

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SÜT ÇOCUĞUNUN GEÇİCİ HIPOGAMAGLOBULİNEMİSİ
TANILI HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Günce ÇETİNER

DANIŞMAN

Doc. Dr. Neslihan Edeer KARACA

İZMİR

2022

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SÜT ÇOCUĞUNUN GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİ
TANILI HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Günce ÇETİNER

DANIŞMAN

Doc.Dr.Neslihan Edeer KARACA

İZMİR

2022

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecince desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her daim bana güvenen ve her türlü zorluğa karşı omuz omuza benimle bu yolda yürüyen biricik yol arkadaşım ve sevgili eşim Serkan Çetiner'e,

Her zaman yanımda olmasalar da sevgilerini ve desteklerini bana hissettiren canım aileme,

Tez sürecim boyunca verdiği desteği ve emeği için tez danışmanım Doc.Dr.Neslihan Edeer KARACA'ya, tez yazım süreci boyunca bilgi ve becerisi ile beni hep destekleyen Uzm.Dr.Mehmet ATEŞ'e, tezimin hazırlanması ve hasta seçiminde emeği geçen Çocuk İmmunoloji poliklinik ve laboratuvar çalışanlarına,

Tez sürecim ve uzmanlık eğitimim boyunca verdiği emekler ve motivasyon desteği ile her zaman yanımda olan canım arkadaşım Dr.Nida Erbaş AÇICI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Günce ÇETİNER

Ocak 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmünite	2
2.1.1. Doğal immün sistem	3
2.1.2. Kazanılmış immün sistem.....	3
2.2. B lenfositler	5
2.2.1. İmmunglobulinler	8
2.3. T lenfositler	9
2.4. Doğal Öldürücü Hücreler	12
2.5. Primer İmmün yetmezlikler	12
2.5.1. Primer immün yetmezliklerde klinik bulgular	13
2.5.2. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler	14
2.6. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisi	15
2.6.1. Tanı	16
2.6.2. İnsidans	17
2.6.3. Patogenezi	17
2.6.4. Klinik	18
2.6.5. Laboratuvar bulguları.....	18

2.6.6. Ayırıcı tanı	19
2.6.7. Prognoz	20
2.6.8.Tedavi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışma tasarımı ve çalışmaya dahil edilen olguların belirlenmesi	22
3.2. Çalışmaya dahil edilen olgularda SÇGH tanısı.....	22
3.3. Çalışmaya dahil edilen olgularda İVİG kullanım kriterleri	23
3.4. Çalışmada yer alan bireylerin/hastaların dışlanma kriterleri	23
3.5. Çalışmaya dahil edilen olgulara uygulanan form ve prosedürler.....	23
3.6. Çalışmaya dahil edilen olgularda laboratuvar işlemleri.....	24
3.7. İstatistiksel analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER	47
Ek 1. Araştırma başvurusu Etik Kurul Onay Belgesi	47
Ek 2. Olgu Rapor Formu	50
Ek 3. Benzeşim Raporu	51

ÖZET

GİRİŞ: Sütçocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), 3-6 aylık bebeklerde beklenen fizyolojik hipogammaglobulinemi döneminin uzaması olarak kabul edilir. Bu olgularda, serum IgG düzeyi yaşa göre ortalamanın 2 standart sapma değerinin altındadır. Daha sonra Ig düzeyleri yükselir ve genelde yaşamın 30.- 40. aylarında normal değere ulaşır. Ender olarak profilaktik antibiyotik tedavisine yeterli yanıt vermeyen ve şiddetli enfeksiyon geçiren olgulara intravenöz immunoglobulin (İVİG) replasman tedavisi verilebilir (1).

MATERYAL METOD: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunoloji polikliniğine en az süre ile 12 ay takibi olan ve en az 3 kez düzenli izleme gelmiş olan SÇGH tanılı, 0-18 yaş aralığında, ek immun yetmezlik tanısı ve kromozom anomalisi olmayan hastaların kayıtları verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Araştırma grubunun yaklaşık üçte biri kızdır. Araştırma grubunun %12,2'sinde anne babasında akrabalık, %6,2'sinde aile öyküsü vardır. Hastaların başvuru yaşı ortalama $22,1 \pm 12,5$, semptom yaşı ise ortalama $13,6 \pm 11,9$ aydır. Bu sürede izlem süresi $48,4 \pm 33,8$ ay olurken, düzelme yaşı $56,2 \pm 32,3$ ay olduğu görülmüştür. Kreş/okul yaşı $46,8 \pm 18,1$ bulunmuştur. Araştırma grubunun yarısından fazlasında solunum yolu enfeksiyonları görülmüş, 18,2'sinde tekrarlayan bronşiolit gözlenmiştir. En sık görülen enfeksiyon tipi %43,6 ile ÜSYE, %30,6 ile bronşiolit olmuştur. En az ise %0,8 ile abse olmuştur. Yıllık enfeksiyon sayısı $4,7 \pm 1,9$ görülmüştür. Hastaların okula giden kardeş sayıları incelendiğinde ortalama $0,6 \pm 0,7$ bulunmuştur. Araştırma grubunun %2,1'inde otoimmünite gözlenmiş olup %12,7'sinde atopi mevcuttur. Hastaların izlem boyunca %5,7'sinde adenotonsillektomi gözlenmiş olup %9,35'inde nötropeni mevcuttur. Adenotonsillektomi yaşı ortalama $56,1 \pm 19,6$ olduğu görülmüştür. Araştırma grubunun dörtte birinin ağırlığı 25-50 percentil arasında, %20,8'inin boyu 75-90 percentil arasındadır. <3 percentil kilo ve boy yüzdeleri sırasıyla %2,1 ve %1,6 dır. İVİG verilen olgular arasında İVİG başlangıç yaşı 21,5 ay görülmüş olup kesilme yaşı 46,1 aydır. Tamamlayıcı ilaç kullananların %36,4 ile OM-85-BV oluşturmaktadır. İVİG alanlarda antibiyotik profilaksisi alan daha az iken tamamlayıcı ilaç kullanımı daha fazla olduğu görülmüştür. Anti HBS %87,1, anti CMV %63,3, anti Hib %97,8 ve anti tetanoz %97,6 oranında pozitif saptanmıştır. Anti-kızamık, kızamıkçık ve kabakulak IgG yanıtları ise %81,5, %90,6 ve %90,5 oranındadır. İlk başvuru anında bakılan

immunglobulin deęerleri daha dūřuk olanlarda IVIG alma oranı daha yūksek bulunmuřtur. Lenfosit alt gruplarının deęerlendirilmesinde tūm grupta ortalama deęer CD3 yūzdesi $66 \pm 6,98$, CD19 yūzdesi $21 \pm 6,7$, CD4 yūzdesi $40,7 \pm 7,65$, CD8 yūzdesi $21,9 \pm 5,7$, NK yūzdesi $7,6 \pm 4,04$, CD3HLADR yūzdesi $5,27 \pm 3,16$ oranında bulunmuřtur. Arařtırma grubunun dūzelme yařı ile ilk bařvuru anındaki ōnemli laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi incelenmiř olup BKH, IgM, IgE, Spesifik IgE, CD3, CD4, CD19, NK, CD3HLADR, CD1927, CD1927MDCSR arasında anlamlı iliřki saptanmamıřtır. Mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı ile dūzelme yařı arasında ters korelasyon saptanmıřtır. Mutlak nōtrofil sayısı, hemoglobin, immunglobulin G, immunglobulin A ve CD8 yūzdesi ile dūzelme yařı arasında pozitif korelasyon saptanmıřtır. Olguların genellikle 13-24 ay aralıęında bařvuru oranının daha yūksek olduęu gōrūlmūř ve bařvuru anındaki IgG deęeri 456 ± 85 mg/dl olarak hesaplanmıřtır. 6-8 ay arasında ve 36 ayın ūstūnde bařvuru oranının daha az olduęu saptanmıřtır. Tūm yař gruplarında IVIG alan hastaların bařvurusu anında ki IgG deęerlerinin daha dūřuk olduęu gōrūlmūřtur. Hastaların bařvuru anındaki IgM ve IgA deęerleri dūřuk normal ve yūksek olarak gruplandırılmıřtır. Hastalardan 115 (%29,9) 'inin tanı anında İmmunglobulin M deęerinin dūřuk olduęu, 169 (%43,9) hastasında İmmunglobulin A deęerinin dūřuk olduęu saptanmıřtır. Ancak hastaların çoęunluęunun bařvuru esnasında IgA ve IgM deęerlerinin normal olduęu gōrūlmūřtur. Arařtırma grubunun bařvuru esnasında IgA ve IgM deęerleri dūřuk olsa da bu durum IVIG alma oranlarını etkilememiř olup çoęu IVIG almamıřtır. Olguların 361 (%93,8) 'i SÇGH tanısı almıř olsada 11 (%2,9) hasta undefined hipogammaglobunemi, 6 (%1,6) hasta selektif IgM eksiklięi, 5 (%1,3) hasta parsiyel IgA eksiklięi tanısı almıřtır. 2 (%0,5) hasta halen daha SÇGH ōn tanısı ile izlemine devam edilmektedir. Hastaların toplamda 53'ū (%13,8) farklı ek tanılara sahip iken bunların çoęunluęunu 31 (%8,1) hasta ile reaktif hava yolu hastalıęı ve 8 (%2,1) hasta ile FMF oluřturmaktadır. Geri kalanları ise 7 (%1,8) inek sūtū protein alerjisi, 2 (%0,5) bronřiolitis obliterans, 2 (%0,5) çoklu besin alerjisi, 1 (%0,3) būyūme hormonu eksiklięi, 1 (%0,3) puberte prekoks, 1 (%0,3) atipik HūS oluřturmaktadır. Tūm hastalar incelendięinde ise būyūk çoęunluęunda dūzelme gōrūldūęu ve bunların IVIG almadan dūzelme saęlandıęı saptanmıřtır.

SONUÇ: Sūt çocuęu geęici hipogammaglobulinemisi restrospektif bir tanıdır. Hastaların birçoęu çalıřmamızda da gōrūldūęu gibi tedavi almadan iyileřebilmektedir. Nadiren profilaktik antibiyotik kullanımı ve intravenōz immunglobulin tedavisi

gerektirmektedir. Hastaların izlem süresi boyunca immungloblin düzeyleri normale dönmeyerek ek immün yetmezlik tanıları alabilir. Bu nedenle uzun süreli izlem önerilir.



ABSTRACT

INTRODUCTION: Transient hypogammaglobulinemia of the infant is considered to be the prolongation of the expected physiological period of hypogammaglobulinemia in infants aged 3-6 months. In these cases, serum IgG level is below 2 standard deviations from the mean for age. Later, Ig levels increase and generally reach normal values in 30-40 months of life. In rare cases, patients who do not respond adequately to prophylactic antibiotic treatment and who have severe infections can be given intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy.

