, A. and Way, S. S. 2020. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science*, 368(6491): 612-615.

- Kovanen, P. E. and Leonard, W. J. 2004. Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the  $\gamma$ c-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunological reviews*, 202(1): 67-83.
- Lackey, K. A., Pace, R. M., Williams, J. E., Bode, L., Donovan, S. M., Järvinen, K. M. and McGuire, M. K. 2020. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence?. *Maternal & child nutrition*, 16(4): e13032.
- Laouar, A. 2020. Maternal leukocytes and infant immune programming during breastfeeding. *Trends in immunology*, 41(3): 225-239.
- Le Doare, K., Holder, B., Bassett, A. and Pannaraj, P. S. 2018. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Frontiers in immunology*, 9: 361.
- Lebrão, C. W., Cruz, M. N., Silva, M. H. D., Dutra, L. V., Cristiani, C., Affonso Fonseca, F. L. and Suano-Souza, F. I. 2020. Early identification of IgA anti-SARSCoV-2 in milk of mother with COVID-19 infection. *Journal of Human Lactation*, 36(4): 609-613.
- Lefranc, M. P. and Lefranc, G. 2020. Immunoglobulins or antibodies: IMGT® bridging genes, structures and functions. *Biomedicines*, 8(9): 319.
- Lepage, N., Huang, S. H. S., Nieuwenhuys, E. and Filler, G. 2010. Pediatric reference intervals for immunoglobulin G and its subclasses with Siemens immunonephelometric assays. *Clinical biochemistry*, 43(7-8): 694-696.
- Levy, J., Espanol-Boren, T., Thomas, C., Fischer, A., Tovo, P., Bordigoni, P. and Notarangelo, L. D. 1997. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *The Journal of pediatrics*, 131(1): 47-54.
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P. and Wu, J. 2020. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*, 92(4): 424-432.
- Liston, A., Enders, A. and Siggs, O. M. 2008. Unravelling the association of partial T-cell immunodeficiency and immune dysregulation. *Nature Reviews Immunology*, 8(7): 545-558.
- Lougaris, V., Lanzi, G., Baronio, M., Gazzarelli, L., Vairo, D., Lorenzini, T. and Plebani, A. 2018. Progressive severe B cell and NK cell deficiency with T cell senescence in adult CD40L deficiency. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 190: 11-14.

- Macpherson, A. J., de Agüero, M. G. and Ganal-Vonarburg, S. C. 2017. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(8): 508-517.
- Malamut, G., Verkarre, V., Suarez, F., Viallard, J. F., Lascaux, A. S., Cosnes, J. and Cellier, C. 2010. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 105(10): 2262-2275.
- Malek, A., Sager, R., Lang, A. B. and Schneider, H. 1997. Protein transport across the in vitro perfused human placenta. *American Journal of Reproductive Immunology*, 38(4): 263-271.
- Malissen, B., Gregoire, C., Malissen, M. and Roncagalli, R. 2014. Integrative biology of T cell activation. *Nature immunology*, 15(9): 790-797.
- Marchant, A., Appay, V., Van Der Sande, M., Dulphy, N., Liesnard, C., Kidd, M. and Whittle, H. 2003. Mature CD8+ T lymphocyte response to viral infection during fetal life. *The Journal of clinical investigation*, 111(11): 1747-1755.
- Marques, A. H., O'Connor, T. G., Roth, C., Susser, E. and Bjørke-Monsen, A. L. 2013. The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in neuroscience*, 7: 120.
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W. and Kim, H. L. 2018. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2): 1-10.
- Meyts, I., Bousfiha, A., Duff, C., Singh, S., Lau, Y. L., Condino-Neto, A. and Drabwell, J. 2021. Primary immunodeficiencies: a decade of progress and a promising future. *Frontiers in Immunology*, 11: 625753.
- Mills, E. L., Ryan, D. G., Prag, H. A., Dikovskaya, D., Menon, D., Zaslona, Z. and O'Neill, L. A. 2018. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1. *Nature*, 556(7699): 113-117.
- Mogensen, T. H. 2009. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical microbiology reviews*, 22(2): 240-273.

- Mold, J. E., Michaëlsson, J., Burt, T. D., Muench, M. O., Beckerman, K. P., Busch, M. P. and McCune, J. M. 2008. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*, 322(5907): 1562-1565.
- Mold, J. E., Réu, P., Olin, A., Bernard, S., Michaëlsson, J., Rane, S. and Frisé, J. 2019. Cell generation dynamics underlying naive T-cell homeostasis in adult humans. *PLoS biology*, 17(10): e3000383.
- Montella, S., Corcione, A. and Santamaria, F. 2017. Recurrent pneumonia in children: a reasoned diagnostic approach and a single centre experience. *International journal of molecular sciences*, 18(2): 296.
- Moraes-Pinto, M. I. D., Suano-Souza, F. and Aranda, C. S. 2021. Immune system: development and acquisition of immunological competence. *Jornal de pediatria*, 97: 59-66.
- Moretti, J. and Blander, J. M. 2014. Insights into phagocytosis-coupled activation of pattern recognition receptors and inflammasomes. *Current opinion in immunology*, 26: 100-110.
- Nassar, M. Y., Salah, M. M., Al-Shamahy, H. A. A., Al-Magrami, R. T. F. and Al-Moyed, K. A. 2019. Immunoglobulin levels (IgG, IgM and IgA): normal values for healthy infants and children in Sana'a City Yemen. *GJPNC*, 1: 5.
- Netea, M. G., Quintin, J. and Van Der Meer, J. W. 2011. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell host & microbe*, 9(5): 355-361.
- Neven, B., Diana, J. S., Castelle, M., Magnani, A., Rosain, J., Touzot, F. and Blanche, S. 2019. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(7): 1363-1373.
- Newton, K. and Dixit, V. M. 2012. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(3): a006049.
- Nicholson, L. B. 2016. The immune system. *Essays in biochemistry*, 60(3): 275-301.
- Olin, A., Henckel, E., Chen, Y., Lakshmikanth, T., Pou, C., Mikes, J. and Brodin, P. 2018. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*, 174(5): 1277-1292.
- Oxelius, V. A. (1979). IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Pædiatrica*, 68(1): 23-27.

