



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**  
**SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**SELEKTİF İMMÜNGLOBULİN A (SIGA) EKSİKLIğI OLAN**  
**HASTALARIN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mebrure Elanur KORTMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL**

**2022**



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**  
**SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**SELEKTİF İMMÜNGLOBULİN A (SIGA) EKSİKLİĞİ OLAN**  
**HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mebrure Elanur KORTMAZ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Himmet Haluk AKAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL**

**2022**

## BEYAN

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;**

1. Tarafınıza sunulan çalışmanın kendime ait olduğunu,
2. Tez çalışması içinde sunduğum bilgilerin etik onamlarının alındığı ve bilimsel çerçevede yapıldığını,
3. Tez çalışmasında kullandığım yayınların hepsine atıfta bulunarak kaynak olarak belirttiğime,
4. Tarafınıza sunulan tez çalışılmasının ve yazımı esnasında patent ve telif haklarını yok sayan etkinliklerde bulunmadığımı,
5. Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı belirtir, aksi bir durumda aleyhime olabilecek tüm hak mahrumiyetini kabullendiğimi beyan ederim.

Dr. Mebrure Elanur KORTMAZ

**İmza:**

# İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ.....	2
2.1.1 Doğal Bağışıklık.....	2
2.1.3 İmmünglobülinler.....	3
2.1 İMMÜN YETMEZLİKLER .....	7
2.2.1 Primer İmmün Yetmezlikler.....	7
2.2.2 B Hücre Yetmezlikleri .....	17
2.2 İMMÜNGLOBULİN A EKSİKLİĞİ (IgA Eksikliği).....	19
2.3.1 Tanım ve Patogenez .....	19
2.3.2 Klinik Bulgular.....	20
2.3.3 Takip ve tedavi .....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	23
3.1 HASTA SEÇİMİ .....	23
3.2 ÇALIŞMA DÜZENİ .....	24
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
4.BULGULAR .....	25
5.TARTIŞMA.....	35
6. ÖZET ve ÖNERİLER .....	39
7. KAYNAKLAR .....	40

\_Toc106545180

## TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her adımda yardımını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Himmet Haluk AKAR'a,

Çocuk hekimliği ile ilgili tüm bilgi ve deneyimlerini aktarmak için çabalayan, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

4 yıl boyunca omuz omuza çalıştığımız, birçok zorluğun üstesinden birlikte geldiğimiz tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanma aşamasında bana sabırla ve içtenlikle destek olan canım kıdemlim Recep TÜRKOĞLU'na ve sadece tez sürecinde değil hayatımın her anında teknolojik danışmanım olan amcam Tayfun AKIN'a

Uzmanlık eğitimimiz boyunca yan yana çalıştığımız başta Naz HIZLI, Tuğba ATALAR, Hilal ÇELİK, bizden yolun yarısında ayrılan Beren DEMİR ve Melih MORAN olmak üzere tüm eşkıdemlerime,

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili anne ve babama, beni ben yapan en değerlilerim anneannem ve dedeme, bu yolda en büyük örneklerim teyzem ve enişteme, 16 yaşında çocukları sevmemi sağlayan can parçalarım kardeşlerim Naz ve Hasan'a bana her zaman inanan en büyük destekçim canım eşim Abbascan KORTMAZ'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mebrure Elanur KORTMAZ

Haziran 2022

## KISALTMALAR

IgA: İmmünglobulin A

IgG: İmmünglobulin G

IgM: İmmünglobulin M

IgE: İmmünglobulin E

IgD: İmmünglobulin D

PİY: Primer İmmün Yetmezlik

YDİY: Yaygın değişken immün yetersizlik

SLE: Sistemik lupus eritamotozus

JİA: Juvenil idiopatik artrit

SIgA: Selektif IgA

HLA: Human lökosit antijen

SS: Standart sapma

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

NK: Natural killer

İVİG: İntravenöz immünglobulin

AR: Alerjik Rinit

AD: Atopik Dermatit

Tip 1 DM: Tip 1 diyabetes mellitus

OT: Otoimmün Tiroidit

ÜSYE: Üst solunum yolları enfeksiyonu

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

AGE: Akut gastroenterit

IUIS: Uluslararası immünyetmezlik dernekleri federasyonu

## TABLO DİZİNİ

**Tablo-1:** İmmünglobulinler ve görevleri

**Tablo-2:** Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Federasyonu primer immün yetmezlik sınıflandırması

**Tablo 3:** Kombine immün yetmezlikler

**Tablo 4:** İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (sendromik nedenler)

**Tablo 5:** Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler

**Tablo 6:** İmmün disregülasyon hastalıkları

**Tablo 7:** Fagositer sistem hastalıkları

**Tablo 8:** Doğal immünite bozuklukları

**Tablo 9:** Otoinflamatuar hastalıklar

**Tablo 10:** Kompleman eksiklikleri

**Tablo 11:** Kemik iliği yetmezliği ile giden durumlar

**Tablo 12:** Primer immün yetmezlik fenokopileri

**Tablo-13:** sIgA başvuru yaşı ve güncel yaşlar

**Tablo-14:** Hastaneye yatış nedenleri

**Tablo-15:** Tam kan sayımı ve Ig düzeyleri

## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1:** İmmünoglobulin yapısı

**Şekil 2:** IgA'nın yapısı

**Şekil-3:** Hastaların cinsiyet dağılımı

**Şekil-4:** Akraba evliliği

**Şekil-5:** Başvuru semptomları

**Şekil-6:** Akut otitis media, bronkopnömoni ve gastroenterit hikayesi

**Şekil-7:** Alerjik hastalıklar

**Şekil-8:** Deri prik testi (duyarlanma sıklık dağılımı)

**Şekil-9:** Deri prik testi (çoklu, tekli ve en sık çoklu duyarlanma)

**Şekil-10:** Otoimmün hastalıklar

**Şekil-11:** Alerjik semptom- hastane yatış ilişkisi

**Şekil-12:** Cerrahi girişimler

**Şekil-13:** Demir, ferritin, vitamin D3 ve vitamin B12 düzeyleri

## ÖZET

**Amaç:** SIgA eksikliği en sık görülen PİY hastalığıdır. Diğer PİY’de olduğu gibi sIgA eksikliği olan hastalarda da enfeksiyon hastalıkları, alerjik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar daha sık görülür. Bu tez çalışması ile sIgA eksikliği olan hastalarımızın klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** 2012-2021 yılları arasında, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), Çocuk İmmünolojisi ve Alerji polikliniğinde takipleri yapılan toplam 101 sIgA eksikliği olan çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarımıza ait klinik ve laboratuvar verileri hastane medikal kayıt sistemi üzerinde taranarak oluşturulan formlara kaydedilmiş ve sonrasında istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastalarımızın güncel yaşı ortalama  $12.17 \pm 3,32$  yıl şeklinde ve 56 tanesi (%55,5) erkekti. 28 hastada (%27,72) anne baba arasında akrabalık vardı ve üç olgu kardeşti. Hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında, 87 (%86,13) hasta, öksürük, hırıltı, nefes darlığı, hışırtı, burun tıkanıklığı ve döküntü gibi alerjik semptomlar, 77 (%76,23) hasta ise, ateş, halsizlik, boğaz ağrısı ve kulak ağrısı gibi üst solunum yolları enfeksiyonu semptomu ile getirilmişti. Alerjik hastalıklar arasında en sık olarak %69,30 hastada astım, %31,68 hastada alerjik rinit ve 29 (%28,71) hastada atopik dermatit saptandı. Otoimmün hastalıklar açısından sorgulandığında ise 3 (%2,97) hastada tip-1 diyabetes mellitus ve 3 (%2,97) hastada da otoimmün tiroidit tanısı vardı. Dördü subklinik olmak üzere 7 hastada (%6,93) tiroid peroksidaz antikorları pozitif saptandı. Yine hastalardan 12 tanesine (%11,88) tekrarlayan akut otitis media ve/veya efüzyonlu otitis media nedeniyle kulak ventilasyon tüpü takılmış ve 10 tanesine de (%9,90) lenfoproliferasyon nedeniyle adenoidektomi ve/veya tonsillektomi yapılmıştı.

**Sonuç:** SIgA eksikliği olan hastalarda enfeksiyon sıklığının, alerjik hastalıkların ve otoimmün hastalıkların diğer PİY olduğu gibi daha sık görüldüğü bu tez çalışması ile bir kez daha gösterilmiştir. Bu anlamda bu çalışma ile sIgA eksikliğinde diğer tüm PİY’lerde olduğu gibi komorbiditeler açısından yakın takip edilmesi gerekliliğini bir kez daha vurgulamak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Selektif IgA eksikliği, enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, otoimmünite

## ABSTRACT

### Evaluation of Patients with Selective Immunoglobulin A (SIgA) Deficiency

**Objective:** Selective immunoglobulin A (sIgA) deficiency is the most common primary immunodeficiency (PID) disease. As in other PID diseases, infectious diseases, allergic diseases and autoimmune diseases are more common in patients with sIgA deficiency. In our study, it was aimed to evaluate the clinical and laboratory data of our patients that we followed up for sIgA deficiency.

**Method:** A total of 101 children with sIgA deficiency who were diagnosed and followed up in the Istanbul Health Sciences University, Kanuni Sultan Süleyman Health Practice and Research Center (SUAM), Pediatric Immunology and Allergy outpatient clinic between 2012 and 2021 were included in the study. The clinical and laboratory data of our patients were recorded in the forms created by scanning on the hospital medical record system, and then statistical evaluations were made.

**Results:** The current mean age of our patients was  $12.17 \pm 3.32$  years, and 56 of them (55.5%) were male. There was consanguineous marriage between the parents in 28 patients (27.72%) and three patients were siblings. Considering the complaints of the patients, 87 (86.13%) patients had allergic symptoms such as cough, wheezing, shortness of breath, sneezing, nasal congestion and rash, 77 (76,23%) patients had applied to hospital with symptoms of upper respiratory tract infection such as fever, weakness, sore throat and earache. The most common allergic diseases were asthma in 69.30%, allergic rhinitis in 31.68%, and atopic dermatitis in 29 (28.71%) patients. When questioned in terms of autoimmune diseases, 3 (2.97%) patients had type-1 diabetes mellitus and 3 (2.97%) patients had autoimmune thyroiditis. Positive thyroid peroxidase antibodies were detected in 7 patients (6.93%), 4 of which were subclinical. Again, 12 (11.88%) of our patients had ear ventilation tube inserted due to recurrent acute otitis media and/or otitis media with effusion and 10 (9.90%) had adenoidectomy and/or tonsillectomy due to lymphoproliferation.

**Conclusion:** This study has shown once again that the frequency of infection, allergic diseases and autoimmune diseases are higher in patients with SIgA deficiency, as in other PIDs. In this

sense, we wanted to emphasize once again that patients with sIgA deficiency should be followed closely in terms of comorbidities, as in all other PID patients.

**Key Words:** Selective IgA Deficiency, infections, allergic diseases, autoimmunity



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bilim ve teknolojinin çoklu hızlı gelişim gösterdiği çağımızda tıpta en çok ilerleme kaydedilen alanlardan biri de immünoloji bilimidir. Bilginin paylaşımı, daha kolay ulaşılabilir olması ve tanı yöntemlerinin artması immünoloji alanındaki ilerlemeleri hızlandırmıştır.

PİY'ler 450'den fazla genetik kusurun sebep olduğu 400'ün üzerinde farklı klinik tablodan oluşan bir hastalık grubudur. PİY'ler çoğunluğu monogenik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan hastalıklardır (1). Bu hastalık grubunda klinik tablolar heterojenite göstermektedir. Tekrarlayan ve hayatı tehdit edebilen enfeksiyonlar, alerjik hastalılar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler PİY olgularında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (2).

PİY grupları içinde antikor eksiklikleri ile giden humoral immün yetmezlikler en sık görülen hastalık grubudur. Bu grup içinde de en sık görülen hastalık ise sIgA eksikliğidir. SIgA tanım olarak, 4 yaşından sonra serum IgG ve IgM değerleri normal iken IgA düzeyinin 7 mg/dl (0,07 g/L)'nin altında olması durumudur. IgA düzeyinin yaşa göre 2 SS (standart sapma) altında olması ise parsiyel IgA eksikliği olarak adlandırılır (3)

SIgA eksikliği olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi tekrarlayan enfeksiyonlar, alerji hastalıklar, otoimmünite ve maligniteler ile karşımıza gelebilirler.

PİY hastalarında temel amaç hastalığın erken tanısı, hastanın doğru tedavi edilmesi ve hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesidir. Bu çalışmamızla çocuklarda en sık görülen PİY olan sIgA eksikliği tanılı hastalarımızın klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bunun sonucunda da hangi hastalarda sIgA eksikliğinden şüphelenilmesi gerektiğini, hastalıkla ilişki komorbiditelerin neler olduğunu saptamayı ve bu konularda literatüre katkı sağlamayı hedefliyoruz.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Bağışıklık sistemi veya immün sistem bir canlıdaki hastalıklara karşı savunma mekanizmasını oluşturan, patojenleri, antijenleri ve malign hücrelerini tanıyıp yok etmeye çalışan, vücudu yabancı ve zararlı maddelere karşı koruyan karmaşık bir sistemdir. Bu koruma fiziksel bariyerleri, hücresel bileşenleri ve serum kaynaklı çeşitli molekülleri içerir. Tüm bu mekanizmalar birbiri ile bağlantılı iki sistem altında ele alınır: Non-spesifik (doğal) ve spesifik (kazanılmış, adaptif) immün sistem (1–3).

#### 2.1.1 Doğal Bağışıklık

Savunma sisteminin ilk aşaması olan doğal bağışıklığın temel olarak görevi organizmaya ait olan ile yabancı olanı ayırt etmektir. Tüm çok hücreli canlılarda intrauterin hayatta gelişmeye başlayıp ve doğum sonrası da gelişmeye devam eder. Genel olarak iki hattan oluşan bu sistemde, birinci aşamayı fiziksel ve kimyasal bariyerler oluştururken (cilt, solunum yolu, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem müköz membranları ve salgıları) ikinci aşama ise fagositer hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, bazofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler), enflamatuvar sitokinler ve CRP, ferritin, albümin gibi protein yapıdaki moleküllerden oluşmaktadır. İmmünolojik hafızaya sahip olmayan doğal immünitinin bir özelliği de antijenle ne sıklıkla karşılaşır karşılaşırsa karşılaşırsa immün yanıtın değişmemesi olup diğer önemli özelliği ise kazanılmış bağışıklığın uyarılması ve farklılaşmasında rol oynamasıdır (4).