MATERIALS and METHOD: The records of patients between the ages of 0-18, who were diagnosed with THI, who had at least 12 months of follow-up at the Pediatric Immunology outpatient clinic of Ege University Faculty of Medicine and who had regular follow-up at least 3 times, without additional immunodeficiency diagnosis and chromosomal anomaly were reviewed retrospectively.

RESULTS: About one-third of the research group are girls. 12.2% of the study group had consanguinity in their parents, and 6.2% had a family history. The mean age at presentation was 22.1 ± 12.5 , and the mean age of symptoms was 13.6 ± 11.9 months. During this period, the follow-up period was 48.4 ± 33.8 months, and the age of recovery was 56.2 ± 32.3 months. Nursery/school age was 46.8 ± 18.1 . Respiratory tract infections were observed in more than half of the study group, and recurrent bronchiolitis was observed in 18.2 of them. The most common type of infection was URTI with 43.6% and bronchiolitis with 30.6%. There was at least 0.8% abscess. The annual number of infections was 4.7 ± 1.9 . When the number of siblings of the patients who went to school was examined, the mean was found to be 0.6 ± 0.7 . Autoimmunity was observed in 2.1% of the research group and 12.7% had atopy. During the follow-up, adenotonsillectomy was observed in 5.7% of the patients, and 9.35% had neutropenia. The mean age of adenotonsillectomy was 56.1 ± 19.6 years. The weight of one fourth of the research group is between 25-50 percentile, and the height of 20.8% is between 75-90 percentile. <3 percentile weight and height percentages are 2.1% and 1.6%, respectively. Among the cases given IVIG, the age of onset of IVIG was 21.5 months, and the age of discontinuation was 46.1 months. OM-85-BV constitutes 36.4% of those who use complementary drugs. It was observed that while those who received IVIG were less than

those who received antibiotic prophylaxis, the use of complementary drugs was more. Anti-HBS 87.1%, anti-CMV 63.3%, anti-Hib 97.8% and anti-tetanus 97.6% were positive. Anti-measles, rubella and mumps IgG responses were 81.5%, 90.6% and 90.5%. The rate of receiving IVIG was found to be higher in patients with lower immunoglobulin values at the time of first admission. In the evaluation of lymphocyte subgroups, the mean value in the whole group is CD3 percentage 66 ± 6.98 , CD19 percentage 21 ± 6.7 , CD4 percentage 40.7 ± 7.65 , CD8 percentage 21.9 ± 5.7 , NK percentage $7.6 \pm$ The percentage of CD3HLADR was found to be 4.04, 5.27 ± 3.16 . The correlation analysis between the recovery age of the research group and the important laboratory parameters at the time of first admission was examined, and no significant correlation was found between WMD, IgM, IgE, Specific IgE, CD3, CD4, CD19, NK, CD3HLADR, CD1927, CD1927MDCSR. An inverse correlation was found between absolute lymphocyte count, platelet count and age of recovery. There was a positive correlation between absolute neutrophil count, hemoglobin, immunoglobulin G, immunoglobulin A and CD8 percentage and age of recovery. It was observed that the rate of admission was higher in the cases generally between 13-24 months, and the IgG value at the time of admission was calculated as 456 ± 85 mg/dl. It has been determined that the rate of application between 6-8 months and above 36 months is less. It was observed that the IgG values at the time of admission of patients receiving IVIG in all age groups were lower. The IgM and IgA values of the patients at the time of admission were grouped as low, normal and high. It was determined that 115 (29.9%) of the patients had low Immunoglobulin M values at the time of diagnosis, and 169 (43.9%) patients had low Immunoglobulin A values. However, it was observed that the majority of the patients had normal IgA and IgM values at the time of admission. Although the IgA and IgM values of the research group were low at the time of application, this did not affect the rate of IVIG taking, and most of them did not receive IVIG. Although 361 (93.8%) of the cases were diagnosed with CDD, 11 (2.9%) patients were diagnosed with undefined hypogammaglobunemia, 6 (1.6%) patients with selective IgM deficiency, and 5 (1.3%) patients with partial IgA deficiency. . 2 (0.5%) patients are still being followed up with a preliminary diagnosis of HSSE. While 53 (13.8%) of the patients had different co-diagnoses, the majority of them were reactive airway disease with 31 (8.1%) patients and FMF with 8 (2.1%) patients. The rest were 7 (1.8%) cow's milk protein allergy, 2 (0.5%) bronchiolitis obliterans, 2 (0.5%) multiple food allergies, 1 (0.3%) growth hormone deficiency, 1 (%) 0.3) precocious puberty, 1 (0.3%) atypical HUS. When all the patients were examined, it was determined that the majority of them showed improvement and that they recovered without IVIG.

CONCLUSION: Transient hypogammaglobulinemia in infants is a retrospective diagnosis. As most of the patients were treated in our study, they were able to recover. It rarely requires prophylactic antibiotic use and intravenous immunoglobulin therapy. During the follow-up period, patients may not return to normal in terms of immunoglobulin and may have additional immunodeficiency diagnoses. That's why I recommend watching it for a long time.



KISALTMALAR LİSTESİ

NK	: Natural Killer (Doğal Öldürücü)
DC	: Dentritik Hücre
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IL	: Interlökin
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
APC	: Antijen Sunucu Hücre
MHC	: Major Doku Uyumluluk Antijenleri
TCR	: T Hücre Reseptörü
Tfh	: Foliküler Yardımcı T hücre
CD	: Cluster of Differentiation
PAMP	: Protein İlişkili Moleküler Paternler
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Paternler
Ig	: Immunglobulin
BCR	: B Hücre Reseptörü
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
LFA	: Lymphocyte function-associated antigen
GC	: Germinal Merkez
FDC	: Foliküler Dentritik Hücre
PC	: Plazma Hücre
Tc	: Sitotoksik T lenfosit
Th	: Yardımcı T lenfosit
CTL	: Sitotoksik T hücreler
Treg	: Düzenleyici T Hücre
IFN	: İnterferon
TGF	: Transforming growth factor

PİY	: Primer İmmün Yetmezlik
PPD	: Pürified Protein Derivative (Tüberkülin Deri Testi)
IUIS	: International Union of Immunodeficiency Societies
HIGM	: Hiper İmmunglobulin M Sendromu
SÇGH	: Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi
CVID	: Common Variable Immunodeficiency (Yaygın Değişken İmmunyetmezlik)
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
XLA	: X Geçişli Agammaglobunemi
ESID	: European Society for Immunodeficiencies
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
AOM	: Akut otitis media
AGE	: Akut gastroenterit
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	İmmünglobulinlerin alt tiplerinin özellikleri ve fonksiyonları.....	9
Tablo 2:	T lenfositler tarafından üretilen temel sitokinlerin özellikleri	11
Tablo 3:	Primer immün yetmezliklerin sınıflaması	14
Tablo 4:	Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler.....	15
Tablo 5:	Araştırma grubunun sosyodemografik özellikleri ve önemli klinik bulguları	25
Tablo 6:	Araştırma grubunun ağırlık ve boy percentillerinin dağılımı.....	26
Tablo 7:	IVIG alan olgularda IVIG başlama ve kesilme yaşı, IVIG tedavisinin doz ve intervali	27
Tablo 8:	Araştırma grubunda IVIG dışı tedavi durumları	27
Tablo 9:	Araştırma grubunun aşıya spesifik antikor yanıtlarının oranları.....	28
Tablo 10:	Araştırma grubunun semptomların başlangıç yaşları, başvuru yaşları, izlem süreleri ve IgG düzelen olgularda düzelme yaşları	28
Tablo 11:	Araştırma grubunun (tüm grup ve IVIG alan/almayan alt gruplarda) ilk başvuru döneminde laboratuvar verileri.....	30
Tablo 12:	Araştırma grubunun kan ve immünolojik parametrelerinin ilk başvuru, izlemde görülen ara değer, son düzelme değerlerinin ortalamaları	31
Tablo 13:	Araştırma grubunun düzelme yaşı ile ilk başvuru anındaki önemli laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi	32
Tablo 14:	Araştırma grubunun tanı anında yaşa göre IgG düzeyleri ile IgM ve IgA değerleri.....	33
Tablo 15:	Araştırmaya katılanların son tanıların oranları	33
Tablo 16:	Araştırmaya katılanların SÇGH dışında takipteki ek tanıların dağılımı	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1:	Doğal ve Kazanılmış İmmunitenin Temel Mekanizmaları	2
Şekil-2:	T hücresi sinyal yolları	4
Şekil-3:	Lenf düğümü morfolojisi	7
Şekil-4:	B hücreler tarafından antijenin tanınması, çoğalması ve farklılaşması.....	8



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vücudumuz sürekli olarak çevremizdeki mikroorganizmalara maruz kalır. Bu mikroorganizmaların patojenitesi hem mikroorganizmanın virölansına hemde vücudun savunma mekanizması olan bağışıklık sistemine bağlıdır (2). Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. İmmün sistemin en önemli fizyolojik işlevi, enfeksiyonları engellemek ve yerleşen enfeksiyonları ortadan kaldırmaktır (3). İmmünite doğal ve kazanılmış olarak iki bölümden oluşur.

Doğal immünite vücudun mikroorganizmalara karşı ilk bariyeri oluşturur ve doğuştan itibaren mevcuttur. Doğal yanıt hızlıdır ve mikroorganizmalara karşı özgül yanıt oluşturur. Doğal yanıt içerisinde epitel, fagositler, doğal öldürücü hücreler, kompleman sistemin proteinlerini de içeren plazma proteinlerini de içerir (3).

Kazanılmış immün sistem doğal immünite tarafından kontrol altına alınamayan mikroorganizmalara karşı ikincil cevabı oluşturur. Doğal yanıt kadar hızlı değil ancak her mikroorganizma için özgün yanıt oluşturur. Kazanılmış immün sistemi lenfositler ve antikorlardan oluşur. Hücresel ve humoral immüniteden oluşur, hücre içi ve hücre dışı mikroplara karşı savunmayı sağlar (3).

Primer immün yetmezlikler, bağışıklık sisteminin farklı elemanlarındaki kusurların neden olduğu konjenital bozukluklardır (4). Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler primer immün yetmezliklerin alt grubunu oluşturur. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerinden en sık rastlanan süt çocuğu geçici hipogammaglobunemisi (1).

Süt çocuğu hipogammaglobunemisi (SÇGH) genellikle yaşamın ilk üç ila altı ayında normal olarak gözlemlenen "fizyolojik" immünoglobulin alt seviyesinin artması ve uzaması olarak tanımlanabilir (5). SÇGH 1000 canlı doğumda 0.061 ile 1.1 arasındadır ve erkeklerde görülme oranı daha fazladır (6-8). Çoğu olguda kendiliğinden düzelir. Enfeksiyöz durumları kontrol altına alınamayan hastalarda proflaktik antibiyotik ve intravenöz immünglobulin tedavisi gerektirebilir (9).