- Ozdemir, O. 2021. Primary immunodeficiency diseases in the newborn. *Northern Clinics of İstanbul*, 8(4): 405.
- Ozen, A., Baris, S., Karakoc-Aydiner, E., Ozdemir, C., Bahceciler, N. N. and Barlan, I. B. 2010. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clinical Immunology*, 137(3): 374-383.
- Patria, F., Longhi, B., Tagliabue, C., Tenconi, R., Ballista, P., Ricciardi, G. and Esposito, S. 2013. Clinical profile of recurrent community-acquired pneumonia in children. *BMC pulmonary medicine*, 13(1): 1-8.
- Perkins, S. J., Nealis, A. S., Sutton, B. J. and Feinstein, A. 1991. Solution structure of human and mouse immunoglobulin M by synchrotron X-ray scattering and molecular graphics modelling: a possible mechanism for complement activation. *Journal of molecular biology*, 221(4): 1345-1366.
- Pfeifer, C. and Bunders, M. J. 2016. Maternal HIV infection alters the immune balance in the mother and fetus; implications for pregnancy outcome and infant health. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11(2): 138-145.
- Potapnev, M. P., Belevtsev, M. V., Bortkevich, L. G., Grinev, V. V., Martsev, S. P., Kravchuk, Z. I. and Aleinikova, O. V. 2004. Significance of serum immunoglobulin G for leukocytosis and prognosis in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 42(5): 421-426.
- Pott, J., Stockinger, S., Torow, N., Smoczek, A., Lindner, C., McInerney, G. and Hornef, M. W. 2012. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS pathogens*, 8(5): e1002670.
- Pulendran, B. and Davis, M. M. 2020. The science and medicine of human immunology. *Science*, 369(6511): eaay4014.
- Quintin, J., Cheng, S. C., van der Meer, J. W. and Netea, M. G. 2014. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms. *Current opinion in immunology*, 29: 1-7.
- Ramos, P. S., Shedlock, A. M. and Langefeld, C. D. 2015. Genetics of autoimmune diseases: insights from population genetics. *Journal of human genetics*, 60(11): 657-664.

- Rastogi, D., Wang, C., Mao, X., Lendor, C., Rothman, P. B. and Miller, R. L. 2007. Antigen-specific immune responses to influenza vaccine in utero. *The Journal of clinical investigation*, 117(6): 1637-1646.
- Rechavi, E., Lev, A., Lee, Y. N., Simon, A. J., Yinon, Y., Lipitz, S. and Somech, R. 2015. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Science translational medicine*, 7(276): 276ra25-276ra25.
- Rechavi, E., Lev, A., Lee, Y. N., Simon, A. J., Yinon, Y., Lipitz, S. and Somech, R. 2015. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Science translational medicine*, 7(276): 276ra25-276ra25.
- Resnick, E. S., Moshier, E. L., Godbold, J. H. and Cunningham-Rundles, C. 2012. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(7): 1650-1657.
- Rieber, N., Hector, A., Kuijpers, T., Roos, D. and Hartl, D. 2012. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clinical and Developmental Immunology*, 2: 12.
- Robilotti, E., Deresinski, S. and Pinsky, B. A. 2015. Norovirus. *Clinical microbiology reviews*, 28(1): 134-164.
- Ruck, C., Reikie, B. A., Marchant, A., Kollmann, T. R. and Kakkar, F. 2016. Linking susceptibility to infectious diseases to immune system abnormalities among HIV-exposed uninfected infants. *Frontiers in immunology*, 7: 310.
- Schauer, U., Stemberg, F., Rieger, C. H., Borte, M., Schubert, S., Riedel, F. and Herzog, W. 2003. IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clinical chemistry*, 49(11): 1924-1929.
- Schlaudecker, E. P., Steinhoff, M. C., Omer, S. B., McNeal, M. M., Roy, E., Arifeen, S. E. and Zaman, K. 2013. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. *PloS one*, 8(8): e70867.
- Shaikh, N., Morone, N. E., Bost, J. E. and Farrell, M. H. 2008. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*, 27(4): 302-308.