#### 2.1.2 Kazanılmış Bağışıklık

Kazanılmış veya spesifik immünite bireyin yaşam süresi boyunca gelişen, farklı patojenlere ve yabancı moleküllere özgül bir şekilde yanıt veren mekanizmadır. Kazanılmış bağışıklığın hücresel ve humoral olmak üzere iki temel bileşeni vardır. Lenfositler kazanılmış immünitinin temel yapıtaşlarıdır. T lenfositler hücresel immüniteye, B lenfositler ise humoral immüniteye katkıda bulunurlar. Hücresel bağışıklık hücre içi patojenlere ve kanser hücrelerine karşı savunma olarak adlandırılır (5). T hücreleri antijen sunan hücrelerce kendilerine sunulan hücre içi patojenlere ait protein yapısındaki antijenleri tanır. CD4+ T yardımcı hücreleri (TH) aktivasyonlarını takiben B hücrelerini, sitotoksik T hücrelerini (TC hücreleri), doğal öldürücü (NK)

hücreleri, makrofajları ve diğer immün hücreleri aktive ve regüle eden sitokinleri salgılamaya başlar (6). CD8+ TC hücreleri, virüsle enfekte olmuş veya kanser nedeniyle değişime uğramış hücreler ile aktif hale gelirler. CD8+ TC sitolitik enzimler, toksik ve por oluşturan moleküller (perforinler gibi) salgılayarak veya hedef hücrede apoptozis denilen programlanmış hücre ölümlerini tetikleyerek hedeflerini yok ederler (7). Kısacası bağışıklık sisteminin herhangi bir enfeksiyon durumunda izleyeceği yol T lenfositler aracılığıyla organize edilir.

Hümmoral bağışıklık ise B lenfositlerce üretilen antikorlar tarafından oluşturulur. Antikorlar dolaşımında ve mukozal alanda muhtemel patojen ve toksinleri etkisiz hale getirir. Hücre içine giremediğinden hücre içi etkenlere karşı bağışıklamada yerleri yoktur. Hümmoral bağışıklıkta görev alan antikorlar immünoglobulin G (IgG), IgA, IgM, IgD ve IgE olarak sınıflandırılır. Hümmoral immünite iki basamaklı olarak gelişir: primer ve sekonder yanıt. Primer immün yanıt, antijen vücuda ilk girdiğinde ortaya çıkan ve antikor serumda saptanmadan önce bir latent periyodun olduğu dönemdir. Latent dönemde B hücreleri, prolifer olmaları ve antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmaları için aktive edilir. Pek çok enfeksiyon hastalığında iyileşme, antikor konsantrasyonunun pik yaptığı primer yanıt esnasında başlar. İkincil veya sekonder hafıza yanıtı ise, antijen ile ikinci karşılaşma veya takip eden karşılaşmalarda ortaya çıkar. Sekonder yanıtta, antikor miktarındaki artış, hafıza hücrelerinin hazırda mevcut olmasının da etkisiyle hem daha kısa sürede hem de daha hızlı meydana gelir (6, 7).

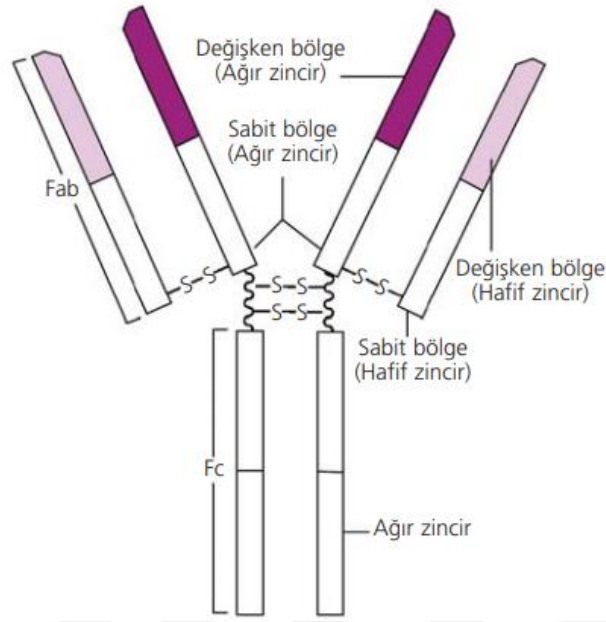
### **2.1.3 İmmünglobülinler**

B hücrelerinin antijene yanıtı sonucu oluşan ve bu antijen ile spesifik olarak reaksiyon verebilen, glikoprotein karakterindeki bağışıklık elemanlarına antikor denir. İmmünglobülin ise antikorların moleküler yapısına verilen isimdir. Çoğunluğu plazmada olmak üzere dokular ve hücreler arası sıvılarda bulunabilen immünglobülinler, serumda bulunan proteinlerin %20-25'ini oluşturur. İmmünoglobülinler fiziksel, kimyasal, biyolojik ve antijenik özelliklerine göre IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere 5 sınıfa ayrılır.

**Tablo 1:** İmmünglobulinler ve görevleri

IgG	İmmünoglobulinlerin %75'ini oluşturur. Antiviral, antivirüs, antitoksin ve antibakteriyel özellikler gösterir; plasentayı geçen tek immünoglobulindir, yenidoğanın korunmasından sorumludur; kompleman aktivasyonu yapar ve makrofajlara bağlanır.
IgA	İmmünoglobulinlerin %15'ini oluşturur. Tükürük, nazal ve bronşial sekresyonlar ve anne sütü gibi vücut sekresyonlarındaki temel immünoglobulindir; müköz membranları korur.
IgM	İmmünoglobulinlerin %10'unu oluşturur.ABO kan grubu antijenleri için olduğu gibi doğal antikorları oluşturur; erken immün yanıtlarda önemli yer tutar, kompleman aktivasyonunda yer alır.
IgD	İmmünoglobulinlerin %0,2'sini oluşturur. B lenfositleri üzerinde bulunur ve gelişimleri için gereklidir.
IgE	İmmünoglobulinlerin %0.004'ünü oluşturur. Mast hücrelerine ve bazofillere bağlanır; parazitik enfeksiyonlarda, alerjik reaksiyonlar ve hipersensitivite reaksiyonlarında rol alır.

Her bir immünoglobülin iki özdeş hafif, iki özdeş ağır olmak üzere dört tane polipeptid zincirden meydana gelmiştir. 25 kilodaltonluk (kd)'luk hafif zincir ve 50 kd'luk ağır zincir yapıları birbirlerine disülfid bağı ile bağlanırlar, her bir ağır zincirde kendi aralarında disülfid bağı ile birbirlerine tutunarak, immünoglobulinin iskeletini taşırlar (8). “Y” şeklini andıran immünglobülin molekülünün iki çatal ucu antijeni bağlamakta olup Fab (antijen bağlayıcı) fragmanlar olarak tanımlanırken molekülün kuyruk kısmını oluşturan Fc fragmanı molekülün biyolojik özelliklerini belirler. Her polipeptid zincirinin uca yakın kısımları özgül antijene bağlanma bölgesi olup, buna bağlı olarak aminoasit diziliminde değişiklikler görülür. Bu nedenle bu bölgeye V (variable=değişken) bölgesi denir. C bölgesi denilen sabit bölgeler ise immünglobülinlerin gruplara (örn., IgM, IgG) ayrılmasına sebep olur.



**Şekil 1:** İmmüoglobulin yapısı

İmmüoglobülinlerin izotiplere ayrılması ağır zincirlerindeki sabit bölgelerindeki aminoasit dizilimlerine göre yapılır (9).

- IgG - Gama ağır zincir
- IgM - Mu ağır zincir
- IgA - Alfa ağır zincir
- IgD - Delta ağır zincir
- IgE - Epsilon ağır zincir

IgG kanda en yüksek konsantrasyonda (%70-80) bulunan immüoglobulindir (10). Monomer yapısındadır. Plasentadan kolayca geçerler. Aglütinasyon (kümeleşme), opsonizasyon (fagositoza duyarlı hale getirme), presipitasyon (çöküntü oluşturma), mikroorganizmaların sitotoksik hücreler tarafından parçalanması, komplement aracılığıyla lizis ve toksinlerin nötralizasyonunda rol alır. Sıvılarda ve bazı mukozal yüzeylerde de bulunur. En yoğun olarak sekonder immün yanıt sırasında üretilir.

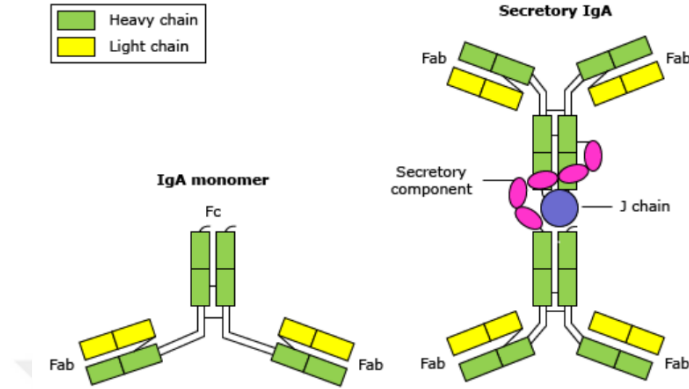
IgM kanda yaklaşık %10 oranında bulunan immüoglobüldür (10). Monomer yapıdaki IgM B hücre antijen reseptörü olarak bulunur. Kanda ise pentamer yapısındadır

(8). Plasentadan geçme yeteneği yoktur. Komplemanı en güçlü bağlayan izotip olarak bağışıklığın primer yanıtında en etkili immünglobülin tipidir.

IgD özellikle fetüs ve yenidoğan B lenfositleri üzerinde antijen reseptörü (BCR) olarak yerleşen immünglobülin tipidir. Hücre yüzeyinde hazır bulunan IgD uyarı sonrasında switching ile IgA-IgM-IgG antijenlerine uyarana bağlı dönüşür ve salınır. Monomer yapısındadır.

IgE serumda en düşük konsantrasyonda bulunan sınıftır (10). Monomer yapısındadır. Diğer grupların aksine antimikrobiyal özelliğe sahip değildir. Özel reseptörleri bulunan mast hücreleri ve bazofillerin üzerine bağlanarak parazit enfeksiyonlarında ve alerjik reaksiyonlarda görev alır.

IgA immünglobunlerin %15'i bu formda bulunur, bu da IgG'den sonra kanda en fazla bulunan antikor izotipi olduğunu gösterir (10). Periferik kandaki hali olan monomerik ve çeşitli sistem mukozalarında bulunan, genelde dimerik olan polimerik formu üzere iki şekilde bulunur.



**Şekil 2:** IgA'nın yapısı

Dimerik formu solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerin mukozal sekresyonlarında bulunduğundan "salgısal IgA" ismini alır (11). IgA vücudun dışı bakan kısımlarında mikroorganizmalara karşı korumada görev yapar. Proteolizise

karşı dayanıklıdır. Özellikle tükürük bezi, kolostrum ve süt gibi seromukoz salgılarda bulunur. IgA miktarı doğumdan sonra giderek artış göstererek birinci yaşın sonunda erişkin düzeyinin %30'una ulaşmaktadır. Ergenlik döneminde erişkindeki seviyelerine gelmektedir (12). Serum IgA, kemik iliğinde plazma hücreleri tarafından üretilen salgısal IgA mukozal dokularda lokal olarak üretilir. Kısacası serum IgA ve salgısal IgA, farklı organ dağılımları olan hücreler tarafından üretilen farklı biyokimyasal ve immünokimyasal özelliklere sahip moleküllerdir (11). IgA anne sütünde bulunur ve yenidoğanı enfeksiyonlardan korur. Anne sütündeki salgısal Ig A meme bezindeki maternal plazma hücreleri tarafından üretilir. IgA konsantrasyonu kolostrumda en yüksek seviyede ve bebek 7-8 aylık olana kadar da yüksek seyrederek. Olgun süte kademeli bir azalma olur(13). Zamanından önce doğum yapan annelerin anne sütünde IgA konsantrasyonu özellikle yüksektir (14). Anne sütündeki salgısal IgA, hem konakçı hem de patojenik mikroorganizmaların ve besin alerjenlerinin farklı tiplerini tanıyabilen geniş bir spektruma sahiptir. Salgısal IgA, bebeği çeşitli enfeksiyonlardan korur ve aynı zamanda uzun süreli kommensal bağırsak mikrobiyotasını düzenler (14).

IgA'nın görevleri;

- 1-Mikroorganizmaların pilileri ile mukozaya adezyonunun önlenmesi
- 2-Antijen aglütinasyonu
- 3-İmmün komplekslerin dolaşımından uzaklaştırılması
- 4-Hücre içi virüslerin nötralizasyonu
- 5-Toksinlerin nötralizasyonu
- 6- Kompleman sistemini alternatif yoldan aktivasyonu

## 2.1 İMMÜN YETMEZLİKLER

İmmün sistemin bir ya da daha fazla komponentlerinin eksikliğinde veya fonksiyon görmemesi durumunda ortaya çıkan hastalıklara immün yetmezlikler adı verilir.

### 2.2.1 Primer İmmün Yetmezlikler

Bağışıklık sistemindeki bozukluğun kalıtsal veya immün sistem gelişimi sırasındaki kusurlara bağlı meydana geldiği durumlara primer immün yetmezlikler denilmektedir. Primer immün yetmezlik bağışıklık sisteminin bir kısmının eksik olduğu veya düzgün

çalışmadığı 400'den fazla nadir görülen hastalıktan oluşan bir gruptur (15). Primer immün yetmezlikler IUIS (International Union of Immunodeficiency Societies, Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Federasyonu) tarafından 2019 güncellemesinde 10 kategori olarak sınıflandırılmıştır (1).