2.GENEL BİLGİLER

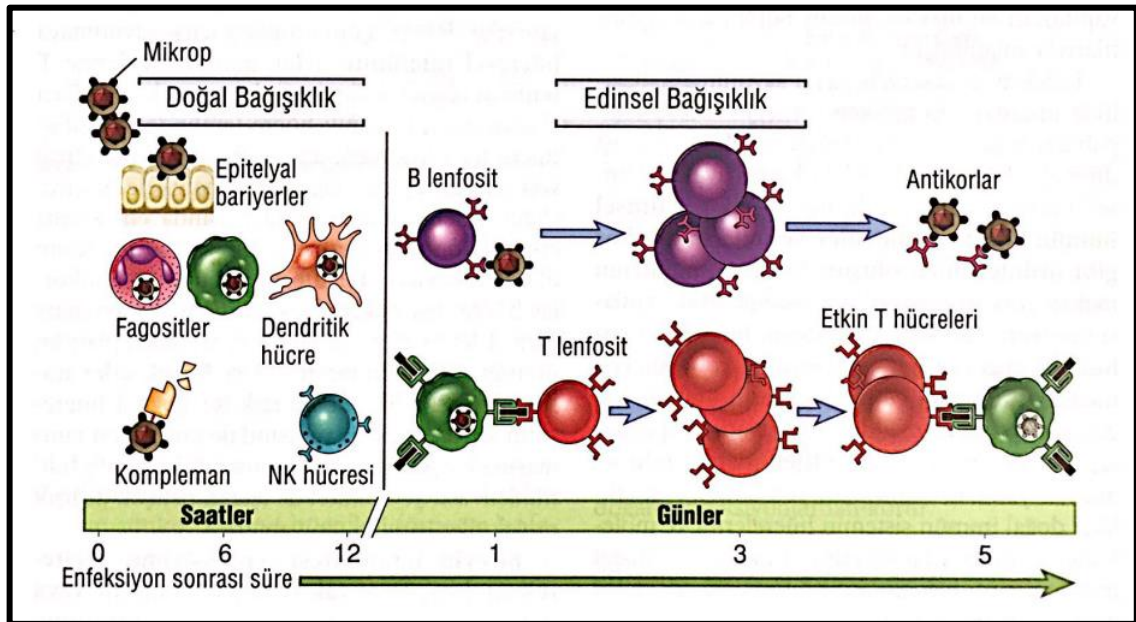
2.1.İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem sürekli olarak solunan, yutulan veya cildimizde ve mukoza zarlarımızda yaşayan organizmalara maruz kalır. Bu organizmaların penetre olması ve hastalığa neden olup olmadığı hem organizmanın patojenitesinin hem de konak savunma mekanizmalarının bütünlüğünün bir sonucudur (2).

Bununla birlikte, konak savunması, doku homeostazı ve sistem bütünlüğünün korunmasında bağışıklık sisteminin genel işlevinin yalnızca birkaçından biridir (2). Aslında, bağışıklık sistemi büyüme, gelişme ve rejenerasyon gibi temel parametrelerin ayrılmaz bir parçasıdır. Bağışıklık sistemi ile anabolizma, santral sinir sistemi ve kardiyopulmoner sistem gibi diğer vücut sistemleri etkileşimindedir (10)

Bağışıklık sistemi, etkileşimli bir lenfoid organlar, hücreler, dokular, humoral faktörler ve sitokinler ağıdır (2)Bağışıklık sisteminin asıl işlevi, organizmayı enfeksiyonlara, tümör hücrelerine ve alerjenlere karşı savunmaktır (2) .

İmmün sistem, verilen reaksiyonun hızı ve özgüllüğü ile belirlenen iki kısma ayrılır. Bunlar, aralarında çok fazla etkileşim olan, doğal ve kazanılmış (edinsel) immün sistem olarak iki kısımdan oluşur (2).



Şekil 1: Doğal ve Kazanılmış İmmunitenin Temel Mekanizmaları (3)

2.1.1. Doğal immün sistem

Doğuştan itibaren olan bağışıklık yanıtı, mikroplara karşı ilk savunma mekanizmasını oluşturur ve patojenlerin ortadan kaldırılması gereken daha karmaşık ve/veya tekrarlayan durumlar için, sekonder enfeksiyonlara karşı daha iyi yanıt oluşturmak için kazanılmış bağışıklık yanıtının gelişimine katkıda bulunur (11)

Doğuştan gelen bağışıklık doğumdan itibaren mevcuttur ve öz olmayan antijenlerin varlığında sitokin salınımı ile spesifik olmayan bir bağışıklık tepkisini aktive eder (12) .

Deri ve mukozal membranlar dahil fiziksel engeller, sıcaklık ve pH dahil fizyolojik engelleri oluşturur. Buna ek olarak makrofajlar, nötrofiller, dentritik hücreler ve mast hücreleri spesifik olmayan doğal immün sistem bileşenlerini oluşturur. Doğuştan gelen bağışıklık tepkileri hızlıdır ve antijenlerden bağımsız olarak meydana gelir (12).

Bağışıklık sistemi, genel anlamda monositler, doğal öldürücü (NK) ve dendritik hücrelerden (DC) oluşan doğal immün sistem ile B ve T lenfositleri tarafından temsil edilen kazanılmış immün sistemden oluşur (13).

Sitokinler, doğuştan gelen bağışıklıkta merkezi rol alarak çeşitli bağışıklık işlevlerine aracılık eder (12). Aktive doğal immün hücreler, tümör nekroz faktörü α (TNF α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi proinflatuar mediatörleri salgılayarak dokularda inflamatuvar yanıtı neden olur (14). Spesifik olmayan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin parçaları birlikte, antijenleri ortadan kaldırmak için kapsayıcı bir immün yanıt oluşturur. Bu yanıt yeterli değilse, kazanılmış bağışıklık sistemi tarafından daha spesifik bir yanıt oluşturulur (12).

2.1.2. Kazanılmış immün sistem

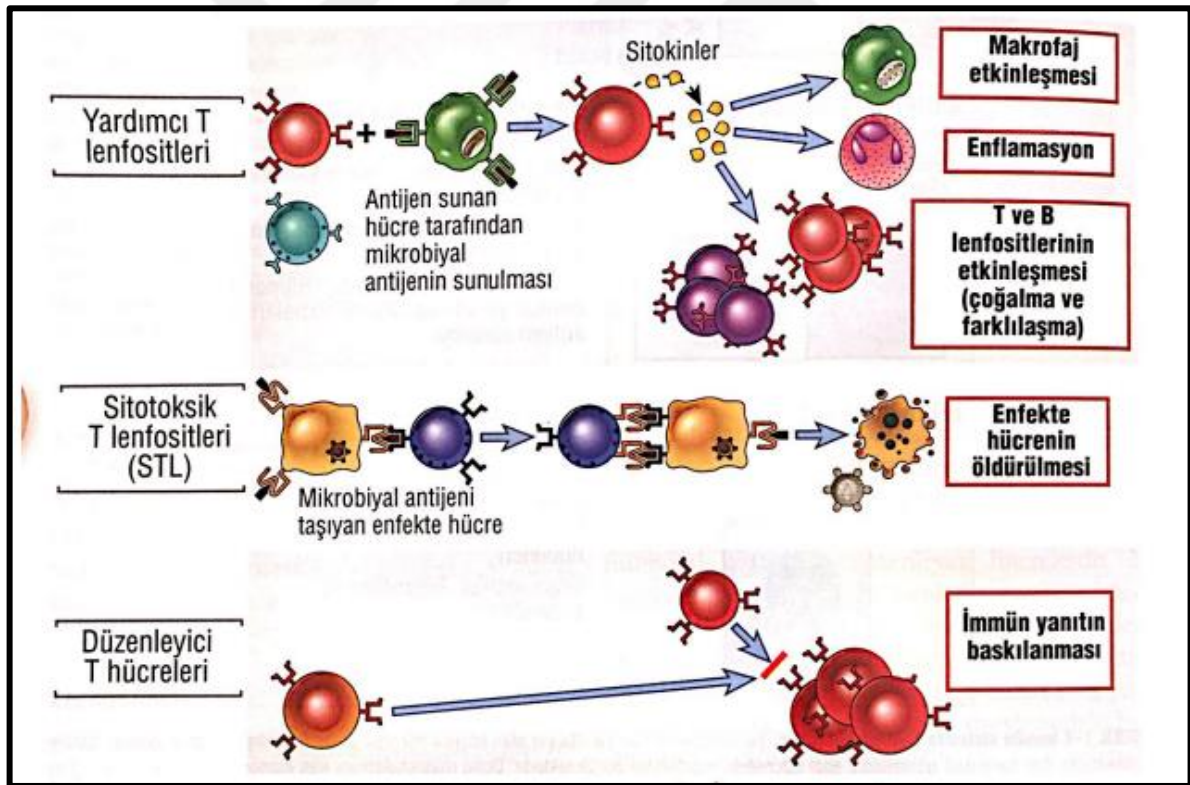
Kazanılmış immün sistem, doğuştan gelen bağışıklığın aksine, spesifik ve zamana bağlıdır, çeşitli uyarılara uyum sağlar ve zamanla kendinden olmayan antijenlere maruz kalma yoluyla gelişir (12).

Kazanılmış immün sistem, B-hücresi antikor üretimini ve antijen sunan hücrelerin sitotoksik T hücrelerini uyaran yardımcı T hücrelerine etkisini kapsar. Sitotoksik T hücreleri, özgül antijeni ortadan kaldırmak için yabancı hücreler üzerindeki belirteçleri hedefler. Kazanılmış bağışıklık yanıtındaki son adım, bağışıklık belleğinin oluşumudur (12).

Kazanılmış bağışıklık tepkisi antijene özgüdür ve her ikisi de doku iltihabı veya onarımı için kritik olan hücre aracılı (T hücresi) ve humoral aracılı (B hücresi) bağışıklıkları

kapsar (14). Kazanılmış bağışıklık sisteminde, sırasıyla antikorlar ve hücreler tarafından yönlendirilen hücresel immünite ve humoral immünite olmak üzere iki ana mekanizma vardır (15). T ve B hücreleri, kazanılmış bağışıklığın ana bileşenleridir (15). T hücreleri hücresel immün yanıtta büyük rol oynarken, B hücreleri humoral immün yanıtla yakından ilgilidir (15).