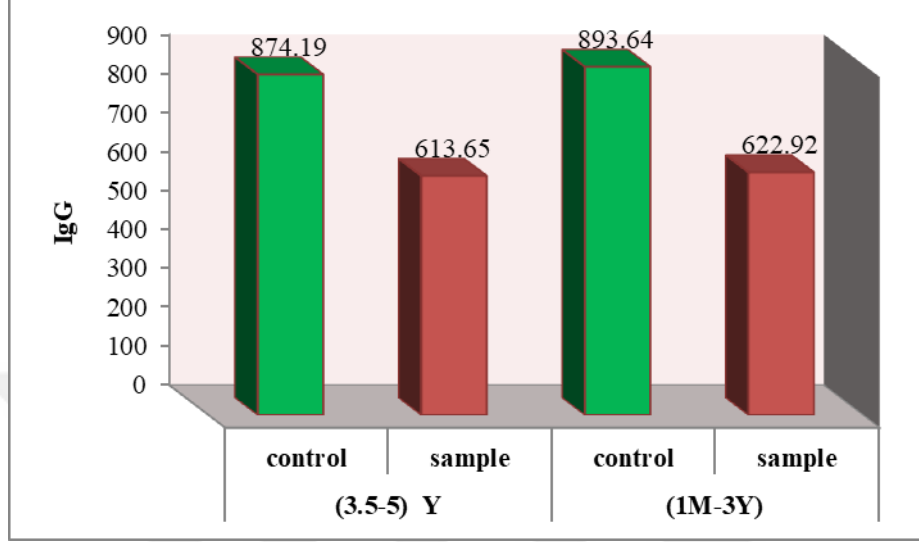
- Sharma, A. A., Jen, R., Butler, A. and Lavoie, P. M. 2012. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. *Clinical Immunology*, 145(1): 61-68.
- Siddique, M. E. and Ahmed, S. 1995. Serum complement C4 levels during acute malarial infection and post-treatment period. *Indian journal of pathology & microbiology*, 38(4): 335-339.
- Silva, J. H. D. A. E., de Souza Almeida, E. C., Sousa, J. C., Reis, L. G. V., Sousa, J. B. and Etchebehere, R. M. 2019. Tonsillar hyperplasia and recurrent acute tonsillitis in children: immunohistochemical evaluation of the lymphatic tissue. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 121: 15-19.
- Simon, A. K., Hollander, G. A. and McMichael, A. 2015. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1821): 20143085.
- Slogrove, A. L., Goetghebuer, T., Cotton, M. F., Singer, J. and Bettinger, J. A. 2016. Pattern of infectious morbidity in HIV-exposed uninfected infants and children. *Frontiers in immunology*, 7: 164.
- Smith, T. and Cunningham-Rundles, C. 2019. Primary B-cell immunodeficiencies. *Human immunology*, 80(6): 351-362.
- Sondermann, P., Huber, R., Oosthuizen, V. and Jacob, U. 2000. The 3.2-Å crystal structure of the human IgG1 Fc fragment–FcγRIII complex. *Nature*, 406(6793): 267-273.
- Song, E., Jaishankar, G. B., Saleh, H., Jithpratuck, W., Sahni, R. and Krishnaswamy, G. 2011. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clinical and Molecular Allergy*, 9(1): 1-14.
- Sreeramulu, B., Shyam, N. D., Ajay, P. and Suman, P. 2015. Papillon–Lefèvre syndrome: clinical presentation and management options. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 7: 75.
- Stein, R., Dogan, H. S., Hoebeke, P., Kočvara, R., Nijman, R. J., Radmayr, C. and Tekgül, S. 2015. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *European urology*, 67(3): 546-558.
- Stiehm, E. R. 2004. *Immunologic disorders in infants and children*. Elsevier Saunders, 2: 12.

- Stiehm, E. R., Ochs, H. D. and Winkelstein, J. A. 2005. Immunodeficiency disorders: General considerations. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, editors. Immunologic disorders in infants and children. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 3: 11.
- Stoop, J. W., Zegers, B. J. M., Sander, P. C. and Ballieux, R. E. 1969. Serum immunoglobulin levels in healthy children and adults. *Clinical and experimental immunology*, 4(1): 101.
- Straughan, D. M., McLoughlin, K. C., Mullinax, J. E., Marciano, B. E., Freeman, A. F., Anderson, V. L. and Rudloff, U. 2018. The changing paradigm of management of liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Clinical Infectious Diseases*, 66(9): 1427-1434.
- Suhir, H. and Etzioni, A. 2010. The role of Toll-like receptor signaling in human immunodeficiencies. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 38(1): 11-19.
- Swatantra, K., Nyodu, R., Maurya, V. K. and Saxena, S. K. 2020. Host immune response and immunobiology of human SARS-CoV-2 infection. In *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, pp. 43-53, Springer, Singapore.
- Takeuchi, O. and Akira, S. 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6): 805-820.
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A. and Sullivan, K. E. 2020. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*, 40(1): 24-64.
- Thelml, H., Diem, H. and Haferlach, T. 2004. Color atlas of hematology: practical microscopic and clinical diagnosis. Thieme, 3: 17-19.
- Tobin, N. H. and Aldrovandi, G. M. 2013. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunological reviews*, 254(1): 143-169.
- Todorović, M. M. and Zvrko, E. Z. 2013. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 13(4): 230.
- Van De Geer, A., Nieto-Patlán, A., Kuhns, D. B., Tool, A. T., Arias, A. A., Bouaziz, M. and Bustamante, J. 2018. Inherited p40 phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *The Journal of clinical investigation*, 128(9): 3957-3975.

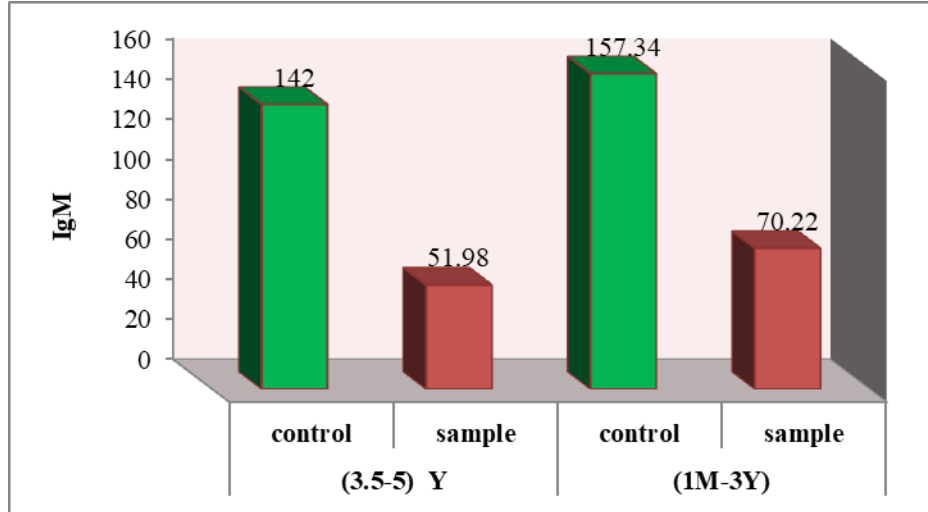
- Verbsky, J. W. and Chatila, T. A. 2013. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Current opinion in pediatrics*, 25(6): 708.
- Verbsky, J., Thakar, M. and Routes, J. 2012. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of allergy and clinical immunology*, 129(3): 622-627.
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., França, G. V., Horton, S., Krasevec, J. and Group, T. L. B. S. 2016. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The lancet*, 387(10017): 475-490.
- Vries, E. 2012. European Society for Immunodeficiencies m. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*, 167(1):108–19.
- Walkovich, K. and Connelly, J. A. (2016, February). Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders, 21(1): 35-43.
- Wang, H. and Liu, M. 2021. Complement C4, infections, and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 2(6): 82.
- Yammani, R. D., Leyva, M. A., Jennings, R. N. and Haas, K. M. 2014. C4 Deficiency Is a Predisposing Factor for *Streptococcus pneumoniae*-Induced Autoantibody Production. *The Journal of Immunology*, 193(11): 5434-5443.
- Yatim, K. M. and Lakkis, F. G. 2015. A brief journey through the immune system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7): 1274-1281.
- Ygberg, S. and Nilsson, A. 2012. The developing immune system—from foetus to toddler. *Acta paediatrica*, 101(2): 120-127.