**Tablo 2:** Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Federasyonu primer immün yetmezlik sınıflandırması

1. Kombine immün yetmezlikler
2. İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (sendromik nedenler)
3. Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagositer sistem hastalıkları
6. Doğal immünite bozuklukları
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezliği ile giden durumlar
10. Primer immün yetmezlik fenokopileri

**Tablo 3:** Kombine immün yetmezlikler

<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\gamma</math>c defekti</li><li>• JAK-3 eksikliği</li><li>• IL7R<math>\alpha</math> eksikliği</li><li>• CD3<math>\delta</math>, CD3<math>\epsilon</math>, eksiklikleri</li><li>• CD45 eksikliği</li><li>• LAT eksikliği</li><li>• Cronin 1A eksikliği</li><li>• Wingedhelix eksikliği</li><li>• DOCK2 eksikliği</li><li>• CD40 eksikliği</li><li>• ADA eksikliği</li><li>• Retiküler disgenezis</li><li>• Aktive Rac2 defekti</li><li>• DNA ligaz 4 eksikliği</li><li>• CERNUNNOS/XLF eksikliği</li><li>• DNA PKcs eksikliği</li><li>• RAG 1/2 eksikliği</li><li>• DCLRE1C eksikliği</li><li>• CARD11 eksikliği</li><li>• CD40 ligand eksikliği</li><li>• MHC-2 eksikliği</li><li>• LCK eksikliği</li><li>• Polimeraz <math>\delta</math> eksikliği</li><li>• UNC119 eksikliği</li><li>• CD8 eksikliği</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ZAP-70 eksikliği</li><li>• MHC-1 eksikliği</li><li>• BCL10 eksikliği</li><li>• IL21R eksikliği</li><li>• Omenn Sendromu</li><li>• DOCK8 eksikliği</li><li>• STK4 eksikliği</li><li>• IL21 eksikliği</li><li>• NIK eksikliği</li><li>• Moesin eksikliği</li><li>• C-REL eksikliği</li><li>• ICOSL eksikliği</li><li>• IKBKB eksikliği</li><li>• MALT1 eksikliği</li><li>• IKAROS eksikliği</li><li>• TFRC eksikliği</li><li>• RHOH eksikliği</li><li>• TCR<math>\alpha</math> eksikliği</li><li>• OX40 eksikliği</li><li>• FCHO1 eksikliği</li><li>• RelA haplo yetmezliği</li><li>• ITK eksikliği</li><li>• ICOS eksikliği</li><li>• RelB eksikliği</li></ul>
---	---

**Tablo 4:** İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (sendromik nedenler)

<ul style="list-style-type: none"><li>• Wiskott Aldrich Sendromu</li><li>• POLE1 eksikliği</li><li>• WIP eksikliği</li><li>• POLE2 eksikliği</li><li>• Defektif Arp2/3 ilişkili filaman dallanması</li><li>• NSMCE3 eksikliği</li><li>• Ataksi telanjiektazi</li><li>• Ligaz 1 eksikliği</li><li>• Nijmegen breakage Sendromu</li><li>• BMFS2</li><li>• Bloom Sendromu</li><li>• Kıkırdak Saç Hipoplazisi</li><li>• PMS2 eksikliği</li><li>• Schimke Sendromu</li><li>• Sentromerik instabilite ve fasiyal anomaliler olan PİY</li><li>• Nörogelişimsel özelliklerle olan immünoskeletal displazi</li><li>• RNF168 eksikliği</li><li>• MOPD1 eksikliği</li><li>• PGM3 eksikliği</li><li>• HOIL1 eksikliği</li><li>• DiGeorge Sendromu</li><li>• CADINS</li><li>• TBX1 eksikliği</li><li>• ERBIN eksikliği</li><li>• Kromozom 10p13-p14 delesyon Sendromu</li><li>• IL6R eksikliği</li><li>• CHARGE Sendromu</li><li>• IL6ST eksikliği</li><li>• Jacobsen Sendromu</li><li>• Loes-Dietz Sendromu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• FOXN1 haployetmezliği</li><li>• Transkobalamin 2 eksikliği</li><li>• Job Sendromu</li><li>• ZNF341 eksikliği</li><li>• Metilen-tetrahidrofolat dehidrogenaz 1 eksikliği</li><li>• Herediter folat malabsorpsiyonuna bağlı eksiklik</li><li>• Comel Netherton Sendromu</li><li>• NEMO eksikliği</li><li>• Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği</li><li>• Kabuki Sendromu</li><li>• ORAI-1 eksikliği</li><li>• Wiedemann-Steiner Sendromu</li><li>• Multiple intestinal atrezilerle olan immün yetmezlik</li><li>• IMDDHH</li><li>• STIM1 eksikliği</li><li>• Triko-Hepato-Enterik Sendrom</li><li>• VODI</li><li>• HOIP eksikliği</li><li>• STAT5b eksikliği</li><li>• IKBK GOF mutasyonuna bağlı EDA-ID</li><li>• BCL11B eksikliği</li><li>• MCM4 eksikliği</li><li>• IKBA GOF mutasyonuna bağlı EDA-ID</li><li>• Hennekam-lenfanjiektazi-lenfödem Sendromu</li><li>• MYSM1 eksikliği</li><li>• Vici Sendromu</li></ul>
---	---

**Tablo 5:** Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler

<ul style="list-style-type: none"><li>• X'e bağılı Agammaglobulinemi</li><li>• ZIP7 eksikliği</li><li>• <math>\mu</math> ağır zincir eksikliği</li><li>• Hoffman Sendromu</li><li>• Ig<math>\alpha</math> eksikliği</li><li>• Gen defekti tanımlanmayan YDİY</li><li>• Ig<math>\beta</math> eksikliği</li><li>• Aktive p110<math>\delta</math> Sendromu</li><li>• BLNK eksikliği</li><li>• PTEN eksikliği</li><li>• <math>\lambda</math>5 eksikliği</li><li>• ARHGEF1 eksikliği</li><li>• E47 transkripsiyon faktör eksikliği</li><li>• SH3KBP1 eksikliği</li><li>• p85 eksikliği</li><li>• SEC61A1 eksikliği</li><li>• p110<math>\delta</math> eksikliği</li><li>• RAC2 eksikliği</li><li>• CD20 eksikliği</li><li>• NFKB1 eksikliği TACI eksikliği</li><li>• NFKB2 eksikliği</li><li>• BAFF reseptör eksikliği</li><li>• IKAROS haployetmezliği</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TWEAK eksikliği</li><li>• ATP6AP1 eksikliği</li><li>• IRF2BP2 eksikliği</li><li>• MOGS</li><li>• CD19 eksikliği</li><li>• AID eksikliği</li><li>• CD81 eksikliği</li><li>• UNG eksikliği</li><li>• CD21 eksikliği</li><li>• INO80 eksikliği</li><li>• TRNT1 eksikliği</li><li>• MSH6</li><li>• Selektif IgA eksikliği</li><li>• İnfant döneminin geçici hipogammaglobulinemisi</li><li>• IgA eksikliği ile birlikte IgG alt grup eksikliği</li><li>• İzole IgG alt grup eksikliği</li><li>• Normal Ig seviyeleri ve normal B hücreler ile birlikte spesifik antikor eksikliği</li><li>• Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları</li><li>• Kappa zincir eksikliği</li><li>• Selektif IgM eksikliği</li><li>• CARD11 GOF</li></ul>
---	--

**Tablo 6:** İmmün disregülasyon hastalıkları

<ul style="list-style-type: none"><li>• Chediak Higashi Sendromu</li><li>• FAAP24 eksikliği</li><li>• XL magnezyum EBV ve neoplazi (XMEN)</li><li>• Griscelli Sendromu tip 2</li><li>• SLC7A7 eksikliği</li><li>• PRKCD eksikliği</li><li>• Hermansky Pudlak Sendromu tip 2 ve tip 10</li><li>• RASGRP1 eksikliği</li><li>• XLP1</li><li>• XLP2</li><li>• Perforin eksikliği</li><li>• CD70 eksikliği</li><li>• CD27 eksikliği eksikliği</li><li>• UNC13D/Munc 13-4 eksikliği</li><li>• CTPS1 eksikliği</li><li>• ALPS-FAS</li><li>• Syntaxin 11 eksikliği</li><li>• CD137 eksikliği</li><li>• ALPS-FASLG</li><li>• STXBP2/Munc 18-2 eksikliği</li><li>• RLTPR (CARMIL2) eksikliği</li><li>• ALPS-Caspase 10</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ALPS-Caspase 8</li><li>• IPEX</li><li>• DEF6 eksikliği</li><li>• FADD eksikliği</li><li>• CD25 eksikliği</li><li>• FERMT1 eksikliği</li><li>• CTLA4 eksikliği</li><li>• IL-10 eksikliği</li><li>• ITCH eksikliği</li><li>• LRBA eksikliği</li><li>• IL-10R eksikliği</li><li>• Tripeptil-Peptidaz 2 eksikliği</li><li>• STAT3 GOF mutasyonu</li><li>• NFATS haployetmezliği</li><li>• JAK1 GOF</li><li>• BACH2 eksikliği</li><li>• TGFB1 eksikliği</li><li>• Prolidaz eksikliği</li><li>• CD122 eksikliği</li><li>• RIPK1 eksikliği</li></ul>
--	---

**Tablo 7:** Fagositer sistem hastalıkları

<ul style="list-style-type: none"><li>• Shwachman-Diamond Sendromu</li><li>• Barth Sendromu</li><li>• Spesifik granül eksikliği</li><li>• SRP54 eksikliği</li><li>• Clericuzio Sendromu</li><li>• HYOU1 eksikliği</li><li>• G6PC3 eksikliği</li><li>• VPS45 eksikliği</li><li>• P14/LAMTOR2 eksikliği</li><li>• Glikojen depo hastalığı tip 1b</li><li>• JAGN1 eksikliği</li><li>• Elastaz eksikliği</li><li>• Cohen Sendromu</li><li>• WDR1 eksikliği</li><li>• HAX1 eksikliği (Kostmann Hastalığı)</li><li>• 3-Methylglutaconic asidüri</li><li>• SMARCD2 eksikliği</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• GFI 1 eksikliği</li><li>• G6PD eksikliği Sınıf 1</li><li>• X'e bağlı nötropeni WAS GOF</li><li>• <math>\beta</math>-Aktin</li><li>• G-CSF reseptör eksikliği</li><li>• LADI</li><li>• LADII</li><li>• LADIII</li><li>• Kombine immün yetmezlik + nötropeni</li><li>• GATA2 eksikliği</li><li>• Kistik fibrozis</li><li>• Pulmoner alveolar proteinozis</li><li>• Papillon-Lefèvre</li><li>• Kronik granüloamatöz hastalık</li><li>• Lokalize juvenil periodontit</li><li>• Rac 2 eksikliği</li></ul>
---	--

**Tablo 8:** Doğal immünite bozuklukları

<ul style="list-style-type: none"><li>• IRAK4 eksikliği</li><li>• IL-17RC eksikliği</li><li>• IRF4 haplo yetmezliği</li><li>• MyD88 eksikliği</li><li>• ACT1 eksikliği</li><li>• Komplet IFNGR1 ve IFNGR2 eksikliği</li><li>• IRAK-1 eksikliği</li><li>• CARD9 eksikliği</li><li>• IL-12 ve IL-23 rb1 zincir eksikliği</li><li>• TIRAP eksikliği</li><li>• Tripanozomiazis</li><li>• IL-12p40 eksikliği</li><li>• İzole konjenital aspleni</li><li>• Osteopetrozis</li><li>• IL-12Rb2 eksikliği</li><li>• STAT1 GOF</li><li>• Hidradenitis süpürativa</li><li>• IL-23R eksikliği</li><li>• IL-17F eksikliği</li><li>• NBAS eksikliği nedenli akut karaciğer yetmezliği</li><li>• STAT1 LOF</li><li>• IL-17RA eksikliği</li><li>• Akut nekrotizan ensefalopati</li><li>• Parsiyel IFN<math>\gamma</math>R1</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Parsiyel IFN<math>\gamma</math>R2</li><li>• JAK1 (LOF)</li><li>• IRF9 eksikliği</li><li>• AD IFNGR1</li><li>• EVER1 eksikliği</li><li>• IFNAR1 eksikliği</li><li>• SPPL2a eksikliği</li><li>• EVER2 eksikliği</li><li>• IFNAR2 eksikliği</li><li>• Tyk2 eksikliği</li><li>• CIB1 eksikliği</li><li>• CD16 eksikliği</li><li>• Makrofaj gp91 phox eksikliği</li><li>• WHIM Sendromu</li><li>• MDA5 eksikliği</li><li>• IRF8 eksikliği</li><li>• STAT1 eksikliği</li><li>• RNA polimeraz 3 eksikliği</li><li>• ISG15 eksikliği</li><li>• STAT2 eksikliği</li><li>• IL-18BP eksikliği</li><li>• ROR<math>\gamma</math>t eksikliği</li><li>• IRF7 eksikliği</li><li>• Herpes simplex Ensefaliti</li></ul>
---	---

**Tablo 9:** Otoinflamatuvar hastalıklar

<ul style="list-style-type: none"><li>• Ailesel Akdeniz Ateşi</li><li>• PLAID veya APLAID</li><li>• TRIM22 eksikliği</li><li>• Mevalonat kinaz eksikliği</li><li>• NLRP1 eksikliği</li><li>• TIM3 eksikliği</li><li>• TRAPS</li><li>• CANDLE sendromu</li><li>• DIRA</li><li>• Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom</li><li>• COPA defekti</li><li>• Çerubizm</li><li>• Muckle Wells Sendromu</li><li>• NLRC4-MAS</li><li>• Blau Sendromu</li><li>• NOMID</li><li>• NLRP1 GOF</li><li>• Kronik rekürren multifokal osteomyelit</li><li>• A20 haplo yetmezliği</li><li>• ALP1 eksikliği</li><li>• CAMPS</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• DITRA</li><li>• ADA2 eksikliği</li><li>• ADAM17 eksikliği</li><li>• USP18 eksikliği</li><li>• SLC29A3 mutasyonu</li><li>• XL retiküle pigmente hastalık</li><li>• Otulipenia/ORAS</li><li>• Pediatrik sistemik lupus eritematozus</li><li>• AP1S3 eksikliği</li><li>• OAS1 eksikliği</li><li>• PAPA sendromu</li><li>• Aicardi-Goutieres Sendromu</li><li>• İnfant STING ilişkili vaskülopati</li></ul>
---	---

**Tablo 10:** Kompleman eksiklikleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• C5 eksikliği</li><li>• Properdin eksikliği</li><li>• Faktör B</li><li>• C6 eksikliği</li><li>• Faktör D eksikliği</li><li>• C1q eksikliği</li><li>• C7 eksikliği</li><li>• C3 LOF</li><li>• C1r eksikliği</li><li>• C8 eksikliği</li><li>• MASP2 eksikliği</li><li>• C1s eksikliği</li><li>• C9 eksikliği</li><li>• Ficolin 3 eksikliği</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• C2 eksikliği</li><li>• Komplet C4 eksikliği</li><li>• Faktör I eksikliği</li><li>• CD55 eksikliği</li><li>• C3 GOF</li><li>• Trombomodülin eksikliği</li><li>• Periodontal Ehlers Danlos</li><li>• Faktör B GOF</li><li>• Membran Kofaktör Protein eksikliği</li><li>• Faktör H eksikliği</li><li>• C1 inhibitör</li><li>• Faktör H ilişkili protein eksiklikleri</li><li>• Membran Atak Kompleks İnhibitör eksikliği</li></ul>
---	---

**Tablo 11:** Kemik iliği yetmezliği ile giden durumlar

<ul style="list-style-type: none"><li>• Fankoni anemisi Tip A-W</li><li>• Diskeratozis konjenita</li><li>• SRP72 eksikliği</li><li>• BMFS5</li><li>• MIRAGE sendromu</li><li>• Ataksi pansitopeni sendromu</li><li>• COATS plus Sendromu</li></ul>
--

**Tablo 12:** Primer immün yetmezlik fenokopileri

- ALPS-SFAS
- Kronik mukokütanöz kandidiyazis
- RALD
- Mikobakteriye yatkınlık ile giden erişkin başlangıçlı immün yetmezlik
- Kriyoprinopati
- Rekürren cilt enfeksiyonu
- STAT5b'deki somatik mutasyonlardan dolayı gelişen hiper eozinofilik
- Pulmoner alveolar proteinozis
- Kazanılmış anjiyoödem
- Atipik Hemolitik Üremik Sendrom
- Hipogammaglobülinemi ile birlikte timoma

### 2.2.2 B Hücre Yetmezlikleri

#### X'e Bağlı Agamaglobülinemi (Bruton Hastalığı-XLA)

Bruton tarafından 1952'de tanımlanan ilk primer immün yetmezliktir (16). Şiddetli hipogammaglobülinemi, antikör eksikliği ve enfeksiyona karşı artan duyarlılık ile karakterize primer bir humoral immün yetmezliktir. Klinik semptomlar genellikle anneden geçen antikörlerin azalmaya başladığı altı ile dokuzuncu aylardan itibaren görülmeye başlar. XLA 190.000 erkek doğumda bir görülür (17). Bruton tirozin kinaz (Btk) adı verilen sinyal iletim molekülündeki kusurlardan kaynaklanır. Bu enzim B hücrelerinin tüm evrelerindeki farklılaşmada rol oynar, matur B hücreleri oluşumunda kusurlar görülür. Klinikte tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, özellikle *Giardia lamblia*'nın etken olduğu enteritlere ek olarak enterovirüs enfeksiyonları sıkça izlenirken muayenede lenfadenomegali genellikle saptanmaz (18). Aşılarla karşı yeterli antikör yanıtı oluşamaz. Tanıda ilk olarak gamma globülin azlığı/yokluğu ve CD19+ B hücrelerinin yokluğu gösterilir, daha sonra BTK genindeki bir mutasyonu tanımlayan moleküler çalışmalarla kesinleştirilir. Tedavide anahtar nokta immünglobülin ile yerine koyma tedavisidir ek olarak hastalara profilaktik antibiyoterapiler uygulanmaktadır.