T hücresi yanıtı, 4 farklı düzenleyici sinyal içerir. Sinyal 1 (antijen tanıma), T hücresi yanıtının özgüllüğünü belirler. Antijen peptidi, antijen sunucu hücre (APC) üzerinde MHCI/II (Major Doku uyumluluk Antijenleri) tarafından sunulur ve naif T hücresi üzerinde antijene özgü T hücre reseptörü (TCR) ile birleşir. Sinyal 2 (bağışıklık kontrol noktası), uyarıcı/inhibitör moleküler çiftlerin ligasyonu ile gerçekleşir. Sinyal 3 (sitokin uyarımı) bağışıklık hücresi aktivasyonunu güçlendirir. Aktive APC'ler, T hücresi klonal genişlemesini ve farklılaşmasını artıran çeşitli sitokinler üretir. Sinyal 4, küçük moleküler metabolit kaynaklı tanımayı tanımlamak için kullanılan yeni bir sinyal yolağıdır (14).



Şekil-2: T hücresi sinyal yolları (3)

B hücresi yanıtı hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli bir etken olan antikor üretimi ile belirlenir. T hücresine bağımlı ve bağımsız B hücresi yanıtları şeklinde 2

tip B hücre bağışıklığı vardır. T hücrelerine bağımlı B hücreleri yanıtı, foliküler yardımcı T (T_{fh}) hücrelerinin yardımıyla B2 hücrelerinin antikor yanıtlarını oluşturmalarını tanımlar. T hücrelerine bağımlı B hücreleri yanıtında üç sinyal yer alır. Sinyal 1 (antijen tanıma), B hücreleri reseptörünün spesifik antijenleri tanıdığı B hücreleri yanıtının özgüllüğünü belirler. Sinyal 2 (bağışıklık kontrol noktaları), B hücreleri aktivasyonuna, izotop değişimine ve afinite olgunlaşmasına katkıda bulunan CD40/CD40L ligasyonu ile öne çıkar. Sinyal 3 (sitokin uyarımı) B hücreleri bağışıklık tepkisini güçlendirir. T hücrelerinden bağımsız B hücreleri yanıtı, B1 hücrelerinin çok çeşitli patojen ilişkili moleküler paternler/hasar ilişkili moleküler paternlere (PAMP/DAMP) karşı doğuştan gelen savunmasına karşılık gelişir. Stimülasyonun yokluğunda, B1 hücreleri vücuttaki bazal immünoglobulin seviyelerini korumak için kendiliğinden doğal IgM antikorları salgılar. Stimülasyon varlığında, B1 hücreleri, akut ve kronik inflamatuvar hastalıkları düzenlemek için hem doğal antikorlar hem de IL-10, IL-35 veya granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi immünomodülatör moleküller üretir. B1 hücreleri tarafından üretilen doğal antikorlar, düşük afiniteleri ve polireaktiviteleri ile B2 hücre adaptif antikorlarından farklıdır (14).

2.2. B LENFOSİTLER

Kazanılmış bağışıklık sisteminin önemli bir özelliği, tekrarlayan enfeksiyöz ajanlara karşı koruyucu bağışıklık sağlayan bellek B ve T hücrelerinin ve uzun ömürlü plazma hücrelerinin üretilmesidir (16). B lenfositleri, antijeni nötralize etmeye ve makrofajlar gibi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından temizlenmesini artırmaya hizmet eden yabancı maddelere (antijenler) karşı antikorlar üreterek bağışıklık tepkisinin humoral bileşenini harekete geçirir (17).

Bir antikor oluşturmak için, B hücrelerinin önce, kendisi de yüzeye maruz kalan, plazma zarına bağı bir antikor olan B hücreleri reseptörü (BCR) aracılığıyla gerçekleştirdiği antijeni tanıması gerekir. B hücreleri yüksek afiniteli antikor üretmeye başlayacaksa, antijen tanınmanın ardından antijenin sunulması işlemi takip etmelidir (17).

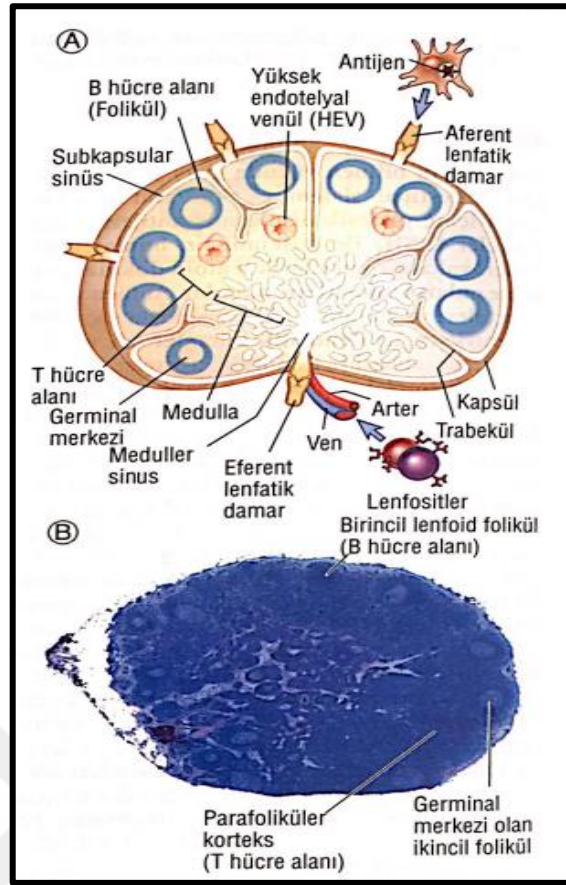
Humoral immünite B hücreleri ve salgıladıkları antikorlardan oluşur. Antikorlar, hücre dışı mikroorganizmaların antijenlerine bağlanırlar ve antijenleri nötralize ederek, yok ederler. Oluşan antikorların tipi ve miktarı, antijenin tipine, T hücrelerinin olaya eşlik etmesine, daha önce aynı antijenle karşılaşma öyküsüne ve anatomik bölgeye göre değişir. Humoral immün yanıt, antijenle karşılaşma sonrasında antijene spesifik B hücrelerinin antijeni tanıması ile başlar. Antijen, deneyimsiz B hücrelerinin membranındaki IgM ve IgD reseptörlerine bağlanır.

B hücre aktivasyonu, T hücre bağımlı veya bağımsız olarak gerçekleşebilir. Aktivasyon sonrasında, spesifik B hücre klonunun proliferasyonu ve antikor salgılayan plazma hücreleri veya hafıza hücrelerine farklılaşması gerçekleşir. Aktive B lenfositlerden IgM ve IgD dışında diğer antikorlar salgılanmaya başlar (18)

B lenfositlerin yüzeyinde bulunan belirleyicilerden CD19 ve CD20, B lenfositlere özgü olup bu hücrelerin tanımlanması ve fonksiyonlarında önemli rol oynarlar. CD19; sadece B lenfositlerde bulunur. B lenfosit aktivasyonunu düzenler. CD20; olgun B lenfosit belirleyicisi olup B hücre aktivasyonunda da aracı rol oynar. B lenfositlerin yüzeyinde ayrıca CD72, CD23, CD5, CD22, CD40, LFA-1, ICAM-1 molekülleri bulunmaktadır. Bunlar arasında CD40, B lenfositlerin hücre teması sonucu oluşan aktivasyonunda önemlidir. T lenfosit aktivasyonu sonucu yüzeyinde eksprese olan CD40L ile B lenfositlerin CD40 molekülünün etkileşmesi yoluyla T-B hücre yardımı özellikle Ig izotip değişimi için mutlaka gereklidir (19,20)

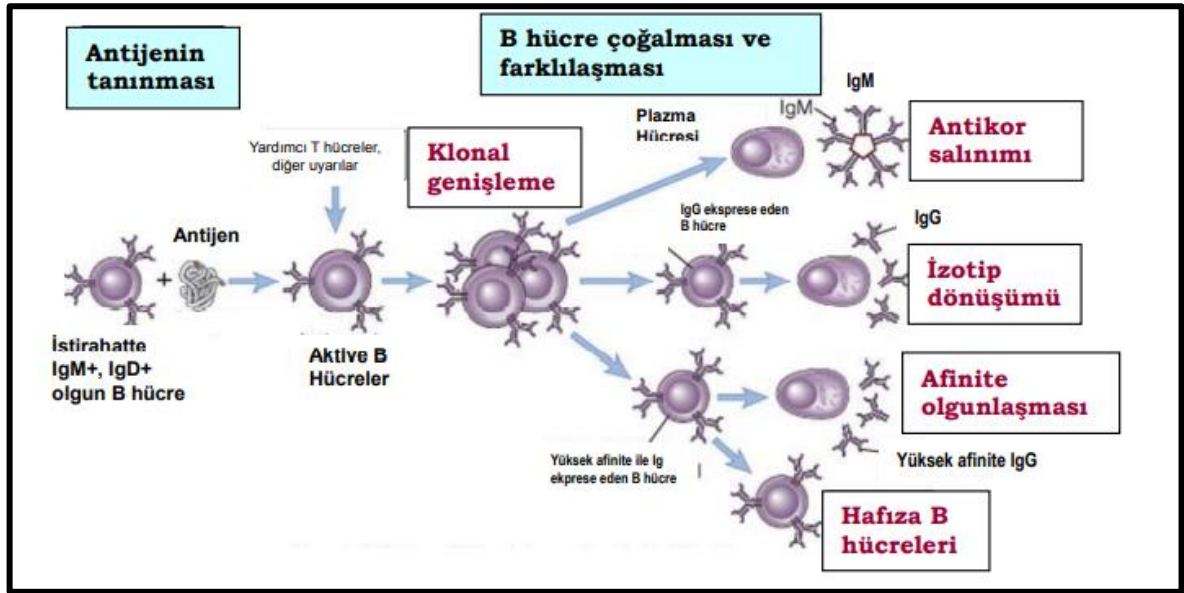
B hücreler intrauterin hayatta fetal karaciğerden oluşurken, doğumdan sonra kemik iliğinden gelişirler. Kemik iliğinden oluşumlarını tamamlayan immatür B hücreler yüzeylerinde IgM taşıyarak dolaşıma çıkarlar, ardından dalakta olgunlaşırlar. Dalakta, antijenleri tanıma ve cevap verme kapasitesi olan foliküller hücreler haline gelirler. Lenfoid öncüllerden matür B lenfosit haline gelişimi 2-3 gün alır (18).

Bir B hücresi ile onun aynı kökenli antijeni arasındaki birleşmeyi kolaylaştırmak için, vücuttaki antijenler toplanır ve kan, lenfatik sistemler yoluyla lenf düğümleri ve dalak gibi ikincil lenfoid organlarda toplanır. İkincil lenfoid dokuların yapısı, B hücrelerini antijenler için kan taramasından giren saf B hücrelerinin bulunduğu folikül adı verilen spesifik bölmelere ayırır. B hücreleri çözünür antijenleri kolaylıkla tanıyabilse de B hücrelerinin karşılaştığı fizyolojik olarak en çok karşılaştığı antijen formu, antijen sunan hücrelerin (APC'ler) yüzeyinde sunulan antijendir. B hücrelerine antijen sunmak için özellikle önemli parçası olan APC'ler, subkapsüler sinüs makrofajlarını, dendritik hücreleri (DC) ve foliküler dendritik hücreleri (FDC'ler) içerir (17).