## EKLER

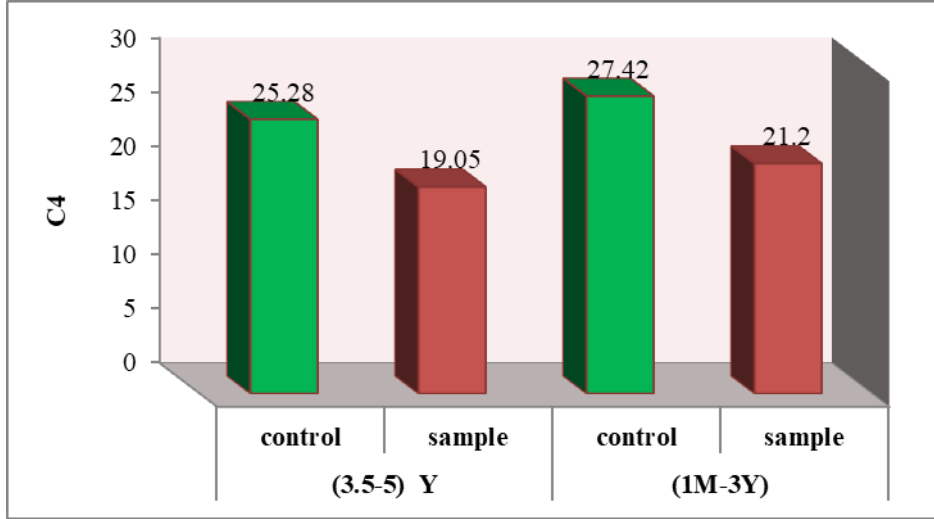
### EK 1. İstatistiksel oranlar



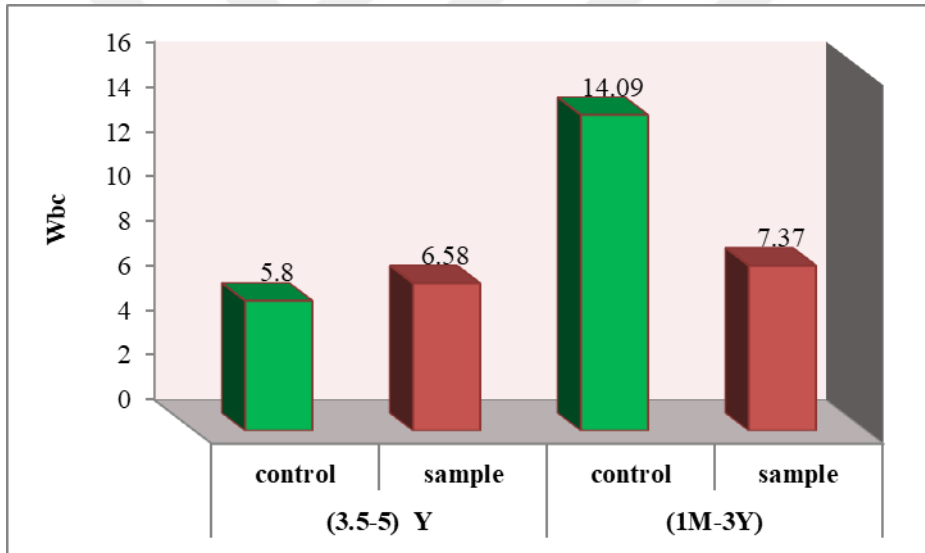
Şekil ( 2-a )Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı (IgG)



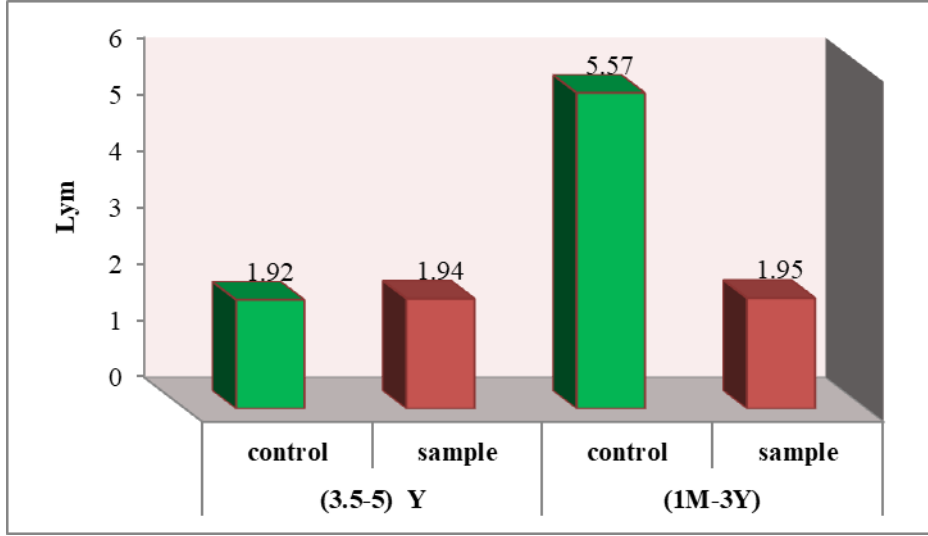
Şekil ( 2-b )Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı (IgM)