## **Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobülinemisi**

İlk 3-6 aydaki fizyolojik hipogamaglobulinemi sürecinin uzaması sonucu ortaya çıkan alta yatan başka sebep olmaksızın immünglobülin G yapısındaki antikorların azlığıdır. Ayrıca IgA ve IgM düzeylerinde de düşüklük izlenebilir. Transplental yolla geçen antikorların yarı ömrü tükenmesine rağmen çocukta yeterli immünglobülin üretimi sağlanmamasına bağlı meydana çıkar. SÇGH'de IgG düzeyleri yaş ortalamasının 2 SS altında olup bu değerlerin giderek arttığı ve en geç 6 yaşında normal düzeye geldiği saptanmıştır. Hastaların bazıları asemptomatik olurken, etkilenen hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir. Tanı B ve T hücre sayılarının normal olması ve tetanoz, difteri toksoitleri gibi antijenlere karşı antikor yanıtının mevcut olması ile desteklenir. Takipte düzenli aralıklarda kontroller önemliyken, tedaviye çoğunlukla gerek görülmemektedir (19, 20).

## **Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik (YDİY)**

B hücre farklılaşmasında bozukluk nedeniyle defektif antikor yapımı ve tekrarlayan enfeksiyonlarla giden heterojen bir hastalık grubudur. Hastalarda IgA ve IgM düşüklüğünün eşlik ettiği belirgin azalmış IgG düzeyleri mevcuttur. Tanımda geçen 'değişken' ifadesi tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik akciğer hastalıkları, otoimmünite, GIS bozuklukları ve lenfoma gibi tablolara beraber izlenmesi nedeniyle oluşan heterojen tabloyu belirtmektedir. İmmünizasyona azalmış antikor yanıtı izlenir. Başlangıç yaşında bimodal dağılım izlemekte olup (1-5 ve 18-25 yaşları arasında) her iki cinste de eşit sıklıkta görülebilir. Erişkinlerde en sık görülen PIY tablosudur. Tedavide İVİG replasmanları uygulanır (21).

## **IgG Subgruplarının Selektif Eksikliği**

Hastalarda normal ya da artmış IgG düzeylerine rağmen IgG'nin 4 alt tipinin birinin ya da daha fazlasının yaşa göre normal değerinin 2 SS altında olması olarak tanımlanır. Diğer PIY de olduğu gibi bu tanıya sahip hastalarda da tekrarlayan enfeksiyonlar sıkça görülmektedir. Polisakkarit antijenlerle karşılaşmada üretilen antikorların çoğu IgG2 yapısında olup çocuklarda en sık görülen türü yine IgG2 eksikliğidir (22).

## **Hiper IgM Sendromu**

Humoral immün yetmezliklerin nadir görülen tipidir. Bu hastalarda B hücrelerinin hafıza yanıtı olmayıp, IgM'den IgA, IgG ve IgE ye sınıf dönüşümü gerçekleşmemektedir. Bu nedenle disgamaglobülinemi olarak da adlandırılır (23). Klinikte 1 veya 2. Yaşlarda ortaya çıkan tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmünite ve lenfoproliferatif hastalıklar izlenir (24). Moleküler defekte göre 6 tipe ayrılmıştır. Tedavide esas olarak İVİG uygulamaları yapılırken, antibiyotik profilaksisi genellikle uygulanır. Notrofil sayısı düşük hastaların bazılarında Granülosit Koloni Stimüle edici Faktör (G-CSF) uygulandığı durumlar bildirilmiştir. Özellikle Cryptosporidium kontaminasyonundan kaçınmak için suyu kaynatarak içme, havuz göl gibi sularda yüzmenin yasaklanması bu hastalarda alınabilecek bazı önemli önlemlerdendir (23).

### **Diğerleri**

Spesifik antikor eksikliği (Polisakkarit Cevapsızlığı), Selektif IgM eksikliği, Selektif IgE eksikliği, Hiper IgD sendromu, Hiper IgE sendromu (Job Sendromu) ve sIgA Eksikliği

## **2.2 İMMÜNGLOBULİN A EKSİKLİĞİ**

### **2.3.1 Tanım ve Patogenez**

Tanım olarak sIgA eksikliği, 4 yaşından sonra serum IgG ve IgM değerleri normal olmasına rağmen IgA düzeyinin 7 mg/dL (0,07 g/L)'nin altında olması durumudur. IgA düzeyinin yaşa göre 2 SS altında olması ise parsiyel IgA eksikliği olarak adlandırılır (3). Tanıda bahsedilen 4 yaş sınırı erken çocukluk döneminde geçici olabilen globülin yapımını azlığına bağlı erken ve yanlış teşhisi önlemek amacıyla belirlenmiştir (25).

sIgA eksikliği en sık görülen primer immün yetmezlik tablosudur. Sıklığı etnik kökenlere göre değişmekte olup 1:150 ile 1:3000 arasında değişmektedir (26).

IgA eksikliğine yol açan defekt tam net olarak bilinmese de patogeneizde üç mekanizmanın öne çıktığı bildirilmiştir:

1. B hücrelerinin yetersiz terminal farklılaşması
2. Süpresör T hücrelerinin IgA'yı baskılaması
3. IgA oluşumunda T hücre yardımının gerçekleşmemesi

16 ve 18. kromozomlarda bulunan bir takım gen bölgelerindeki farklılıkların eşlik ettiğinin gösterilmesiyle, IgA eksikliğinin genetik kökeninin olabileceğini farkedilmiştir (27, 28). Hastalığın OD, OR olabildiği gibi sporadik de oluşabileceği saptanmıştır.

SIgA eksikliğinde IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, TGF- $\beta$  ve IL-21 gibi bazı sitokinlerin azlığının etkisi olduğu düşünülmektedir. SIgAE ve YDIY tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda laboratuvar deneylerinde IL-21 stimülasyonunun IgA ve IgG salgılayan plazma hücrelerini indüklediği gösterilmiştir (29, 30).

Birtakım ilaçların da IgA düşüklüğü oluşturduğu saptanmıştır. Bu durumların çoğunda söz konusu ilaç kesildiğinde IgA seviyesinin normale döndüğü izlenir. Kullanım esnasında IgA düşüklüğü saptanmış ilaçlardan bazıları; fenitoin, karbamazepin, lamotrijin, valproik asit gibi anti epileptikler dışında kaptopril, sulfasalazin ve tiroksin iken Siklosporin kullanımı sonrası ilaç kesilmesine rağmen ilaca bağlı gelişen IgA düşüklüğünün devam ettiği belirtilmiştir (31–38).

### **2.3.2 Klinik Bulgular**

SIgA eksikliği olan kişiler asemptomatik izlenebilir. Eşlik edebilecek klinik bulgular ise genel olarak tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, GIS enfeksiyonları, alerjik bozukluklar, bozulmuş otoimmün yanıtların geliştiği durumlar ve nadiren de olsa gördüğümüz malignitler olarak kategorize edilmektedir.

SIgA eksikliği olan hastalar klinik olarak, bir laboratuvar taraması sırasında rastgele saptanan asemptomatik hastalardan, heterojen klinik özellikleri ve ciddiyeti olan semptomatik hastalara kadar çeşitlilik gösterir. Özellikle solunum ve gastrointestinal sistem olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar en yaygın bulgudur. Alerji, hastaların 1/3'nden fazlasını etkileyen oldukça yaygın bir klinik durum olup, otoimmün hastalıklar ise tanı almış hastaların 1/5'nde saptanır. Enfeksiyonların çoğuna

Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae gibi kapsüllü bakteriler sebep olur (39).

Erişkinlerde enfeksiyonlar daha sık rinosinüzit veya akciğer enfeksiyonları olarak ortaya çıkarken orta kulak iltihabı daha az görülür, çocuklarda ise en sık tonsillofarenjit, otit, bronşit, sinüzit ve daha az sıklıkla pnömonidir. Tekrarlayan veya kronik enfeksiyonların bir sonucu olarak, özellikle eşlik eden IgG2 veya IgG4 alt sınıf eksikliği ve/veya pnömokok polisakkaritine karşı sınırlı antikor yanıtı olduğu durumlarda bronşiektazi gibi organ hasarı görülebilir (40, 41).

GIS'in koruyucu IgA-mukozal bariyerinin değişmesi nedeniyle bağırsak yolunun tekrarlayan enfeksiyonları da yaygındır; bu, patojenlerin epitelyuma yapışmasını kolaylaştırarak, başta Giardia Lamblia olmak üzere çeşitli paraziter enfeksiyonlara yol açar. Helicobacter Pylori, Salmonella ve Campylobacter enfeksiyonları da yaygın olarak görülebilir (40). SIgA eksikliği tanılı hastalarda ayrıca laktoz intoleransı, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nodüler lenfoid hiperplazi ve tümörler gibi enfektif olmayan gastrointestinal sorunlar görülme sıklığının arttığı da bilinmektedir (26).

Solunum yolu enfeksiyonlarının GIS enfeksiyonlarından daha sık görüldüğü bildirilmiş olup bunun IgA eksikliğinin bir kısmının gastrointestinal yolda daha çok bulunan IgM tarafından kompanze edildiğinden dolayı olduğu saptanmıştır (42).

SIgA eksikliğinde otoimmün hastalıklara yatkınlık artmaktadır. Tip-1 diyabetes mellitus (Tip-1 DM), otoimmün tirodit (OT), sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, otoimmün hemolitik anemi, vitiligo, çölyak gibi hastalıkların sıklığı normal popülasyona göre sIgA eksikliği tanılı hastalarda arttığı bildirilmiştir (43).

Bazı hastalarda dolaşımda anti-IgA antikorları bulunabileceğinden kan ürünü transfüzyonu sonrası nadiren de olsa anafilaktik reaksiyona kadar ilerleyebilen tabloların görülebileceği bildirilmiştir. SIgA eksikliği tanılı hasta ilk kez transfüze olacaksa herhangi bir profilaksi önerilmemesine rağmen durum hakkında aile ve tıbbi personel bilgilendirmesi önem arz etmektedir (44).

Astım ve alerjik reaksiyonların IgA eksikliği olan hastalarda normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. IgA eksikliğinin solunum mukozasında sağladığı yetersiz koruma, kişiyi bronşiyal aşırı duyarlılık ve astım geliştirmeye yatkın hale

getirebilir. Tam ters durumda ise salgısal IgA düzeyinin yüksek olması, duyarlı bebeklerde geç başlangıçlı hışıltı riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (45). Etyopatogeneze bakıldığında bu hastalarda alerjiye yatkınlığın, monomerik serum IgA düzeyinin azalması nedeniyle Fc reseptörlerinin aktive olarak inhibitör sinyallemeği indükleyememesinin bir sonucu olabileceği gibi, bunun da sonucunda bağışıklık sisteminin aşırı aktive olması olarak düşünölmektedir. Bir başka varsayımsal mekanizma ise, IgA sentezini indükleyebilen ve Th2 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edebilen TGF-beta yanıtının eksikliğidir. Egzema ve besin alerjisi ile ilgili olarak da serum IgA'nın IgE aracılı besin alerjisini baskılamada rol oynadığı bulunmuştur. Bu nedenle, azalan serum IgA antikor seviyeleri, bağırsak mukoza geçirgenliğinin artmasına ve alınan antijenlerin emilimine, dolayısıyla ciddi gıda alerjisi riskinin artmasına neden olabilmektedir (46, 47).

SIgA eksikliği olan hastaların, özellikle mide ve kolon adenokarsinomu ve lenfoproliferatif hastalıklar gibi maligniteler için daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir. Ancak son çalışmalarda sIgA eksikliği ve malignite arasındaki verilerin doğrulanmamış olması bu durumun hala kesinleşmediğini göstermektedir (48, 49).

### **2.3.3 Takip ve tedavi**

SIgA eksikliği tanılı hasta takibinde anahtar nokta eşlik edebilecek enfeksiyonlar, alerjik durumlar ve otoimmün tablolar açısından dikkatli olunup gerekli sorgulama ve taramaların yapılarak gereklilik halinde tedavi planlanmasıdır. Solunum yolu enfeksiyonlarında özellikle kapsüllü bakteri etkinliği olan uygun antibiyoterapinin seçilmesi önem arz etmektedir. SIgA eksikliğinde İVİG replasmanı çoğunlukla önerilmezken, eşlik eden IgG alt grup eksikliklerinde kullanım alanları olduğu bildirilmiştir (50).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM tarafından verilen 24.02.2022 tarih ve 2022.02.49 sayılı etik onayı (EK-2) doğrultusunda; Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamalar (Good Clinical Practice) ve denek araştırma etik kuralları ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirildi. Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlandı.