Şekil-3: Lenf düğümü morfolojisi (3)

Güçlü BCR uyarımı üzerine, B hücreleri çoğalabilir ve T hücre desteğine ihtiyaç duymadan plazma hücrelerine (PC) farklılaşabilir. Bu tür T hücresinden bağımsız bağışıklık tepkileri, düşük afiniteli antikolar üreten plazma hücreleri üretir ve tipik olarak bellek B hücrelerine yol açmaz. Bir antijen, majör doku uyumluluk kompleksi sınıf II molekülleri yoluyla T yardımcı (Th) hücrelerine sunulabilirse, T hücresine bağımlı bir humoral bağışıklık tepkisi başlatılır. B hücreleri periferde aktive edilir ve ikincil lenfoid dokulara göç eder veya dendritik hücreler tarafından sunulan yüzen antijen veya immün kompleksler tarafından lokal olarak aktive edilir. Aktive edilmiş B hücreleri, T hücre bölgesi ve B hücre folikülü sınırında antijene özgü Th hücreleriyle buluşur. B hücresi-Th hücre etkileşimi, kısa ömürlü, çoğunlukla IgM salgılayan plazma hücrelerinin üretildiği birincil odak reaksiyonlarında her iki hücre tipinin de daha fazla uyarılmasına yol açar. Aktive lenfositlerin bir kısmı, B-hücresi foliküllerine göç eder ve germinal merkez reaksiyonlarını tetikler. Bellek B hücreleri, saf B hücrelerinden birkaç temel özellik bakımından farklılık gösterir (16).



Şekil-4: B hücreler tarafından antijenin tanınması, çoğalması ve farklılaşması (18)

2.2.1. İmmünglobulinler

Yaşam boyunca, B hücreleri lenfoid öncüllerden üretilir. B-hücresi oluşumu, immünglobulin (Ig) ağır ve hafif zincirlerinin değişken (V) bölgesini kodlayan V, (D) ve J gen segmentlerinin adım adım rekombinasyonu ile sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir süreçte kemik iliğinde meydana gelir (16).

İmmünglobulinler glikoprotein yapıdadırlar. Membrana bağlı olarak B hücre yüzeylerinde veya plazma hücrelerinden salgılanarak kanda çözünebilir formda bulunabilirler. Antijen ve B hücre reseptörünün etkileşiminden sonra B hücreler aktive olur ve Ig salgılayan plazma hücrelerine farklılaşırlar. İnsanlarda; IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere 5 farklı Ig alt sınıfı vardır ve ağır zincirlerine göre isimlendirilirler. Her biri izotip, büyüklük, aminoasit dizilimi, elektriksel yükü ve fonksiyonu açısından birbirinden farklıdır. Ayrıca IgG dört alt sınıfa (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ve IgA iki alt sınıfa (IgA1, IgA2) ayrılır (19)

IgG bellek B hücreleri yetişkinlerde periferik kan B hücrelerinin yaklaşık %15-20' sidir, esas olarak IgG1, IgG2 veya IgG3'ü eksprese eden IgG^+ B hücreleridir, IgG4 çok nadirdir. IgG alt sınıflarının varlığı, spesifik efektör işlevleri sayesinde humoral bağışıklığın çok yönlülüğüne katkıda bulunur. IgA pozitif B hücreleri, periferik kan B hücrelerinin yaklaşık %10' unu oluşturur ve çoğunlukla CD27 eksprese eder. Tercihen barsakta ve diğer mukoza ile ilişkili lenfatik dokularda bağışıklık tepkilerinde üretilirler ve ağırlıklı olarak bu bölgelerde lokalize olurlar. IgE eksprese eden bellek B hücreleri, sağlıklı

insanların periferik kanında güçlükle saptanabilir. Astım ve alerjik hastalıklardaki önemine rağmen, insan IgE bellek B hücrelerinin oluşumu, çeşitliliği veya klonal ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Somatik mutasyona uğramış IgV genlerine sahip IgM eksprese eden pefriferik kan B hücrelerinin iki alt popülasyonu mevcuttur, sadece IgM eksprese eden B hücreleri ve IgM, IgD eksprese eden B hücreleri şeklindedir. Her ikisi de CD27 eksprese eder ve sırasıyla ~ %5 ve %15 oranında bulunur. Dalak, endotelial venleri çevreleyen marjinal bölgelerde yer alan ve esas olarak kan yoluyla taşınan patojenlere karşı bağışıklık tepkilerinde yer alan yüksek düzeyde uzmanlaşmış bir IgM+ B hücre popülasyonu içerir. Bellek B hücrelerinin çok nadir bir alt kümesi, yalnızca IgD-B hücreleridir ve bireylerin yaklaşık %10'unda B hücrelerinin %0,1-0.5'ini oluşturur. Yüzey molekülü ekspresyonuna veya doku lokalizasyonuna göre çeşitli plazma hücresi alt kümeleri tariflenmiştir. Ancak bu hücrelerin çoğu spesifik hastalıklarla ilişkilidir (16).

Tablo-1: İmmünglobulinlerin alt tiplerinin özellikleri ve fonksiyonları (18)

Ig İzotipi	Alt sınıfları	Ağır zinciri	Serum konsant rasyonu (mg/mL)	Serum yarılanma ömrü (gün)	Salgısal formu	Fonksiyonları
IgA	IgA1,2	α (1 veya 2)	3.5	6	Evet	Mukozal immünite
IgD	Yok	δ	Eser	3	Yok	Deneyimsiz B hücre antijen reseptörü
IgE	Yok	ϵ	0.05	2	Evet	Helminthlere karşı savunma, erken aşırı duyarlılık
IgG	IgG1-4	γ (1,2,3 veya 4)	13.5	23	Evet	Opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste, neonatal immünite, B hücrelerin inhibisyonu
IgM	Yok	μ	1.5	5	Evet	Deneyimsiz B hücre antijen reseptörü, kompleman aktivasyonu

2.3. T LENFOSİTLER

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aksine, kazanılmış bağışıklık sistemi daha uzun bir zaman periyodu boyunca aktive olur ve hedeflerine karşı muazzam bir özgülük ve immünolojik hafıza ile T- ve B lenfositlerinin kontrollü aktivasyonu ile ilişkilidir (21). T hücreleri, T hücresi antijen reseptörü kompleksi, antijen sunan hücreler tarafından kendilerine sunulan peptid antijenleriyle karşılaştığında hücreden hücreye etkileşimler yoluyla aktive edilir (21).

Olgunlaşmış fonksiyonel T lenfositlerin yüzeyinde çok sayıda karakteristik yüzey antijeni bulunmaktadır. Bu antijenleri tanımlamada ortak bir dil CD (Cluster of Differentiation) kullanılmaktadır (13). Antijen sunucu hücreler, MHCI ve MHCII molekülleriyle antijenleri, sırasıyla CD8 pozitif (CD8+) ve CD4 pozitif (CD4+) T hücreleri sunar (21).

T lenfositler periferik kanda bulunan lenfositlerin %70-80'ini oluştururlar. Timus kaynaklı olan T lenfositler CD4+ (yardımcı T-Th) ve CD8+ (Sitotoksik T-Tc) olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır (13).

Stafilokok, streptokok ve birçok gram negatif basil hücre dışı ortamda sağ kalırken virüsler ve bazı listeria benzeri bakteriler hücre içinde yaşar. Farklı yerleşimdeki patojenlerin temizlenmesi için farklı stratejiler gerekir. T hücreleri hem hücre içi hem de hücre dışı patojenlerin kontrolünde farklı alt grupları ile anahtar rol oynar. CD4 yüzey markeri eksprese eden T hücreleri hücre dışı patojenleri, CD8 yüzey markeri eksprese eden T hücreleri hücre içi patojenleri kontrol eder. Uyarılmış CD4+ T hücreleri sitokin ve çözünür medyatörler üreterek hücre dışı patojenleri temizlerken CD8+ T hücreleri hücre içi organizmalarla enfekte hücreleri doğrudan liziz eder. Bir antijenik peptidin CD4+ veya CD8+ T hücresinden hangisini uyaracağına peptidi sunan MHC proteinleri belirler (22,23)

CD8+ sitotoksik T hücreleri T lenfositler (CTL'ler) virüs enfekte hücreleri hedefler ve üç mekanizma ile hücre ölümünü indükler. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması, Fas ligandı ve Fas reseptörü arasındaki etkileşim ve apoptozu indükleyen Granzyme B dahil proteazların girişine izin veren hedef hücrede gözenekler oluşturan perforin içeren sitolitik granüllerin salgılanması ile CTL efektör fonksiyonunu sergiler (21).

CD4+ T hücreleri birkaç alt gruba ayrılabilir ve T yardımcı Th1, Th2, Th9, Th17, Th22'nin yanı sıra foliküler yardımcı T (Tfh) hücreleri ve düzenleyici T hücrelerini (Treg'ler) içerir (21).

İnterferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-2 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- β üreten Th1 hücreleri, hücre aracılı bağışıklığı ve fagosit bağımlı enflamasyonu uyarır. IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 üreten Th2 hücreleri, güçlü antikor tepkileri ve eozinofil birikimini uyarır (24). Th1 ve Th2 alt kümeleri, tanımlanan ilk Th hücre alt kümeleridir (21).

Hem çevresel hem de genetik faktörler, Th1 veya Th2 polarizasyonunu belirlemek için uyum içinde hareket eder. Ayrıca, Th1-baskın tepkiler, organa özgü otoimmün bozuklukların, Crohn hastalığının, sarkoidozun, akut böbrek allogreft reddinin ve bazı açıklanamayan tekrarlayan düşüklerin patogeneğinde yer alır (24). CD4+ alt grupları enfeksiyonu

temizlemede çok önemli olsa da düzensizlik durumunda otoimmün hastalıklar, alerji ve astım gibi patolojik durumlara da neden olabilir. Th1 ve Th17 hücreleri otoimmünitede ve Th2 hücreleri alerjik immün yanıtlarda rol alırken, Th22 hücrelerinin hem otoimmünitede hem de alerjide rol aldığı görülmektedir. Th9 hücreleri yakın zamanda tümör bağışıklığına ve nakledilen organlara karşı toleransı artırmaya dahil etkileri bulunmuştur (21).