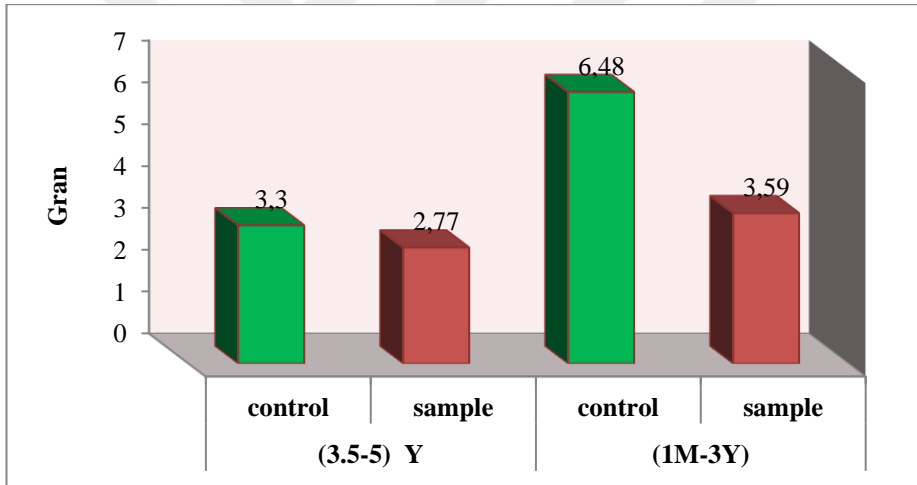
Şekil (2-c) Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı (C4)



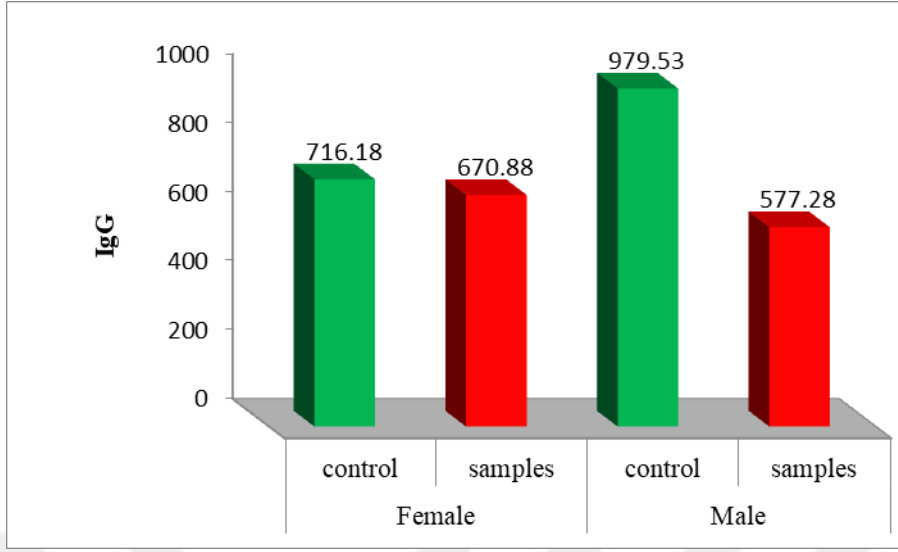
Şekil (2-d) Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı (Wbc)



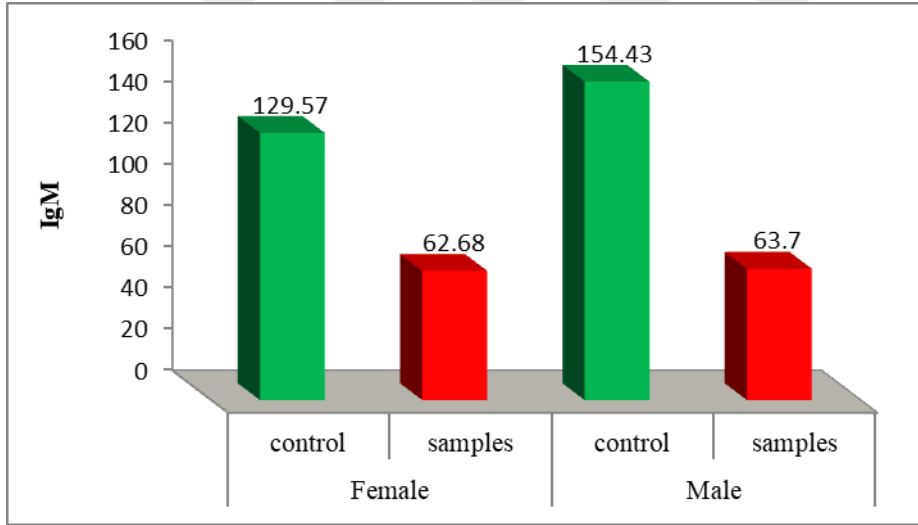
Şekil (2-e) Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı (Lym)