Çalışmaya 2012-2021 yılları arasında Kanuni Sultan Süleyman SUAM Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji polikliniğince takip edilen toplam 101 sIgA eksikliği tanımlı hasta dahil edildi. Örneklem sayısı, kurulan hipotezin anlamlılık seviyesi ve etki büyüklüğü işleme alınarak G-Power 3.1 programı üzerinde analizlere ilişkin istatistiksel güç hesaplaması yapılmıştır. Hesaplama  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyi, %80 istatistiksel güç kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Jacop Cohen'in (1988) Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences'ta belirttiği orta etki büyüklüğü değeri baz alınmıştır. Hesaplama sonucuna göre %80 istatistiksel güç ve  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde, bağımsız örneklem t-testi kullanılarak gerekli en küçük örneklem genişliği toplam 60 olarak hesaplanmıştır.

Mayıs 2022 itibari ile hedeflenen hasta sayısının üzerine çıkılmasından dolayı çalışma sonlandırıldı.

#### 3.1 HASTA SEÇİMİ

##### **Dahil etme kriterleri:**

- sIgA eksikliği tanısıyla takipli olmak
- 4-18 yaş arasında olmak

##### **Dışlama kriterleri:**

- 4 yaşın altında olmak veya 4 yaş sonrası takipten çıkmış olmak
- Parsiyel IgA eksikliği tanısı olan hastalar
- Hastanın sIgA eksikliği dışında bir PİY'liğinin olması
- Sekonder immün yetmezlik tanısı olması
- Kromozomal anomali olması (Down sendromu, Turner Sendromu gibi)

### 3.2 ÇALIŞMA DÜZENİ

2012-2021 yılları arasında Çocuk İmmünolojisi ve Alerji polikliniğinden takipli 4-18 yaş arası sIgA eksikliği olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük hastane veritabanından taranarak oluşturduğumuz formlara kaydedildi.

Hastalarla ilişkili araştırılan klinik ve laboratuvar verileri aşağıdaki gibidir.

#### **Klinik özelliklere ait veriler**

- Hastanın güncel yaşı, cinsiyeti
- İlk başvuru yaşı ve şikâyeti
- Özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri
- Geçirilmiş enfeksiyonlar ve hastaneye yatış öyküsü
- Eşlik eden komorbiditeler (alerjik hastalılar ve otoimmün hastalıklar)

#### **Laboratuvar verileri**

- Hemogram, ferritin, demir
- Deri prik testi sonuçları
- IgA, IgM, IgG, total IgE
- Otoantikorlar (tiroid peroksidaz antikoru ve doku transglutaminaz antikoru)
- Vitamin D3, vitamin B12 düzeyleri

### 3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler Microsoft Excel ve SPSS V.21 programları ile analiz edilmiştir. Sürekli verilerin normalliği Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli veriler normal dağılıyor ise ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiş ve istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır. Kategorik veriler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir.

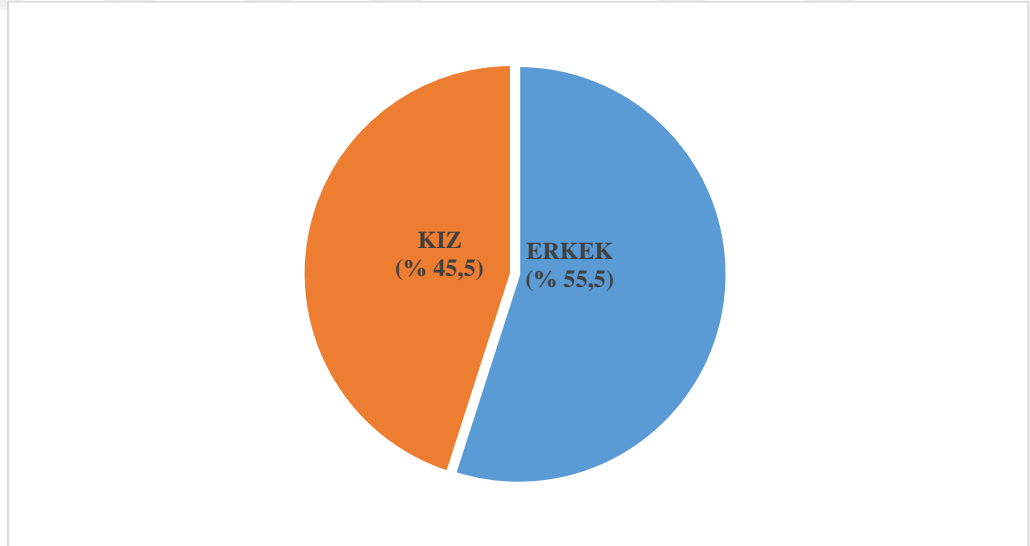
## 4.BULGULAR

Çalışmaya 98'i akraba olmayan 3 tanesi kardeş toplam 101 sIgA eksikliği olan hasta dahil edildi. Hastalarımızın güncel yaş ortalaması/ortancası  $12.17 \pm 3,32 / 13$  (5-18 yaş) yıl, ilk başvuru yaş ortalaması/ortancası  $6.57 \pm 2,98 / 6$  (1-16 yaş) yıl şeklinde idi. Hastalarımız arasında en erken başvuru 1 yaşından olmuş (4 yaşında tanı almış) en geç tanı ise 16 yaşında konulmuştu. Hastalarımızın 56'sı (%55,5) erkek hasta ve 28'nin (%27,72) anne babası arasında akrabalık vardı (Tablo-13, Şekil 3-4).

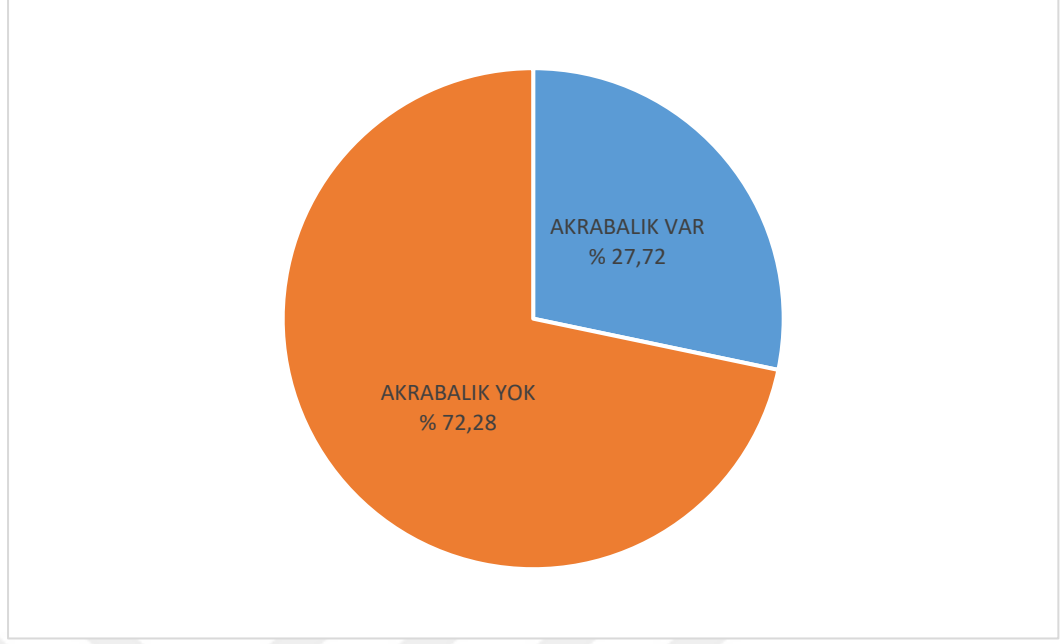
**Tablo 13:** sIgA başvuru yaşı ve güncel yaşlar

	Ortalama $\pm$ SS (yıl)	Ortanca (Min-Mak) /yıl
<b>İlk başvuru yaşı</b>	$6.57 \pm 2,98$ yıl	6 yıl (1 yaş-16 yaş)
<b>Güncel yaş</b>	$12.17 \pm 3,32$ yıl	13 yıl (5 yaş-18 yaş)

**Min-Mak:** Minimum-maksimum, **SS:** Standart sapma



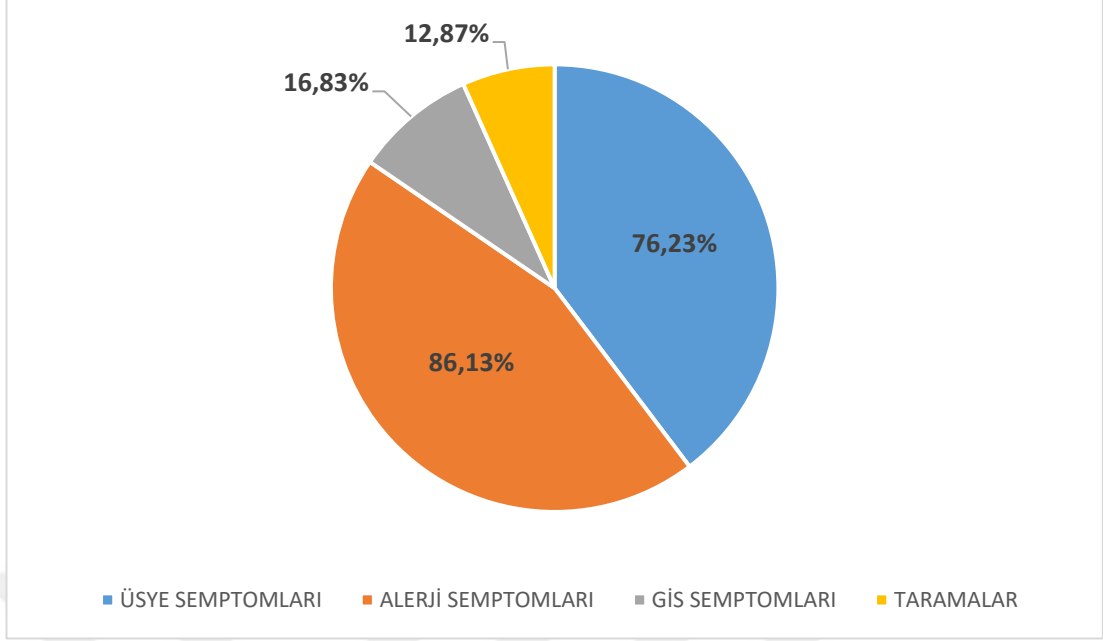
**Şekil-3:** Hastaların cinsiyet dağılımı



**Şekil-4:** Akraba evliliği

#### **Başvuru semptomları**

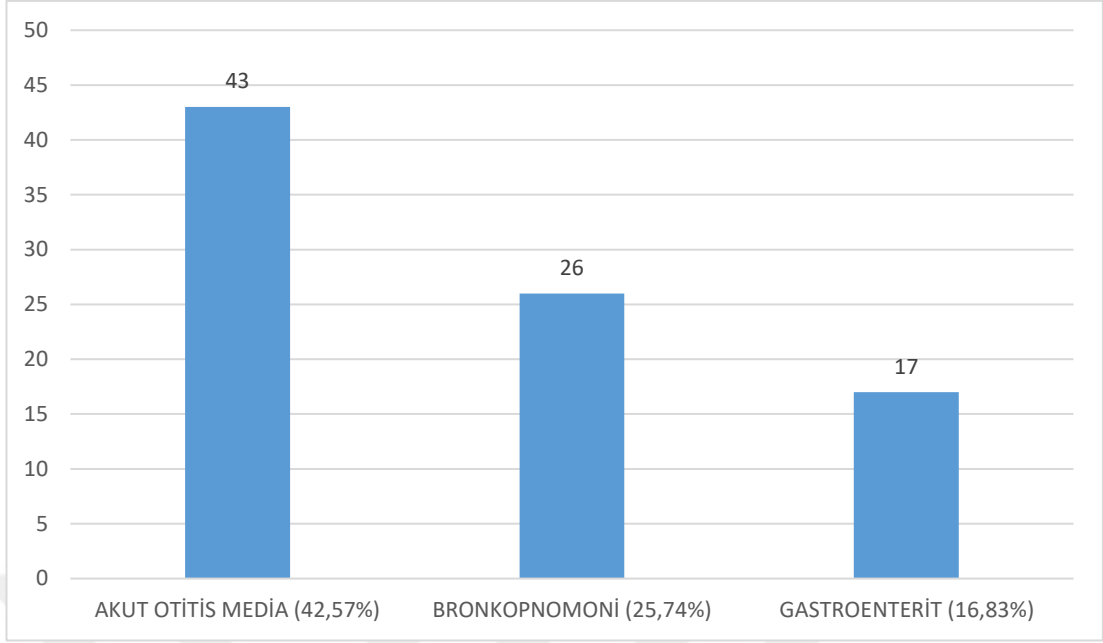
Başvuru semptomları açısından değerlendirdiğimizde hastaların 77 tanesi (% 76,23) üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE) şikayetleri (ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, halsizlik, kulak ağrısı gibi) ile, 87 tanesi (% 86,13) alerjik semptomlar (öksürük, hırıltı, nefes darlığı, burun akıntısı, hapşırık gibi) ile, 17 tanesi (%16,83) gastrointestinal sistem (GİS) semptomları (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi) ile gittiği klinikler tarafından IgA'sı düşük diye ve 13 tanesinde (% 12,87) rutin taramalarda IgA düşüklüğü saptanıp tarafımıza yönlendirmiştir (Şekil-5).