Alerjene özgü Th2 yanıtları, genetik olarak duyarlı bireylerde atopik bozukluklardan sorumludur. Th2 baskın yanıtlar hem ilerleyici sistemik sklerozda hem de kriptojenik fibrozan alveolitte patojenik bir rol oynar ve HIV enfeksiyonunun tam gelişmiş hastalığa doğru daha hızlı bir evrimini destekler. Son olarak, Th1/Th2 paradigması, enfeksiyöz ajanlara karşı yeni tip aşılardan geliştirilmesi ve alerjik ve otoimmün bozuklukların tedavisi için yeni stratejiler için temel sağlayabilir (24) .

Tfh hücreleri esas olarak germinal merkez B hücrelerinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve sınıf değiştirmesini teşvik etmede rol oynar ve germinal merkez gelişimini destekler. Th1, Th2, Th9, Th17 ve Th22 alt grupları ise spesifik mikrobiyal patojenlere karşı konak savunmasında yer alır. Th17 hücreleri, mukozal yüzeylerde patojenlere etkili olurlar. Th22 hücreleri esas olarak IL-22' nin keratinositlerde ve epitel hücrelerinde antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu indüklediği ciltte bulunduğu için, muhtemelen ciltte homeostazın korunmasında rol oynarlar. IL-9' un salgılanması ile karakterize edilen Th9 hücreleri, hücre dışı parazitlere karşı bağışıklık tepkilerinde, alerjik enflamasyonda ve anti-tümör bağışıklık tepkisinde rol oynar (21).

Tablo-2: T lenfositler tarafından üretilen temel sitokinlerin özellikleri (3)

Sitokin	Temel Rolü	Hücre Kaynakları
İnterlökin-2 (IL-2)	İşlevsel ve düzenleyici T hücrelerinin yaşamı sürdürmesi, çoğalması ve farklılaşması	CD4+ ve CD8+ T hücreleri
İnterlökin-4 (IL-4)	B hücrelerinde IgE'ye dönüşüm	CD4+ T hücreleri, mast hücreleri
İnterlökin-5 (IL-5)	Eozinofillerin etkinleşmesi	CD4+ T hücreleri, mast hücreleri
İnterferon-gama	Makrofajların etkinleşmesi	CD4+ ve CD8+ T hücreleri, doğal öldürücü hücreler
İnterlökin-17 (IL-17)	Akut inflamasyonun uyarılması	CD4+ T hücreler; diğer hücreler
TGF-beta	T hücre etkinleşmesinin baskılanması; düzenleyici T hücrelerinin farklılaşması	CD4+ T hücreleri; birçok diğer hücre tipi

T hücresi alt kümelerinin aktiviteleri CD4+ Treg T hücresi alt popülasyonu ile dengelenir. Treg' ler, bağışıklık homeostazı ve self tolerans, iltihabın azaltılması ve otoimmün hastalığın gelişiminin önlenmesi için hayati öneme sahiptir, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sinyaller arasındaki dengeyi kurar (21).

2.4.DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ HÜCRELER

Periferik kanda bulunan hücreler içinde T ve B lenfositlerden sonra gelen 3. ana gruba doğal öldürücü (NK) hücreler adı verilmektedir. NK hücreler akciğer, karaciğer, barsak lenf dokusu, periferik kan, Kİ ve dalakta bulunurlar. Karaciğerde lenfoid hücrelerin %35'ini, akciğerde %25'ini, dalakta %15'ini, periferik kanda %10-15'ini ve Kİ'de %0,5'ini oluşturur. T lenfositlerin aksine timus ve lenf nodlarında çok nadir bulunurlar (25–27)

Bu hücreler enfekte konak hücrelerini öldürürler fakat T ve B lenfositlere benzemezler yüzeylerinde klonal olarak dağılım gösteren antijen reseptörleri taşımazlar. NK hücreleri doğal immünitinin bir hücresidir, enfekte hücrelere hızla saldırabilirler (3)

2.5. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

İmmün yetmezlikler alanı, tanımlanmış 480'den fazla farklı gen mutasyonu ile son birkaç yılda hızla ilerlemiştir(28).

Birincil immün yetmezlik hastalıkları, bağışıklık sisteminin doğuştan gelen kusurlarından kaynaklanır. Sonuç olarak, değişen şiddetle tekrarlayan protozoal, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar ortaya çıkar. Bağışıklık sistemi ayrıca çeşitli patolojik durumlar (malignite, metabolik hastalıklar ve yetersiz beslenme dahil) ve ilaçlar tarafından ikincil olarak olumsuz etkilenebilir; bunlar ikincil immün yetmezliklere neden olur (29) .

Yakın zamanda birçok ülkede T hücre eksiklikleri için yenidoğan taraması yapılması, immün yetmezliği olan hastaların belirti ve semptomlarının daha erken fark edilmesiyle, immün yetmezliklerin aslında düşünüldüğü kadar "nadir" olmadığı anlaşılmıştır (28). Tekrarlayan enfeksiyonlar, alerji, otoimmünite, lenfoproliferasyon ve maligniteye yatkınlıkla karakterize immün yetmezlik hastalarının daha erken tanınması, erken tedavi ve hedefe yönelik tedavi ile hayatta kalma ve yaşam kalitesinde artışa yol açmıştır (28).

Klasik olarak, birincil immün yetmezlik bozuklukları, T lenfosit, B lenfosit, fagositik hücre ve kompleman eksiklikleri olarak sınıflandırılır (30) . Kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde ortaya çıkan bozukluklar ile karakterize hastalıklardır.

Gelişmiş ülkelerde toplumda görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir (30,31)

Çoğu klinik immünolog, klinik immünolojinin babasının, 1950'lerin başında elektroforezde gama globulin fraksiyonu olmayan genç bir erkek çocukta tekrarlayan enfeksiyonlar ile agammaglobulinemi arasında bir bağlantı keşfeden Walter Reed Ordu Hastanesinde bir çocuk doktoru olan Albay Ogden Bruton olduğunu kabul eder (28). Gamaglobulinlerin enfeksiyonlardan korunmadaki önemini fark eden Bruton, çocuğa aylık gamaglobülin profilaksisi tedavisine başlamıştır (28).

2.5.1. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik Bulgular

Genel olarak, birincil immün yetmezlik bozuklukları (PİY), bağışıklık sisteminin bir veya daha fazla kusurunun neden olduğu ve enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığa yol açan hastalıklar olarak tanımlanmıştır (32). Primer immün yetmezlikler, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon, granülomatöz süreç, atopi ve malignitenin çeşitli kombinasyonları ile karakterize bir grup heterojen bozukluktur (32).

Genel klinik tablo, altta yatan immün kusurun spesifik tipi tarafından belirlenir. PİY türüne bağlı olarak, enfeksiyon türleri değişebilir. Bakteriyel enfeksiyonlar, B hücresi kusurlarının önemli bir özelliği olabilirken, çeşitli patojenlerle (örn. virüsler, mantarlar ve bakteriler) enfeksiyonlar, kombine T ve B hücre immün yetmezliklerinin bir özelliğidir. Benzer şekilde, otoimmün belirtiler, B hücresi defektlerine sekonder otoimmün sitopenilerden kompleman bozukluklarındaki sistemik lupus eritematozusa kadar değişebilir (32).

Bazı PIY' ler (örn., X'e Bağlı lenfoproliferatif hastalık) lenfoproliferasyon ile karakterize edilirken, diğerleri (kronik granülomatöz hastalık ile ilişkili olanlar gibi) immün düzensizliğe bağlı olarak kutanöz, solunum veya gastrointestinal sistem granülomları ile kendini gösterebilir (32).

Lenfomalar ve lösemiler, kaydedilen en yaygın maligniteler olmakla birlikte, diğer malignite türleri de görülebilir (32).

T hücre defekti olan bazı hastalarda astım, atopik dermatit, besin alerjisi gibi atopik özellikler görülebilir (32).

Primer bağıışıklık yetmezlikleri, Uluslararası İmmünYetmezlik Dernekleri Birliğı (IUIS) (İnternational Union of İmmünodeficiency Societies) tarafından 10 bölümde (Tablo-4) toplanmaktadır (33).

Tablo- 3: Primer immün yetmezliklerin sınıflaması

1. Kombine immün yetmezlikler
2. İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
3. Antikor eksikliğine bağılı immün yetmezlikler
4. İmmün sistem regölasyon bozukluğına bağılı immün yetmezlikler
5. Fagositik işlev bozukluğı
6. Kompleman eksikliği
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Doğal immün sistemde bozuklukla seyreden hastalıklar
9. Kemik iliğı yetmezlikleri
10. Fenokopiler

PİY prevalansı, immün yetmezlik tipine bağılı olarak değışir. Selektif IgA eksikliği oldukça yaygınken (1: 223-1000), ağır kombine immün yetmezlik gibi diğerk immün yetmezlikler daha nadirdir (1: 50000, ölkemizde 1:10000) (32).

2.5.2. Antikor eksikliğine bağılı immün yetmezlikler

Antikor eksiklikleri tipik olarak enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık ile karakterizedir. Enfeksiyonlar ağırlıklı olarak kapsüllü bakteri kökenlidir, ancak viral veya protozoal da olabilir. Bu eksiklikler, antikorun tamamen yokluğından değışen derecelerde fonksiyonel antikor anormalliklerine kadar değışir (32).

Tablo- 4: Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler

1. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisi
2. Agammaglobulinemi (X'e bağlı veya otozomal resesif)
3. Selektif IgA eksikliği
4. Yaygın Değişken immün yetmezlik
5. IgG alt grup eksikliği
6. Spesifik antikor eksikliği
7. λ ve κ zincir eksikliği
8. Selektif IgM eksikliği
9. Hiper IgM sendromları
 - Activation-induced cytidine deaminase defekti bulunan tip (HIGM-2)
 - Urasil glikozilaz defekti bulunan tip

2.6. SÜT ÇOCUĞUNUN GEÇİCİ HIPOGAMMAGLOBÜLİNEMİSİ

Bebeklik döneminin geçici hipogammaglobulinemisi, bir birincil immün yetmezlik bozukluğudur (34). Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (SÇGH), transplasental olarak edinilmiş maternal IgG kaybı ile bebek tarafından üretilen immünoglobulin IgG' nin fizyolojik alt sınırının abartıldığı nispeten nadir görülen bir hastalıktır. Hipogammaglobulineminin uzadığı ve derin olduğu dönemde hastalar enfeksiyonlara karşı savunmasız olabilir. Tüm olgularda iyileşmenin kesin zamanı şu anda bilinmemektedir (34).

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi ilk olarak 1956'da düşük immünoglobulin seviyelerine sahip iki bebeğin herhangi bir müdahale olmaksızın kendiliğinden iyileştiği zaman tanımlanmıştır. SÇGH ön tanılı bebekler, genellikle yaşam boyu immünoglobulin (SCIG/IVIG) replasmanı gerektiren yaygın değişken immün yetmezlik bozuklukları (CVID) gibi kalıcı immün yetmezliklerden ayırt edilmelidir (34).