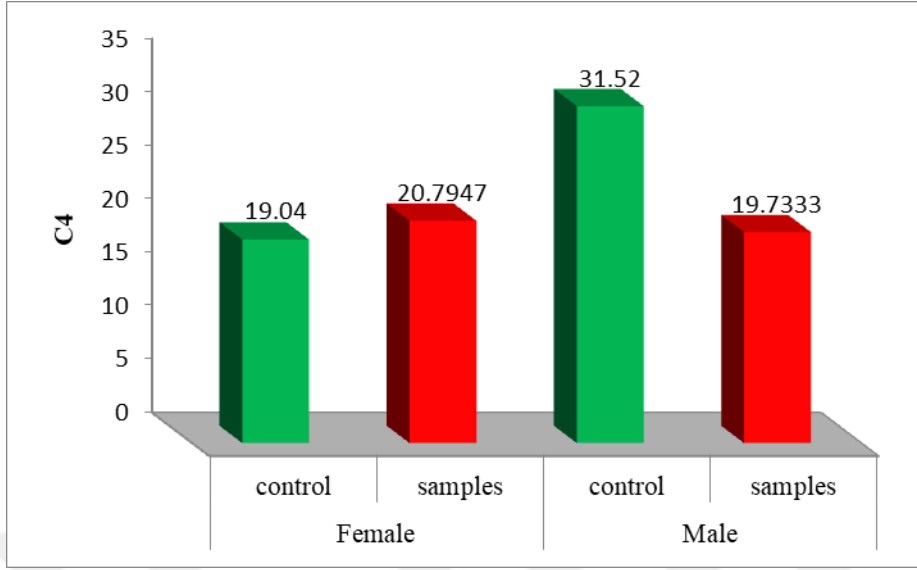
Şekil (2-f) Yaşa göre bağışıklık faktörlerinin oranı (Gran)



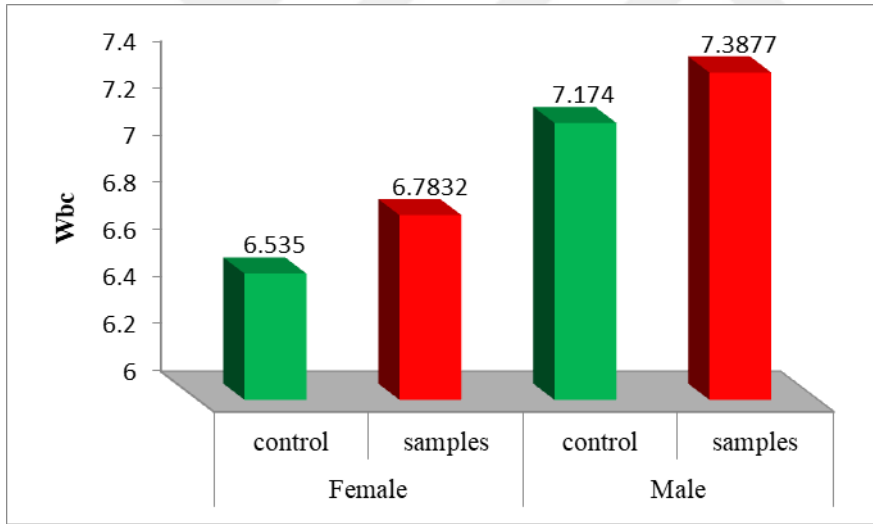
**Şekil (3-a) Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri (IgG)**



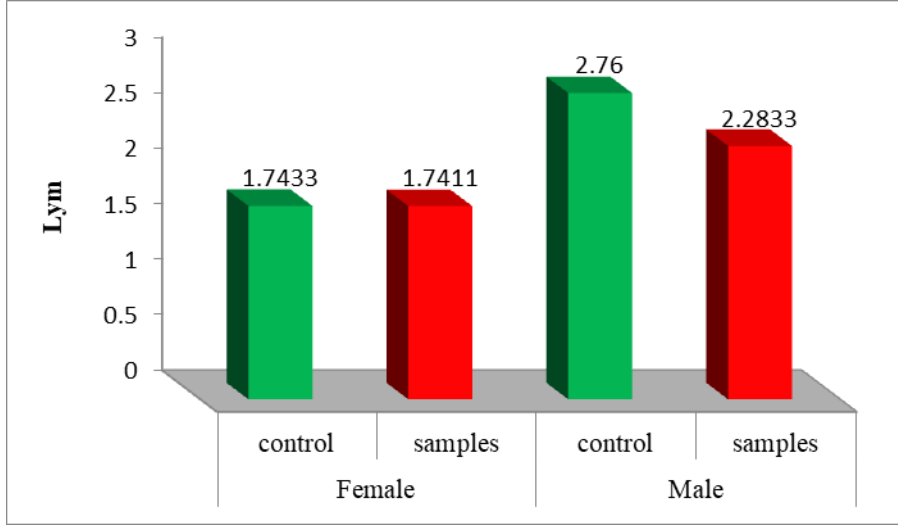
**Şekil (3-b) Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri (IgM)**



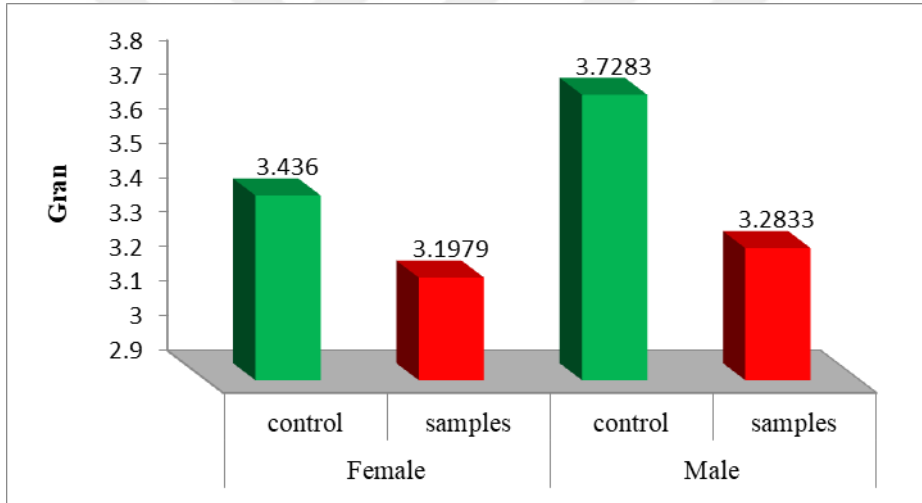
Şekil (3-c) Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri (C4)