**Şekil-5:** Başvuru semptomları (ÜSYE: Üst solunum yolları enfeksiyonu, GİS: Gastrointestinal sistem)

#### **Enfeksiyon hastalıkları**

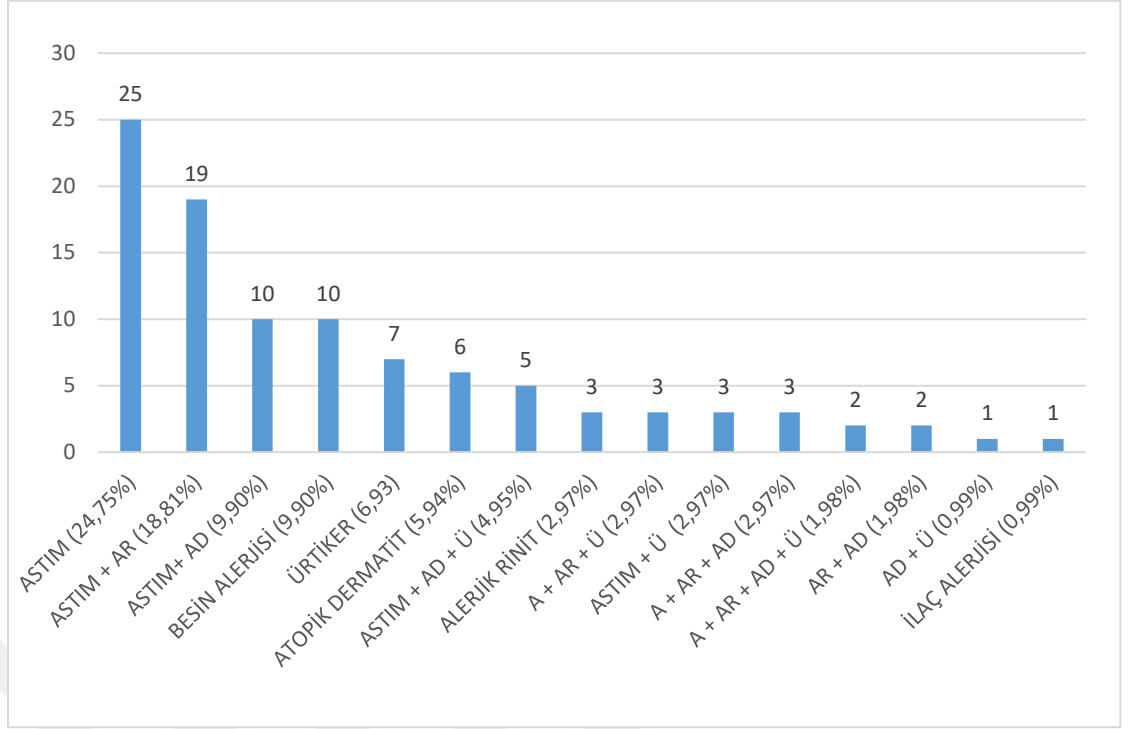
Hastaların çoğunun başvuru semptomunun ÜSYE şikayetleri olduğu saptandı. 77 hastanın (%76,23) ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, halsizlik, kulak ağrısı gibi sebepler ile başvurduğu görüldü. 26 hasta (% 25,74) bronkopnömoni ve 43 hasta (% 42,57) da akut otitis media tedavisi almıştı. 17 hasta (%16,83) ise gastroenterit tarif ediyordu (Şekil 5-6).



**Şekil-6:** Akut otitis media, bronkopnömoni ve gastroenterit hikayesi

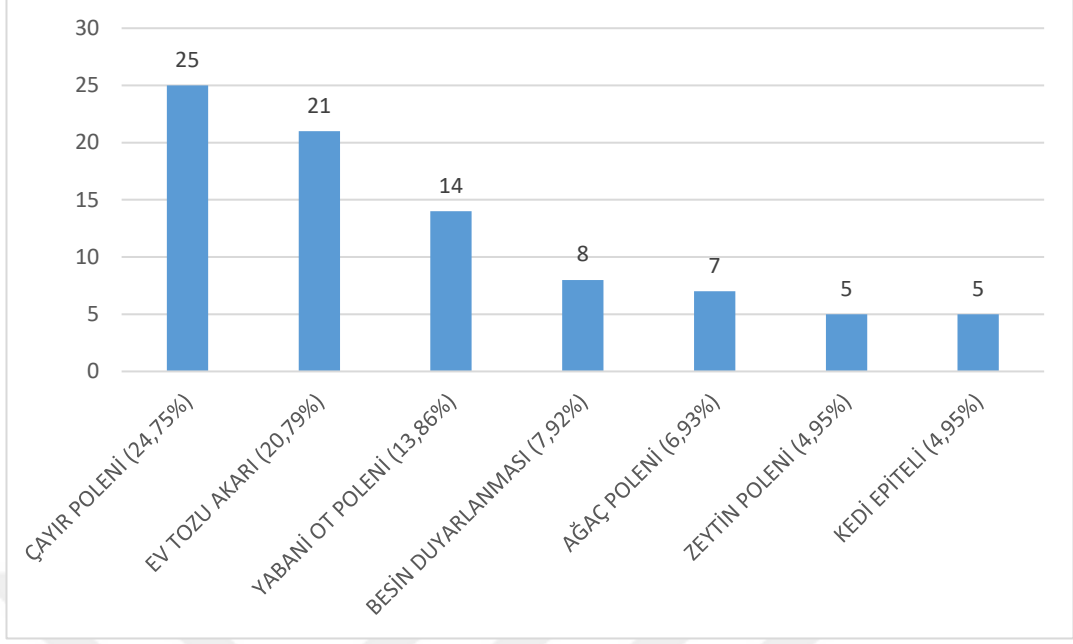
### **Alerjik hastalıklar**

Hastaların 70 tanesinde (%69,30) astım, 32 tanesinde (%31,68) alerjik rinit, 29 tanesinde (%28,71) atopik dermatit, 21 tanesinde (%20,79) ürtiker, 10 (%9,90) tanesinde besin alerjisi, 6 tanesinde (%5,94) anjioödem ve bir tanesinde (%0,99) ise penislin alerjisi vardı. 25 hastada (%24,75) sadece astım, 7 hastada (%6,93) sadece ürtiker, 6 hastada (%5,94) sadece atopik dermatit, 3 hastada (%2,97) ise sadece alerjik rinit görülürken diğer hastalarda ise bu hastalıkların birlikteliği görüldü. 19 hastada (%18,81) astım ve alerjik rinit birlikteliği, 10 hastada (%9,90) astım ve atopik dermatit birlikteliği, 3 hastada (%2,97) astım ve ürtiker birlikteliği, 2 hastada (%1,98) alerjik rinit ve atopik dermatit birlikteliği, 1 hastada (%0,99) atopik dermatit ve ürtiker birlikteliği saptandı. Toplam 13 hastada (%12,87) ise üç ve üzeri alerjik hastalık birlikteliği mevcuttu. 3 hastada (%2,97) astım, alerjik rinit ve atopik dermatit birlikteliği, 5 hastada (%4,95) astım, atopik dermatit ve ürtiker birlikteliği, 3 hastada (%2,97) astım, alerjik rinit ve ürtiker birlikteliği, 2 hastada ise (%1,98) astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker birlikteliği vardı (Şekil-7).

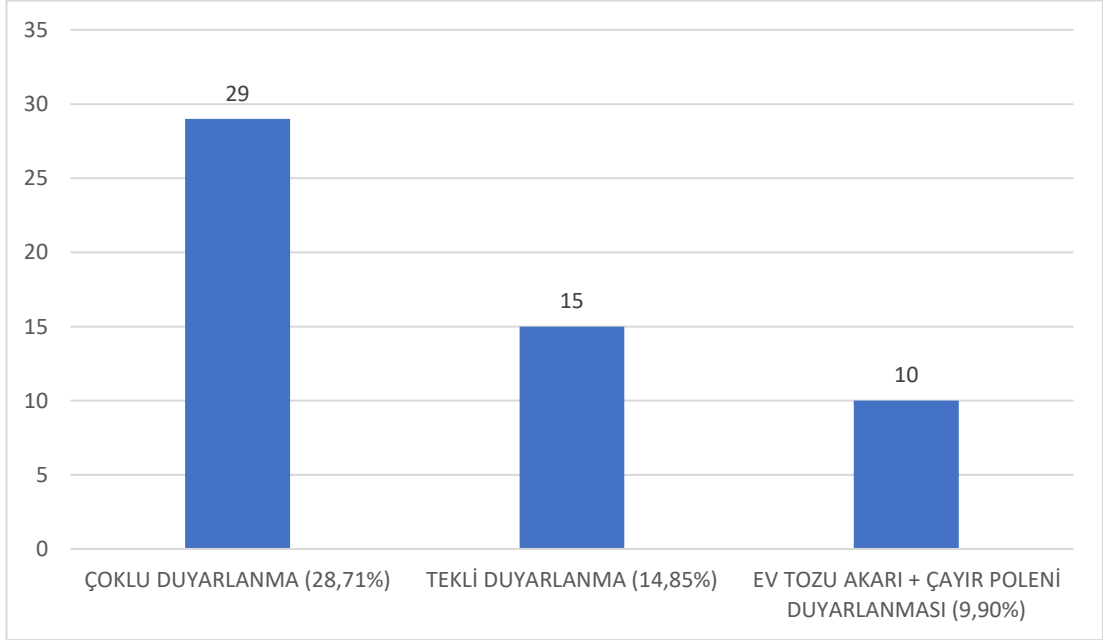


**Şekil-7:** Alerjik hastalıklar (A: Astım, AR: Alerjik rinit, AD: Atopik dermatit, Ü: Ürtiker)

Alerjik semptomu olan hastaları deri prik testine (DPT, deri delme testi) göre tekli veya çoklu duyarlanma şeklinde sınıflandırıldı. Toplam 44 hastada (%43,56) DPT pozitifliği saptandı. Bunların 29 tanesinde (%28,71) çoklu duyarlanma ve 15 tanesinde (%14,85) ise tekli duyarlanma saptandı. En sık ilk üç duyarlanma sırası ile çayır poleni (Grass, 25 hasta, %24,75), ev tozu akarı (akar, 21 hasta, %20,79) ve yabani ot poleni (Weed, 14 hasta, %13,86) sensitizasyonu şeklinde idi (Şekil-9). Tekli duyarlanması olanlar içinde 6 hastada (%5,94) grasi, 5 hastada (%4,95) akar, 4 hastada (%3,96) besin duyarlanması (2 hasta süt, 1 hasta yumurta, 1 hasta yer fıstığı) saptandı. Çoklu duyarlanmalar içinde en çok akar +grass pozitifliği (10 hasta, %9,90) saptandı (Şekil-9).



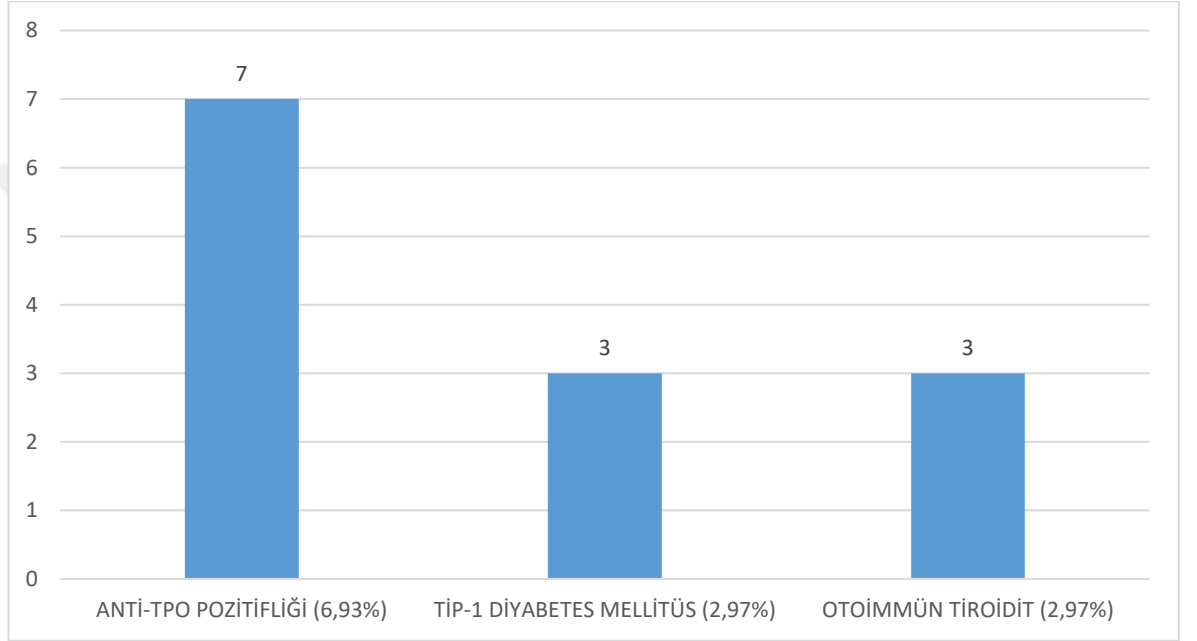
**Şekil-8:** Deri prik testi (duyarlanma sıklık dağılımı)



**Şekil-9:** Deri prik testi (çoklu, tekli ve en sık çoklu duyarlanma)

### Otoimmün hastalıklar

Hastalarımızın 3 tanesi (%2,97) Tip-1 DM ve 3 tanesinde (%2,97) OT nedeni ile takip ediliyordu. Dördü subklinik olmak üzere 7 hastada anti-TPO pozitifliği saptandı. Hiçbir hastada doku transglutaminaz antikörlerine rastlanılmadı (Şekil-10).



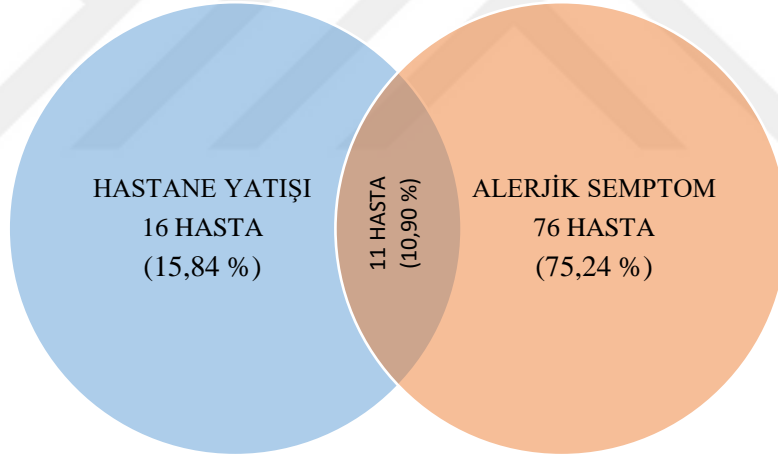
Şekil-10: Otoimmün hastalıklar

### Hastane yatışı

Toplam 27 hastada (%26,73) hastane yatış öyküsü vardı. 11 hasta (%10,89) astım atak + bronkpnömoni nedeni yatmıştı. 16 hasta ise akut gastroenterit, otitis media, febril konvülziyon, diyabetes mellitus, sepsis ve cerrahi müdahale (kulak tüpü takılması, adeneidektomi ve tonsillektomi) gibi çeşitli nedenlerden dolayı interne edilmişti. Alerjik hastalığı olan 87 hasta içinden hastaneye yatan olgu sayısı yalnızca 11 idi (Tablo 14, Şekil-11).