SÇGH' nin kesin nedeni bilinmemektedir ve bu durum, maternal IgG kaybı ile bebeğin kendi IgG' sini sentezlemesi arasındaki fizyolojik sürenin abartılı uzaması durumu olarak tanımlanabilmektedir. Ailesel vakalar tanımlanmış olmasına rağmen, günümüze dek SÇGH için herhangi bir genetik belirteç tanımlanmamıştır. IgG'nin çoğunun üçüncü trimesterde plasenta yoluyla aktarıldığı göz önüne alındığında, özellikle 34 haftadan erken

doğmuş prematüre bebekler hipogammaglobulinemi beklenebilen bir sonuç olup, bu tablo SÇGH' den farklı ele alınmalıdır (34).

2.6.1 Tanı

Spontan iyileşme gerekliliği nedeniyle, kesin SÇGH retrospektif olarak konulmaktadır (34). Semptomatik bir hipogammaglobulinemi hastasının laboratuvar araştırmasında tam kan sayımı, immünoglobulin düzeyleri, aşılara antikor yanıtları ve gerekli olgularda lenfosit alt grup analizinin incelenmesi ile tanı konur (35).

IgG, IgA ve IgM serum düzeylerinin kantitatif tayini, hipo/agamaglobulinemili hastaların tanımlanması için en yararlı laboratuvar aracıdır. İmmün elektroforezi veya plazma elektroforezi bireysel Ig seviyeleri hakkında kesin bilgi sağlamadığından kantitatif Ig tahlilleri önerilir (36). Kantitatif serum immünglobulinleri; IgG, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 içerir. SÇGH'de IgG, beklenen kontrollerin en az iki standart sapma altındadır. IgA ve IgM değerleri normal veya düşük olabilir (35). Düşük saptanan laboratuvar sonuçlarının en az 2 farklı zamanda alınan örnekte doğrulanması gerekir. SÇGH' li bebeklerin çoğu, difteri, tetanoz, hepatit A ve B aşılı, konjuge Haemophilus influenzae tip B, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılı gibi aşılarla karşı normal antikorlar üretir (35). Viral ve bakteriyel serolojik incelemeler hem aşılara spesifik antikor yanıtının görülmesi, hem de HIV gibi sekonder immün yetmezlik nedeni olan enfeksiyonların dışlanmasını sağlar.

T hücre alt grupları toplam lenfosit sayısı, T lenfositleri (CD3, CD4 ve CD8 alt grupları), CD4/CD8 oranını kapsamalıdır (35). B hücresi kantitatif değerlendirilmesi CD19, CD20, CD21, CD81, CD225 alt gruplarını içerir. Çoğu çalışmada T hücresi ve B hücresi işlevi normal olarak rapor edilir (35). Eş zamanlı tam kan sayımı mutlaka yapılmalıdır. Diğer nedenleri dışlamak için klinik olarak belirtildiği şekilde başka testler gerekli olabilir. Bunların içerisinde total protein, albümin düzeyleri, endikasyonu olan olgularda kan kültürü, balgam kültürü, dışkı kültürü, dışkıda parazit incelemesi, akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi yer almaktadır(35).

2.6.2. İnsidans

Primer antikor eksiklikleri, çocukluk döneminde en sık görülen immün defektlerdir. Farklı ırklar arasında 1/333 kişi ile 1/16 000 arasında değişen oranlarla serum ve salgısal immünoglobulin IgA'nın selektif yokluğu en yaygın olanıdır. Buna karşılık, hipo/agamaglobulineminin 1/50 000 kişide görüldüğü tahmin edilmektedir. Antikor eksikliği olan hastalar genellikle, kapsüllü bakterilerle tekrarlayan enfeksiyonlara yatkın oldukları veya antibiyotik tedavisine yeterince yanıt vermedikleri için tanınırlar. Bununla birlikte, başta IgA eksikliği (SIgAD) veya SÇGH olgularının bir kısmında çok az enfeksiyon olabilir veya hiç enfeksiyon olmayabilir (36).

Geçici hipogammaglobulineminin tahmini sıklığı çalışmalar arasında değişiklik gösterir. Araştırma dünya çapında tanımlamıştır ve tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle oldukça yetersiz teşhis edildiği düşünülmektedir. SÇGH'nin erkeklerde daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Hastaların yarısından fazlası bir yaşında teşhis edilir. Başlangıçtaki düşük IgM ve IgA seviyeleri, yavaş iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Emzirme süresi daha uzun olan hastalar daha erken iyileşir (35).

2.6.3 Patogenezi

Yenidoğanlarda serumda IgG anneden transplasental yolla geçen antikorlar nedeniyle yetişkin ile aynı düzeylerde olur. Doğumdan sonra hızla azalmaya ve bebek kendi immünoglobulinlerini sentezlemeye başlar. IgG, 1 yaşın sonunda yetişkin düzeyinin %80'ine, IgM yetişkin düzeyinin %75'ine ulaşır. IgA ise 1 yaşında erişkin düzeyinin ancak %20'si kadardır, yetişkin düzeylerine adölesan çağda ulaşır. En düşük IgG düzeyi doğumdan sonraki 4-6 ay civarında ölçülür. Bu döneme 'fizyolojik hipogammaglobulinemi' dönemi denir. Çocukluk dönemindeki fizyolojik hipogammaglobulinemi, maternal IgG düşmeye başladığında ve çocuğun immünoglobulinlerini sentezlemeye başlamadan önce olan zamanı gösterir. SÇGH patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, plasentayı geçen ve yenidoğanın hümmoral bağışıklık sistemini bozan maternal immünoşüpresif antikorların (IgG) varlığı sorumlu tutulan mekanizmalardandır. Bu durum sadece IgG'nin değil, IgM ve IgA'nın da azalmasına neden olabilir (35).

Bazı çalışmalar, SÇGH'li hastaların normal sayıda B lenfositine sahip olduğunu, ancak immünoglobulin sentezi ile ilişkili T-lenfositlerinin geçici olarak bozulmuş bir işlevine sahip olduğunu göstermektedir. Uygun bir bağışıklık tepkisi ile sonuçlanmak için B ve T hücresi iş birliğinin önemini vurgular (35).

2.6.4. Klinik

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisinde çoğu hasta üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve gıda alerjilerini içeren alerjik bozukluklar yaşar. Daha şiddetli belirtiler arasında idrar yolu enfeksiyonları, gastroenterit ve invaziv enfeksiyonlar bulunur. Fizik muayene bulguları spesifik enfeksiyon tipi ile tutarlıdır. Tipik semptomlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, tekrarlayan tonsillit, akut otitis media, artrit, septisemi, bronşektazi, aftöz stomatit, ishal, kilo kaybı, tekrarlayan apse, piyodermi, mantar enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar, atopi görülebilir (35). SÇGH'de genellikle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülmesine karşın hayati tehlikeye sebebiyet verecek enfeksiyonlar nadir görülür, asemptomatik de olabilir.

Olgularda görülen patojenlerden en sık *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza* ve *Staphylococcus aureus* görülür. SÇGH ve diğer konjenital nedenlerin ayırımının yapılması prognoz ve tedaviyi belirlemek açısından gereklidir (18).

Tekrarlayan orta kulak enfeksiyonu ve pnömoni geçiren hastalara profilaktik antibiyotik başlanabilir. Nadiren profilaktik antibiyotik alımına rağmen gerekli yanıt vermeyen ve şiddetli enfeksiyon geçiren hastalara intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi uygulanabilir (37).

2.6.5. Laboratuvar bulguları

IgG, IgA ve IgM serum düzeylerinin kantitatif tayini, hipo/agamaglobulinemili hastaların tanımlanması için en yararlı laboratuvar aracıdır. Bağışıklık elektroforezi veya plazma elektroforezi bireysel Ig seviyeleri hakkında kesin bilgi sağlamadığından kantitatif Ig tahlilleri önerilir (36).

Yaşla birlikte belirgin değişkenlik gösterdiğinden, Ig düzeyleri dikkatle yorumlanmalıdır. Yetişkin normal değerleri kullanılırsa, 3-6 aylık tüm bebeklerde hipogammaglobulinemi görülür. Bu nedenle, her bir Ig değerinin yaş uyumlu kontrol ile karşılaştırılması esastır. Yaşa göre ortalamanın iki standart sapması içindeki bir Ig seviyesi normal kabul edilir. Doğumda, yenidoğanın immünoglobülinlerinin (IgG) neredeyse tamamı anneden alınır: zamanında doğan bebeklerde serum IgG seviyesinin neden annedekiyle karşılaştırılabilir olduğunu açıklar. Doğumdan sonra, anneden alınan IgG seviyeleri hızla düşer ve serum IgG seviyeleri, bebeğin IgG üretiminin henüz tam olarak gelişmediği 6-12 aylıkken en düşük noktasına ulaşır. Bu olaylar dizisi fizyolojik hipogammaglobulinemi olarak kabul edilir; 6-12 aylıktan sonraki bir uzamaya sıklıkla süt çocuğu geçici

hipogamaglobunemisi denir. Bazı durumlarda bu durum, bağışıklık sisteminin işlevsel bir bozukluğunun ve SÇGH ile diğer hümmoral genetik birincil immün yetmezlikler (yani, ortak değişken immün yetmezlik [CVID], X'e bağılı veya otozomal resesif agammaglobulinemi, XLA ve ARA formları) arasındaki ayrımın altında yatan neden olabilir. Erken yaş dikkate alındığında, tespit edilmesi her zaman kolay olmayabilir. Ayrıcı tanı, birincil aşılama döngüsünün ancak yaşamın ilk yılından sonra sona ermesi nedeniyle daha da zordur. Bunun anlamı, aşı antijenlerine karşı antikor yanıtı, SÇGH ve CVID arasındaki ayrıcı tanıda önemli bir parametre olarak kabul edildiğinden (her ikisi de dolaşımdaki normal sayıda B hücresi ile karakterize edilir), 2-3 yaşından önce kesin olarak doğru teşhis konulamaz. İmmün yetmezlikler için pozitif aile öyküsünün varlığı yardımcı olabilir. Tam bir aşılama döngüsünden sonra antikor yanıtının değerlendirilmesi ve dolaşımdaki B hücrelerinin belirlenmesi yararlı araçlardır. Dolaşımdaki B hücrelerinin (CD19/20+ hücreleri) yokluğu, X'e bağılı veya otozomal resesif agammaglobulinemi formları ile uyumludur ve aksine normal dolaşımdaki B hücresi sayısına sahip olan CVID ile ayrıcı tanı yapılmasına izin verir (36).