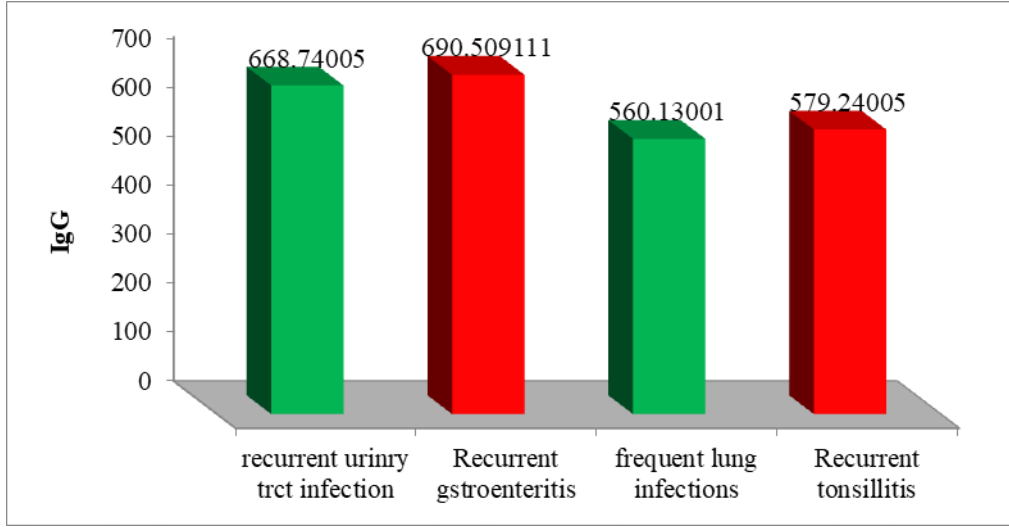
Şekil (3-d) Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri (Wbc)



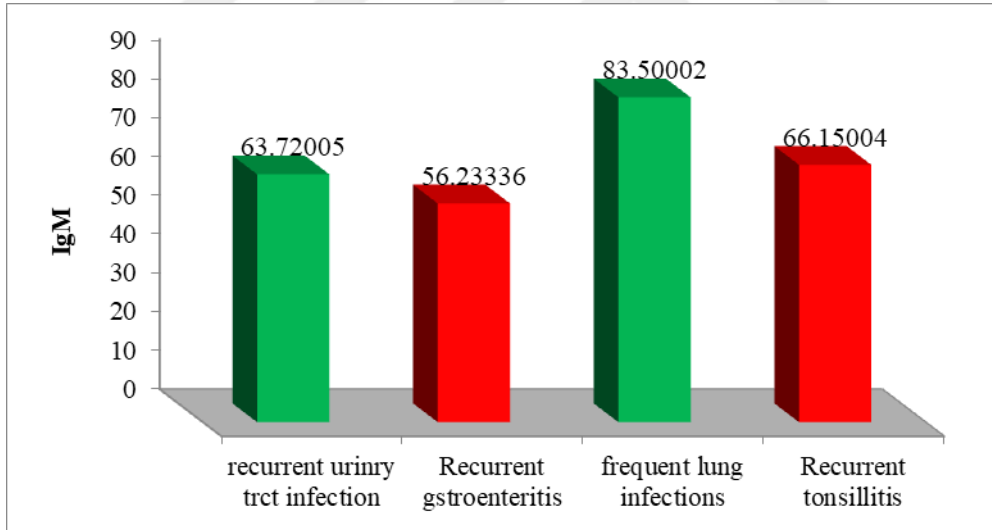
**Şekil (3-e) Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri (Lym)**



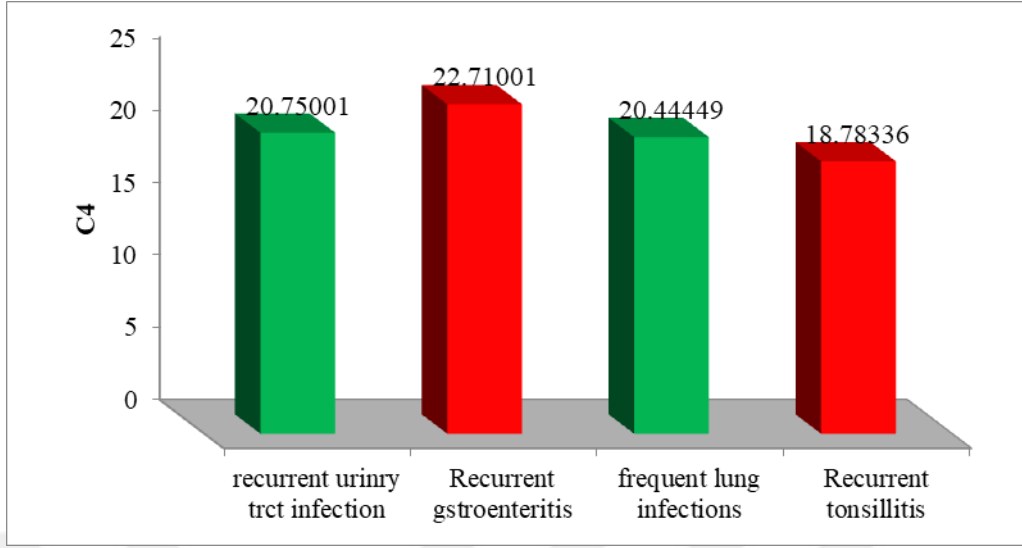
**Şekil (3-f) Ortaya çıkan faktörlerin cinsiyete göre ortalama değerleri (Gran)**