**Tablo 14:** Hastaneye yatış nedenleri

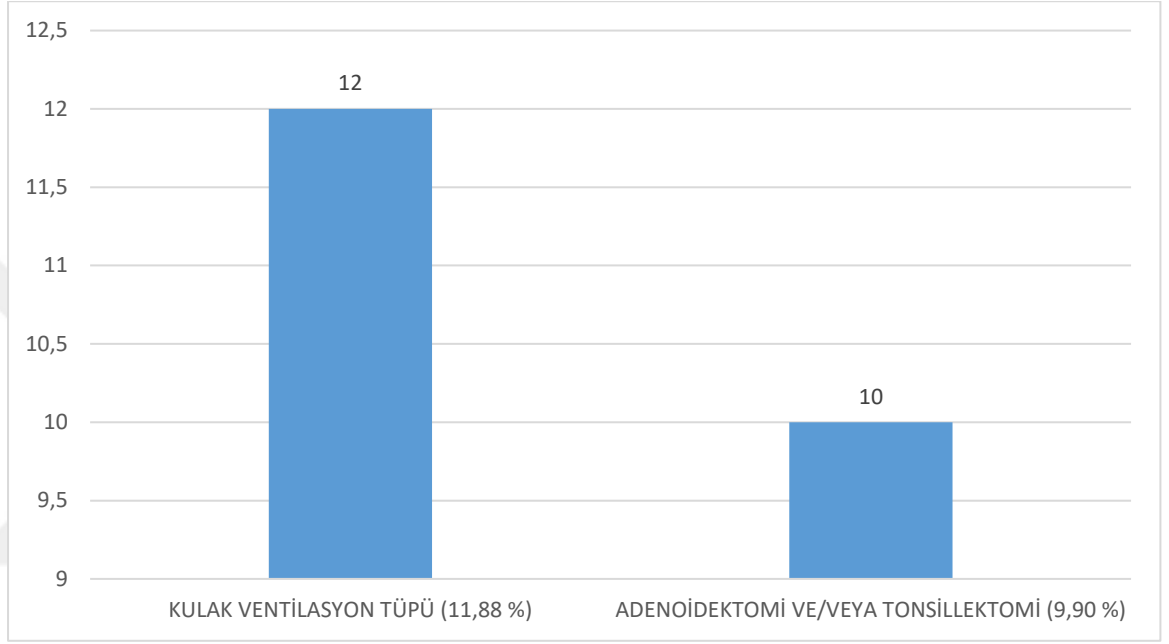
Hastaneye yatış sebebi	Hasta sayısı
Astım/Bronkopnömoni	11
Kulak tüpü uygulanması	12
Adenidektomi/Tonsillektomi	10
Akut gastroenterit	5
Febril Konvülziyon	2
Diyabetes Mellitus	3
Viral Menenjit	1
Sepsis	3
Epilepsi	1
Yüksekten düşme sonrası intrakranial kanama	1



**Şekil-11:** Alerjik semptom- hastane yatış ilişkisi

### Cerrahi girişim

On iki hastaya (%11,88) tekrarlayan kulak enfeksiyonları ve/veya EOM nedeniyle kulak ventilasyon tüpü uygulanmış, 10 hastayada (%9,90) lenfoproliferasyon (adenoid vegetasyon ve/veya tonsiller hipertrofi) nedeniyle adenoidektomi ve/veya tonsillektomi operasyonu yapılmıştı (Şekil-12).



Şekil-12: Cerrahi girişimler

### Laboratuvar bulguları

Hastalarımızın laboratuvar verileri incelendiğinde ise 57 hastada (%56,43, >100 IU/ml) artmış total IgE dışında, hemoglobin düzeyleri, ortalama/ortanca beyaz küre, lenfosit, nötrofil, eozinofil ve trombosit sayıları ile immünoglobulin düzeylerinde anormal bir duruma rastlanılmadı (Tablo-15).

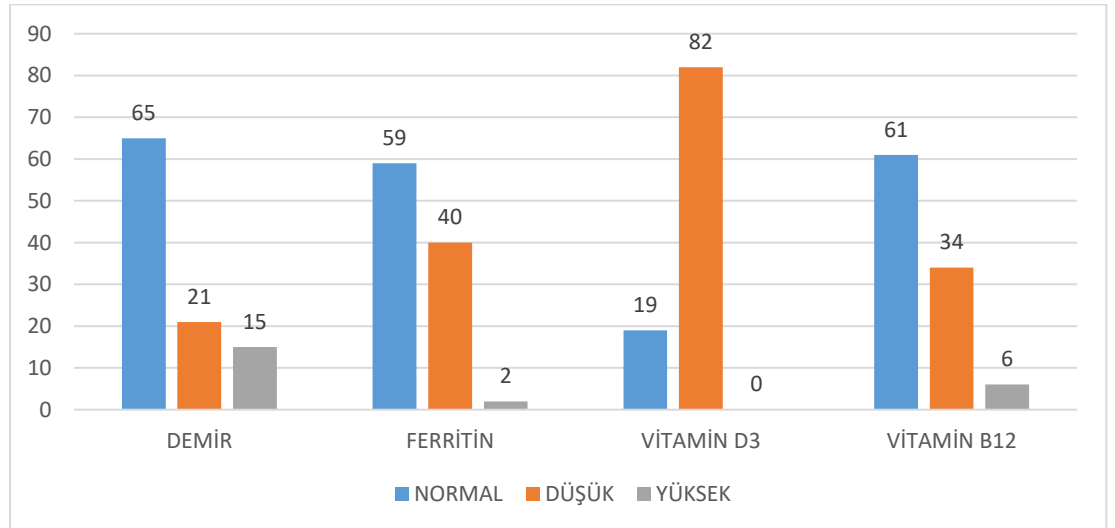
**Tablo 15:** Tam kan sayımı ve Ig düzeyleri

	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Mak)
Beyazküre ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7.87±2,17	7,66 (3,65-15,53)
Lenfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	2.75±0,82	2,70 (1,3-5)
Nötrofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4.31±1,74	3,99 (1,75-11,66)
Eozinofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.24±0,27	0,15 (0,01-1,41)
Hemoglobin (gr/dL)	13.28±1,17	13,3 (10,9-16,2)
Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	313.85±75,17	311 (126-523)
IgG (gr/L)	13.55±4,16	13,51 (0,55-22,29)
IgM (gr/L)	1.79±3,09	1,09 (0,08-18,67)
Total IgE (IU/mL)	328.13±1165,67	51,65 (0,2-8169)

Mim-Mak: Minimum-maksimum, SS: Standart sapma

### Demir, ferritin, vitamin D3 ve vitamin B12 düzeyleri

Hastaların demir, ferritin ve B12 düzeyleri çalışmaya dahil edilenlerin yarısından fazlasında normal saptandı. Kırk hastada (%39,60) ferritin düşüklüğü, 34 hastada (%33,66) vitamin B12 düşüklüğü, 21 hastada (%20,79) demir düşüklüğü ve çarpıcı olacak şekilde 82 hastada (%81,18) ise vitamin D3 düşüklüğü saptandı (Şekil-13).



**Şekil-13:** Demir, ferritin, vitamin D3 ve vitamin B12 düzeyleri

## 5.TARTIŞMA

Çocuklarda hastane başvurularının en sık nedeninin enfeksiyonlardır (51). Bu durumun tekrarlayıcı veya kronik olması ise ileri araştırmayı gerektirir. Hem mevcut durumun tedavisi hem de koruyucu hekimliğin gereksinimlerinin yerine getirilmesi açısından altta yatan sebepleri tetkik edilmesi son derece önemlidir. Sık enfeksiyon bu hastalarda alerjik hastalıklar, fonksiyonel bozukluklar, anatomik bozukluklar ve en önemlisi de PİY'ler araştırılmalıdır (52). Sık enfeksiyon öyküsü olan çocukların yarısından fazlasında kesin bir neden saptanamaz. Olguların üçte birinde atopi, %10'da sahip olduğu başka bir kronik hastalık, %10'dan azında ise primer ya da sekonder immün yetmezlikler bulunur (53). Bu anlamda PİY'lerin en sık formu olan sIgA eksikliğinin tanı kriterlerinin bilinmesi, eşlik edecek komorbiditelerin tanınması, bu birlikteliklerle ilişkili takip ve tedavi yaklaşımlarının doğru yönetilmesi oldukça önemlidir. Bizde bu çalışmada İstanbul Kanuni Sultan Süleyman SUAM Hastanesinde 2012-2021 yılları arasında tanı alıp takip edilen sIgA eksikliği olan hastaların klinik ve laboratuvar verilerini araştırmak istedik.

Yapılan çalışmalarda sIgA eksikliğinin daha çok erkek cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Türkiye'den yapılan ve YDİY ile sIgA eksikliği hastalarının incelendiği bir çalışmada her iki hastalıkta da erkek cinsiyet baskın olduğu bildirilmiştir (54). Yine Türkiye'den yayınlanan bir başka çalışmada da erkek hastaların daha sık etkilendiği (%63,8) gösterilmiştir (55). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel bir sonuç bulduk (56 erkek hasta, %55,5). sIgA eksikliğinin genetik temelleri hakkında hala araştırmalar sürmektedir. Örneğin major doku uygunluk kompleksinin (MHC), IGAD1 lokusunun hem sIgA eksikliği hem de YDİY için yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (56). Ancak bugüne kadar kesin sorumlu olabilecek bir gen bulunabilmişse değildir. Çalışmamızda toplam 28 hastada (%27,72) anne baba arasında akrabalık vardı. Türkiye'den sIgA hastalarında yapılan çalışmalarda bu oran %17-34 arasında bildirilmiştir (57, 58). Bu küçük farkların ülkemizde farklı bölgelerde farklı oranlarda olabilen akraba evliliği oranları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Hastalarımızın 77 tanesi (%76,23) sık ÜSYE geçirme şikâyeti ile hastaneye başvurmuştu. Bu durum Geller-Bernstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilen sIgA eksikliği olan hastalarda solunum yolları enfeksiyon sıklığının artışı ile uyumlu

idi (59). Türkiye’den yapılan bir çalışmada sık enfeksiyon öyküsü ile başvuran hastalarda olguların %11,5’de PİY ve %6,1’de sIgA eksikliği olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada PİY hatalarının %94,6’sı sık ÜSYE (>8 kez/yıl), %15,4’ü yılda  $\geq 2$  ASYE, %13,8’i  $\geq 2$  kez/yıl sinüzit, %14,6’sı  $\geq 2$  kez/yıl otit geçirdiği saptanmıştır (52). Türkiye’den yayınlanan bir başka çalışmada ise 118 sIgA eksikliği tanılı hastada en sık başvuru semptomu olarak tekrarlayan enfeksiyonlar gösterilmiş, 91 hastada (%77,1) tekrarlayan ÜSYE, 27 hastada (%22,9) tekrarlayan ASYE ve 8 hastada (%6,7) ise tekrarlayan gastroenterit olduğu bildirilmiştir (60). Bu çalışmada yayınlanan veriler bizim çalışma ile paralellik gösteriyordu. Bu bilgiler doğrultusunda tekrarlayan enfeksiyonlarda PİY akla gelmesi ve gerekli görülen hastalarda bu amaçla tektiklerin yapılması gerektiği çalışmamızla bir kez daha gösterilmiştir.

118 sIgA eksikliğini toplandığı yukarıdaki çalışmada enfeksiyonlardan sonra en sık başvuru şikâyeti olarak alerjik semptomlar gösterilmiş ve hastaların %43’de en az bir alerjik hastalığın bulunduğu bildirilmiştir (60). Aynı çalışmada sIgA eksikliğine eşlik eden en sık hastalıklar sırası ile %22,9 alerjik rinit, %21,2 astım, %13,6 hastada atopik detmatit olarak sıralanmıştır. Çalışmamızda en sık görülen alerjik hastalık %24,75 ile astım, %18,81 ile astım + alerjik rinit birlikteliği şeklindeydi ve veriler Ankara çalışması ile uyumluydu. Türkiyeden yapılan ve antikor eksikliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda alerjik hastalık görülme oranı %67-86 arasında gösterilmiştir (58,61). Bizim çalışmamızda %86,13 hastada alerjik hastalık vardı. Bu anlamda çalışmamız literatür ile uyumlu idi. Bu oranlar normal popülasyon ile karşılaştırıldığında sIgA eksikliği/antikor eksikliği hastalarında alerjik hastalık birlikteliklerinin ne kadar yüksek olduğu bir kez daha göstermiştir.

Astım prevalansı genel popülasyonda %5-15 olduğu bilinmektedir. Türkiye’de çocuklar arasında astım olarak adlandırılan hırıltı prevalansı değişik çalışmalarda %3-16 bildirilmiştir (62). Çalışmamızda 70 hastada (%69,30) astım semptomları olduğunu saptadık. Normal çocuk popülasyonunda görülen hırıltı prevalansına göre çok yüksek olan bu oran sIgA eksikliğinde alerjik hastalık prevalansını yüksek olduğunu göstermesi açısından çarpıcı idi. Genel popülasyonda AR prevalansının ise %3-40 arasında olduğu bilinmektedir (63, 64). Türkiyeden yapılan sIgA eksikliği olan 118 hasta içinde AR %22,9 oranında bildirilmiştir (60). Çalışmamızda 32 hastada (%31,68) AR vardı ve bu çalışma ile paralellik gösteriyordu. Bir başka alerjik hastalık

olan atopik dermatit Türkiye'den yayınlanmış ve sIgA eksikliği olan hastaların araştırıldığı çalışmalarda %13,6-16,7 arasında bildirilmiştir (60, 65). Çalışmamızda atopik dermatit prevalansını %28,71 olarak bulduk. Bu oran diğer çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek idi. Bu durumu çalışmamızdaki akaralık oranının nisbi yüksek olması ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Diğer alerjik hastalıklar açısından değerlendirdiğimiz de çalışmamızda çocukların %21'inde geçirilmiş ürtiker, 6 hastada ürtiker anjiödem ve bir hastada ise penisilin alerjisi olduğu tespit edildi.