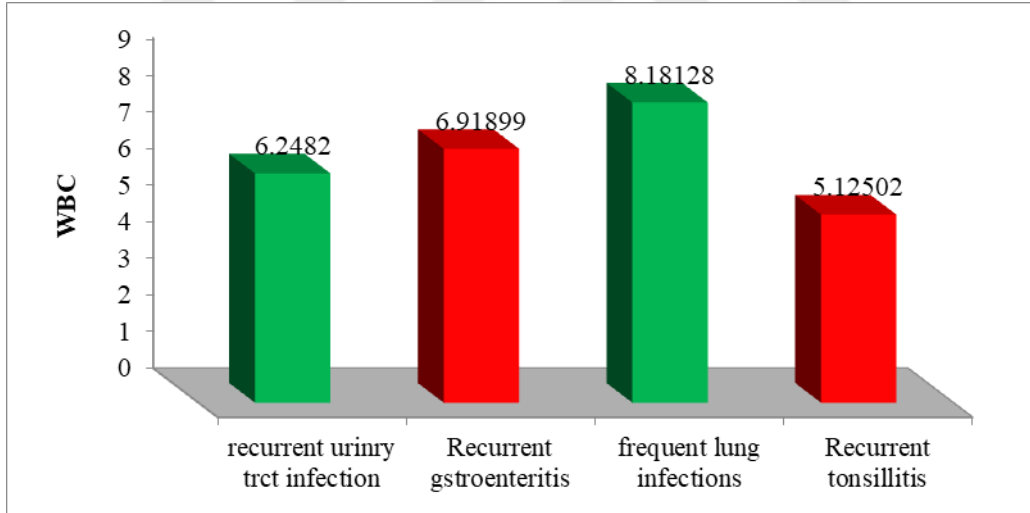
**Şekil (4-a)Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar (IgG)**



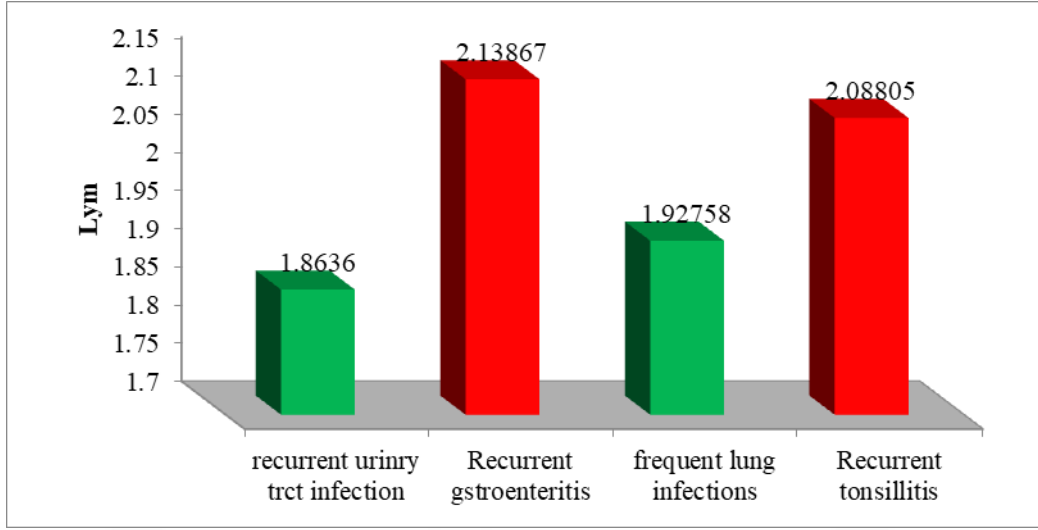
**Şekil (4-b)Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar (IgM)**



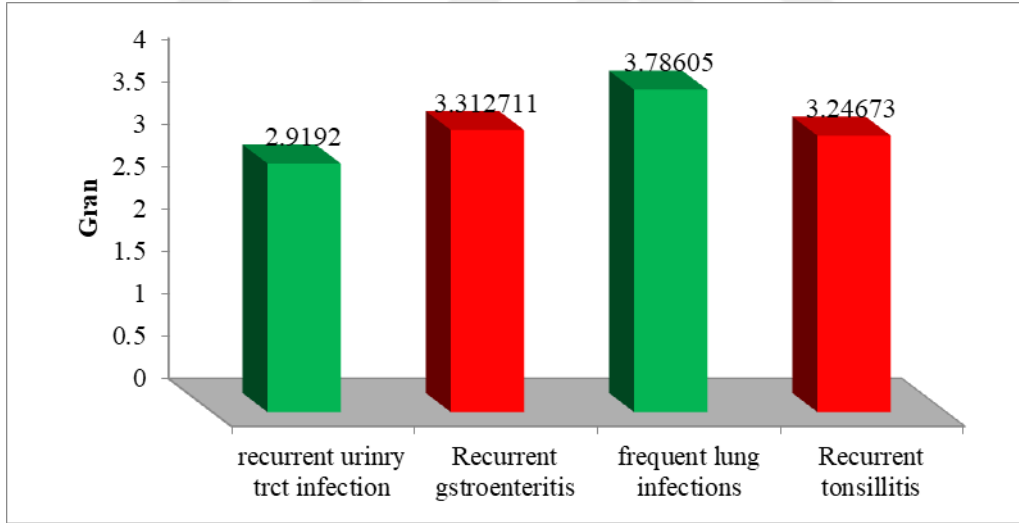
**Şekil (4-c)Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar (C4)**



**Şekil (4-d)Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar (Wbc)**



**Şekil (4-e) Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar (Lym)**



**Şekil (4-f) Çalışma altındaki çocuklarda immün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar (Gran)**