Artmış total IgE için kestrim değerini 100 IU/mL kabul ettiğimizde hastalarımızın %56,43'de total IgE değerini yüksek bulduk (ortalama  $328.13 \pm 1165,67$  IU/mL). Çalışmamızdaki gösterilen bu yüksekliklerin yüksek alerjik prevalansı ile yakından ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

PIY hastalarında artmış bir otoimmünite riski olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sIgA eksikliği olan hastalar arasında otoimmünite ve/veya otoantikor sıklığı %29,8-53 arasında bildirilmiştir (66, 67). Bir başka çalışmada IgA eksikliği olan 2100 hasta değerlendirilmiş, Çölyak Hastalığı, SLE, JIA, Tip-1 DM, İBH ve OT oranlarının normal popülasyona göre yüksek olduğu gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda 101 hastanın 3 tanesinde (%2,97) Tip-1 DM ve 3 tanesinde de (%2,97) OT vardı. Ayrıca dördü subklinik toplam 7 hastada anti-TPO pozitifliği saptadık. Yani toplam 10 hastada (%9,90) otoimmün hastalık ve/veya otoantikor pozitifliği vardı. Bu oran diğer çalışmalarda bildirilen oranlarda daha düşüktü. Bunu durumun çalışmamızdaki tüm hastalardan otoantikor bakılmamış olması ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hastalarımızın hiçbirinde Çölyak Hastalığı tanısı yoktu ancak 17 hasta (%16,83) çeşitli nedenlerle gittikleri çocuk gastroenterolojisi tarafından polklinikimize IgA düşüklüğü nedeniyle gönderilmişti. Türkiye'den yapılan bir çalışmada IgA eksikliği olan hastaların %7,3'de Çölyak Hastalığı olduğu bildirilmiştir (65). Çalışmamızda %9,90 olarak (yüksek) tespit ettiğimiz otoimmünite ve/veya otoantikor pozitifliğini göz önüne aldığımızda, bu çalışma sIgA hastalarının otoimmünite açısından dikkatlice takip edilmesi gerektiğini bir kez daha göstermiştir. Kulak ventilasyon tüpü uygulaması medikal tedaviye yanıt vermeyen EOM, tekrarlayan akut otitis media, anatomik bozukluklarla ilişkili otitis media ve östaki disfonksiyonu olgularında uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Ülkemizden yapılan

çalışmalarda EOM sıklığının %2,6-9,2 arasında olduğu gösterilmiştir (69–71). EOM hastaların tte birinden azı kulak tüpü ihtiyaı duyarlar. Çalışmamızda 12 hastaya (%11,88) kulak ventilasyon tüpü takılmıştı. Kulak tüpü uygulamsı dışında, 10 hastamız (%9,90) adenoidektomi ve/veya tonsillektomi ameliyatı olmuştu. PİY olgularında artmış lenfoproliferasyon varlığı bilinen bir özelliktir. Bu anlamda %9,90 oranında adenoidektomi ve/veya tonsillektomi yapılmış hastaların varlığı, bu ameliyatı geçiren olgularda sIgA eksikliğinin araştırılması gerektiğini işaret etmektedir.

Gerek yurtdışı gerekse ülkemizden yapılmış çalışmalarda PİY hastalarında en sık yatış nedeni olarak pnömoniler bildirilmektedir (72, 73). Çalışmamızda toplam 27 hastada (%26,73) yatış öyküsü vardı ve bunların 11 tanesi (%10,89) astım + bronkopnömoni nedeniyle yatmıştı. Kalan 16 hastanın (%15,84) yatış nedenleri ise farklı idi. Daha nceki yayınlara paralel olarak çalışmamızda da en sık yatış nedeni olarak pnömoni bir kez daha ön plana çıkmıştı.

Vitamin D3 (25-OH-Vitamin D) düzeylerinin <12 ng/dL olması eksiklik, 12-20 ng/dL aras yetersizlik/düşüklük ve >20 ng/dL olması ise normal olarak kabul edilir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada ocuk polikliniğine başvuran hastalarda D vitamini eksikliği %9, yetersizliği ise %22,9 oranında saptanmıştır (74). Bizim alışmamızda 82 hastada (%81,18) vitamin D3 düzeyi <20 ng/dL idi ve D vitamini yetersizliğini gösteriyordu. Bu oran çok çarpıcı şekilde yüksek idi. Bu durum sIgA eksikliği olgularında D vitamini metabolizmasında anormal olan bir durum olabilir mi? sorusunu akla getirdi. Bu anlamda yeni çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

## 6. ÖZET ve ÖNERİLER

sIgA eksikliği en sık görülen PİY'tir. Bu tez çalışmasına 2012-2021 yılları arasında, Kanuni Sultan Süleyman SUAM, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji polikliniğinden takipli 101 sIgA eksikliği hastası dahil edildi. Hastane bilgi-işlem sistemindeki hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri oluşturduğumuz formlara kaydedildi. Hastaların güncel yaş ortalaması  $12.17 \pm 3,32$  yıl, %55,5'i erkek ve %27,72'sinde akarabalık vardı. Hastaların ilk başvuru şikayetlerine bakıldığında en sık başvuru semptomları;

1. Alerjik semptomlar %86,13
2. ÜSYE semptomları %76,23
3. GİS semptomları %16,83 şeklindeydi

Alerjik hastalıklar açısından, olguların %69,30'da astım, %31,68'de alerjik rinit, %28,71'de atopik dermatit en sık görülen tablolardı. Atopik sensitizasyon yönünden değerlendirdiğimizde, %28,71 olguda çoklu duyarlanmanın olduğu ve en sık olarak ise akar + çayır poleni birlikteliğini saptandı. sIgA eksikliği ve enfeksiyon hastalıkları birlikteliği açısından, olgularımızın %42,57'de akut otitis media, %25,74'de pnömoni geçirme ve %26,73'ünde yatış öyküsü vardı. En sık cerrahi dışı yatış nedeni pnömoni (%10,89) idi. Olguların %11,88'ne kulak tüpü uygulaması ve %9,90'na da adeneidektomi ve/veya tonsillektomi yapılmıştı. Otoimmün hastalıklar açısından 3 hastada (%2,97) Tip-1 DM ve 3 hastada (%2,97) ise OT tanıları vardı. Dördü subklinik olmak üzere toplam 7 hastada (%6,93) anti-TPO pozitifliği saptandı. Çölyak Hastalığı taramasında kullanılan doku transgluteminaz antikorlarına hiçbir hastada ratlanılmadı.

Sonuç olarak diğer PİY'ler de olduğu gibi sIgA eksikliği olan hastalarda enfeksiyon hastalıkları, alerjik hastalıklar ve otoimmün hastalıklara olan yatkınlık bu tez çalışması ile bir kez daha gösterilmiştir. Bu bulgular göz önünde alındığında sIgA eksikliği tanısı almış olguların gelişebilecek komorbiditeler açısından dikkatli takip edilmeleri gerektiğini bir kez daha vurgulamak istiyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol* 2020; 40:66–81.
2. Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's immune deficiencies*. Academic Press; 2014.
3. Lim CK, Dahle C, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Melén E, et al. Reversal of immunoglobulin A deficiency in children. *J Clin Immunol* 2015; 35:87–91.
4. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *New England journal of medicine* 2000; 343:37–49.
5. Locksley RM, Wilson CB. The cellular immune system and its role in host defense. Mandell GL, Douglas RG Jr, Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995:102–149.
6. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383:787–793.
7. Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates* 2012; 2:31–42.
8. Schroeder Jr HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;125: S41–S52.
9. Kumars M. *Mikrobiyolojide Moleküler Tanı*. Cambridge Stanford Books
10. Yılmaz N, Akgül Y. İmmünglobulinler ve Septisemi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2014; 33:33–42.
11. Suzuki T, Kawaguchi A, Aina A, Tamura S, Ito R, Multihartina P, et al. Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015; 112:7809–7814.
12. Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008; 28:740–750.
13. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr* 1982; 100:563–567.
14. Gross SJ, Buckley RH, Wakil SS, McAllister DC, David RJ, Faix RG. Elevated IgA concentration in milk produced by mothers delivered of preterm infants. *J Pediatr* 1981; 99:389–393.
15. Demirdag Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr* 2021; 33:657–675.
16. Taş D, İnal A. Humoral İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyon. *Respiratory Case Reports* 2019;8.
17. Lackey AE, Ahmad F. X-linked Agammaglobulinemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021.
18. Buckley RH. Agammaglobulinemia, by Col. Ogden C. Bruton, MC, USA, *Pediatrics*, 1952; 9: 722–728. *Pediatrics* 1998;102:213–215.

19. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;97:590–595.
20. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2020; 31:11–12.
21. Tükek T. Yaygın değişken immün yetersizlik. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2016; 79:122–129.
22. Shackelford PG, Granoff DM, Polmar SH, Scott MG, Goskovicz MC, Madassery J v, et al. Subnormal serum concentrations of IgG2 in children with frequent infections associated with varied patterns of immunologic dysfunction. *J Pediatr* 1990; 116:529–538.
23. Gülcan Ü, Çekiç Ş, Gültekin SŞK. Hiperimmünglobulin M sendromu. *Güncel Pediatri* 2014; 12:81–87.
24. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010; 149:167–180.
25. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30:10–16.
26. Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonetti M, Brindisi G, Gori A, et al. Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story. *Medicina* 2022; 58:129.
27. Feingold M, Schwartz RS, Atkins L, Anderson R, Bartsocas CS, Page DL, et al. IgA deficiency associated with partial deletion of chromosome 18. *American Journal of Diseases of Children* 1969;117:129–136.
28. Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:602–608.
29. Okahashi N, Yamamoto M, Vancott JL, Chatfield SN, Roberts M, Bluethmann H, et al. Oral immunization of interleukin-4 (IL-4) knockout mice with a recombinant Salmonella strain or cholera toxin reveals that CD4+ Th2 cells producing IL-6 and IL-10 are associated with mucosal immunoglobulin A responses. *Infect Immun* 1996; 64:1516–1525.
30. Borte S, Pan-Hammarström Q, Liu C, Sack U, Borte M, Wagner U, et al. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009;114:4089–4098.
31. Braconier JH. Reversible total IgA deficiency associated with phenytoin treatment. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:515–516.
32. Kato Z, Watanabe M, Kondo N. IgG2, IgG4 and IgA deficiency possibly associated with carbamazepine treatment. *Eur J Pediatr* 2003; 162:209–211.
33. Maruyama S, Okamoto Y, Toyoshima M, Hanaya R, Kawano Y. Immunoglobulin A deficiency following treatment with lamotrigine. *Brain and Development* 2016; 38:947–949.
34. Joubert Aucamp AK Potgieter GM & Verster F PH. Epilepsy and IgA deficiency-the effect of sodium valproate. *South African Medical Journal* 1977; 52:642–644.
35. Hammarstrom L, Smith CIE, Berg U. Captopril-induced IgA deficiency. *The Lancet* 1991; 337:436.

36. Farr M, Kitas GD, Tunn EJ, Bacon PA. Immunodeficiencies associated with sulphasalazine therapy in inflammatory arthritis. *Rheumatology* 1991; 30:413–417.
37. Seager J. IgA deficiency during treatment of infantile hypothyroidism with thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:1562–1563.
38. Murphy EA, Morris AJ, Walker E, Lee FD, Sturrock RD. Cyclosporine A induced colitis and acquired selective IgA deficiency in a patient with juvenile chronic arthritis. *The Journal of Rheumatology* 1993; 20:1397–1398.
39. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol* 2017; 85:3–12.
40. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Sigurdardottir ST, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol* 2013; 33:742–747.
41. Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15:69–74.
42. Reyes-Ruiz A, Dimitrov JD. Microbial symphony orchestrated by mucosal IgA. *Cell Mol Immunol* 2022:1–2.
43. Odineal DD, Gershwin ME. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2020; 58:107–133.
44. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 1995; 9:1–8.
45. Sandin A, Björkstén B, Böttcher MF, Englund E, Jenmalm MC, Bråbäck L. High salivary secretory IgA antibody levels are associated with less late-onset wheezing in IgE-sensitized infants. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22:477–481.
46. Robinson DS, Larché M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004; 114:1389–1397.
47. Breedveld A, van Egmond M. IgA and Fc $\alpha$ RI: pathological roles and therapeutic opportunities. *Front Immunol* 2019; 10:553.
48. Quiding-Järbrink M, Sundström P, Lundgren A, Hansson M, Bäckström M, Johansson C, et al. Decreased IgA antibody production in the stomach of gastric adenocarcinoma patients. *Clinical immunology* 2009; 131:463–471.
49. Kersey JH, Shapiro RS, Filipovich AH. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7: S10-2.
50. Sagvand BT, Mirminachi B, Abolhassani H, Shokouhfar T, Keihanian T, Amirzargar A, et al. IgG anti-IgA antibodies in paediatric antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43:403–408.
51. Metin A. Tekrarlayan enfeksiyonlar. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020; 14:1.

52. Cansever M. Sık Enfeksiyon ile İmmünoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020; 14:22–27.
53. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V, et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008; 19:505–512.
54. Karaca NE, Severcan EU, Bilgin BG, Azarsiz E, Akarcan S, Gunaydin NC, et al. Familial inheritance and screening of first-degree relatives in common variable immunodeficiency and immunoglobulin A deficiency patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2018; 32:2058738418779458.
55. Aldırmaz S, Yücel E, Kıyıkım A, Çokuğraş H, Akçakaya N, Camcıoğlu Y. İmmünoloji polikliniğine sık enfeksiyon nedeniyle başvuran hastaların profili. *Türk Pediatri Arşivi* 2014; 49:210–216.
56. Vořechovský I, Webster ADB, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *The American Journal of Human Genetics* 1999; 64:1096–1109.
57. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008; 6:127–134.
58. Altun D, Akpınar M, Haskoloğlu ZŞ, Köste Bal S, Kavgacı A, Doğu EF, et al. İmmünglobulin izotip eksikliği ile allerjik hastalıkların birlikteliği. *Astım Allerji İmmünoloji* 2016.
59. Geller-Bernstein C, Kahane P, Weisglass L, Lahav M. Serum immunoglobulins in children with asthma associated with severe respiratory tract infections. *Annals of Allergy* 1976; 37:126–132.
60. AYTEKİN C, TUYGUN N, GÖKCE S, DOĞU F, İKİNCİOĞULLARI A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol* 2012; 32:961–966.
61. Genel F, Can D, Yılmaz N, Asilsoy S, Güllü S, Altınöz S, et al. Antikor eksikliği olan çocuklarda allerji sıklığı. *Asthma Allergy Immunology* 2009; 7:174–179.
62. Çelik Gülfem, Soyer Özge, Aydın Ömür. *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi*. 2020.
63. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63:8–160.
64. Tuncer Ayfer, Yüksel Hasan. *Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi* 2012.
65. Ağralı N, Asilsoy S, Anal Ö, Köse SŞ. İmmünglobulin A Eksikliğinde Atopik Hastalıkların Sıklığı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2020; 10:15–21.
66. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25:112–119.
67. Fahl K, Silva CA, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M, Jacob C. Autoimmune diseases and autoantibodies in pediatric patients and their first-degree relatives with immunoglobulin A deficiency. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2015; 55:197–202.

68. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol* 2014; 34:444–451.
69. Vayısoğlu SK, Erdoğan O, Emine Ö, Mutlu M. Prevalence and risk factors of otitis media with effusion in primary school children in Mersin. *Journal of Health Sciences and Medicine* 2020; 3:448–453.
70. Şahin T, Ünsal S, Kurtaran H. İlkokul Çağı Çocuklarında Efüzyonlu Otitis Media Prevalansının Değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi* 2020; 8:850–861.
71. Sürmeliöğlu Ö, Dağkiran MO, Tarkan Ö, Özdemir S. Efüzyonlu Otitis Media: Tanı ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013; 22:194–208.
72. Hafizoğlu D. Primer immün yetmezliklerde enfeksiyonlar. 2013.
73. Öcal S, Akda A, Altunyuva S, Fedakâr A, Ergüven M. Çocukluk döneminde IgA eksikliği.
74. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics* 2016; 85:83–106.