Periferik lenfosit flow sitometrik değerlendirmesi ek bir araç olabilir. Temel lenfosit alt kümelerinin (T, B ve NK hücreleri) yanı sıra, bu tahliller, periferik B hücresi olgunlaşması (CVID'de kusurlu, HIGM'de kesintiye uğramış ve SÇGH'de normal) gibi önemli ek bilgilere izin verir (36).

Şu anda ikinci düzey hastanelerin çoğunda bulunan bu çok basit immünolojik araçlar, doğru yorumlanırsa, en yaygın immün yetmezlik formlarının erken teşhisini gerçekleştirmek için yeterlidir. Genetik bozukluğun gen sekans analizi ile tanımlanması, yalnızca deneyimli üçüncü düzey laboratuvarlarda yapılabilecek daha karmaşık bir analizdir (36).

Bu nedenle, yukarıda belirtilen basit immünolojik testlerle kombine immün yetmezliklere dair güçlü bir şüphe doğrulandığında, hasta uygun klinik tedavi için deneyimli bir merkeze gönderilmelidir (36).

2.6.6. Ayrıcı tanı

SÇGH kesin tanısı retrospektif semptom ve laboratuvar bulguları düzelinceye kadar tam olarak konulamaz. SÇGH olarak takip edilen bazı hastalar bu şekilde bulgu verebilen diğer immün yetmezliklere, X geçişli agammaglobulinemi (XLA) ya da yaygın değişken immün yetmezliğe (CVID) evrilebilir (38)

ESID sistemine göre en fazla öne çıkan üç antikor eksikliği yaygın değişken immün yetmezlik (%20), IgG alt grup eksikliği (%7,1) ve IgA eksikliğidir (%6,6). Diğer antikor

eksiklikleri ise SÇGH (%4,3), selektif IgM eksikliği (%0,5), Bruton Hastalığı (%6), nedeni bilinmeyen agammaglobulinemiler (%1), özgül IgG eksikliği (%0,6) ve diğer hipogammaglobulinemiler (%3) şeklinde sıralanmaktadır (39).

Bebeklik dönemindeki geçici hipogammaglobulineminin ayırıcı tanısı şunları içerir:

- X'e bağlı (Bruton) agammaglobulinemi: tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar erkek çocukları etkiler ve genetik çalışmalar Bruton tirozin kinaz (BTK) mutasyonlarının varlığını ortaya çıkarabilir) (35).
- Yaygın değişken immün yetmezlik: genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde (ikinci-dördüncü dekad) tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile görülür. Teşhis, immün yetmezliğin tüm nedenleri dışlandıktan sonra doğrulanır (35).

2.6.7. Prognoz

Bebeklik dönemindeki geçici hipogammaglobulineminin prognozu, immün yetmezliğin ciddiyetine bağlıdır. Semptomatik olan veya hafif hastalığı olanların prognozu iyidir ve önemli bir morbidite yoktur. Şiddetli hastalığı olan hastalar, fırsatçı enfeksiyonlar, atopi veya otoimmüniteden etkilenebilir ve daha karmaşık bir seyir izleyebilir, ancak tanım gereği SÇGH tamamen düzelmelidir. Az sayıda hasta, X'e bağlı agammaglobulinemiye benzer bir durum gösterebilir ve ömür boyu antimikrobiyaller ve IVIG ile tedavi görmesi gerekir (35).

2.6.8. Tedavi

Süt çocuğu geçici hipogammaglobulinemisine özgü bir tedavi şekli bulunmamakta olup tedavi konservatiftir.

- Ailelere koruyucu önlemler hatırlatılmalı, maruziyetin azaltılması için erken yaşta kreşe başlatmama, kapalı ve kalabalık alanlardan uzak durma önerilerinde bulunulmalıdır.
- Çocuklar sık tekrarlayan, tedaviye dirençli, bazen parentral tedavi ve hospitalizasyon gerektiren, invaziv ve yaşam kalitesini bozacak düzeyde enfeksiyon yaşamaya başlarsa profilaktik dozda antibiyotik (trimetoprim/sulfametoksazol veya amoksisilin) tedavisi mantıklıdır.
- Antibiyotik tedavisine rağmen ciddi yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar veya tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gelişen hastalarda, intravenöz immünoglobulin (IVIG) şeklinde bir antikor replasman tedavisi denenmesi endikedir.

- Alerjik rinit meydana gelirse, topikal nazal kortikosteroidler ve antihistaminikler ile tedavi edilebilir.
- 2 aylıktan itibaren çocuklarda rutin aşılama için konjuge aşılar da dahil olmak üzere rutin aşılamalar yapılmalıdır.

Cerrahi bakımda kulak enfeksiyonlarının sıklığı nedeniyle timpanostomi tüplerinin yerleştirilmesi düşünülmelidir. Kronik sinüzit için yine cerrahi tedavi önerilebilir (35).



3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmaya dahil edilen olguların belirlenmesi

Bu çalışmaya alınan tüm olgular, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Polikliniği'nde SÇGH ön tanılı ve kesin tanı almış yaklaşık 400 olgunun dosyası değerlendirilerek seçilmiştir.

Hastalar çalışmaya alınırken şu kriterlere dikkate alınmıştır:

1. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji polikliniğine en az süre ile 12 ay takibi olan ve en az 3 kez düzenli izleme gelmiş olan SÇGH ön tanılı ve kesin tanı konmuş hastalar
2. 0-18 yaş aralığında olma
3. Kromozom bozukluğu olmayan
4. Sendromik bulgular eşlik etmeyen
5. Çalışmaya gönüllü olma

Bu kriterlere uygun olan 385 SÇGH hastasının dosya verileri retrospektif olarak incelenerek değerlendirilmiştir.

Hastaların demografik verileri, şikayetlerinin başlangıç zamanları, tanı yaşları, klinik verileri, laboratuvar bulguları, İVİG tedavisinin alma süresi, başlanma tarihi ve kesilme tarihi, tedavi öncesi spesifik antikor yanıtları incelenmiştir. Olguların hemogram ve biyokimya parametreleri, serum immünoglobülin düzeyleri, lenfosit alt grupları, spesifik aşı yanıtları (antitetanus, anti-haemophilus influenza B, anti-pnömonokok, anti-rubella, anti-rubeola, antikabakulak, anti-Hbs) verileri incelenmiştir.

3.2. Çalışmaya dahil edilen olgularda SÇGH tanısı

1. Serum major immünoglobülin düzeylerinin yaşa göre değerlerinin ≤ 2 SD altında olması
2. Lenfosit alt grup raporlarının normal olması
3. Ek immün yetmezlik tanılarına uymaması (Di George sendromu, Ataksi telenjektazi, Bruton hastalığı gibi)

4. İzlem süresi boyunca immünoglobülin düzeylerinin yaşlarına göre değerlendirildiğinde normal sınırlara gelmesi

Yukarıdaki kriterlere göre hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmaya dahil edilen olgularda İVİG kullanım kriterleri

1. Yılda 6 veya daha fazla sinopulmoner enfeksiyon geçirme öyküsü
2. İki aydan daha fazla antibiyotik kullanım öyküsü
3. Yılda birden daha fazla akciğer enfeksiyonu geçirme öyküsü
4. Takip boyunca büyüme- gelişme geriliği gözlenmesi
5. Birinci derece yakınlarında immün yetmezlik öyküsü

3.4. Çalışmada yer alan olguların dışlanma kriterleri

1. Hastalarda immün sistem baskılanmasına neden olabilecek komorbid durumların varlığı (immün supresif ilaç kullanımı, kök hücre tedavisi uygulanmış olması) ve intestinal lenfenjektazi, protein kaybettiren enteropati gibi sekonder immün yetersizlik durumların varlığı
2. 18 yaşını geçmiş olması
3. Tanımlanmış immün yetmezlikler (Di George sendromu, Ataksi telenjektazi, Bruton hastalığı gibi)
4. Eşlik eden genetik sendromların varlığı (Down sendromu, Turner sendromu gibi)
5. 10 yaş üzerinde hala IgG değeri normal seviyelere ulaşmayan olgular

3.5. Çalışmaya alınan olgulara uygulanan prosedürler ve işlemler

Çalışma kriterlerine uygun tüm olgulara araştırmanın amacı ve gerekçesi sözlü olarak açıklanmıştır. Çalışmanın etik izni Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' ndan 07.06.2021 tarih ve 21-5.1T/12 numaralı karar ile alınmıştır. Hastaların kimlik bilgileri, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar incelemeleri "Olgu rapor formuna" na kaydedilmiştir

3.6. Çalışmaya dahil edilen olgularda laboratuvar işlemleri

Tam kan sayımı çalıştırılarak hemoglobin, lökosit sayısı, nötrofil ve lenfositlerin oranları ve absolüt sayıları hesaplanmıştır. Mutlak lenfosit sayısı $1500/\text{mm}^3$ den düşük ise lenfopeni olarak değerlendirilmiş, nötropeni ise nötrofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması olarak değerlendirilmiştir. Serum immünoglobülin ve alt grupları nefelometrik yöntem ile çalışılmış ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırılmıştır.

Total lenfosit sayısı ve lenfosit alt grupları oranları ve bu hücrelerin mutlak sayıları sağlıklı Türk çocuklarının yaşa göre normal değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Anti-rubella, anti-rubeola, anti-kabakulak, anti-Hbs antikor düzeyleri için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Seroloji ve Ege Pediatrik İmmünoloji Klinik Servis Laboratuvarları verileri alınmıştır.

Hastaların IgG düzeyleri 36 ay altında normale dönen olgular erken düzelen, 36 ay üstünde geç düzelen olarak değerlendirilmiştir.

3.7. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırma grubunun tanımlayıcı bulguları frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma hesaplanarak sunulmuştur. $p<0,05$ tüm testler için anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Araştırma grubunun sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı tabloda gösterilmiştir. Katılımcıların yaklaşık üçte biri kızdır. Katılımcıların %12,2'sinde anne babasında akrabalık, %6,2'sinde aile öyküsü vardır.

Tablo 5: Araştırma grubunun sosyodemografik özellikleri ve önemli klinik bulguları

		Tüm grup n=385	
		n	%
Cinsiyet	kız	125	32,5
	erkek	260	67,5
Akrabalık		47	12,2
Pozitif aile öyküsü		24	6,2
Başvuru semptomu	Tekrarlayan solunum yolu enf	252	65,5
	Tekrarlayan bronşiolit	70	18,2
	Tekrarlayan idrar yolu enf	32	8,3
	Tekrarlayan gastroenterit	18	4,7
	Ekzema	7	1,8
	Besin alerjisi	2	0,5
	Tekrarlayan abse	1	0,3
	Aseptomatik	3	0,8
Enfeksiyon tipi	ÜSYE	168	43,6
	Bronşiolit	118	30,6
	İdrar yolu enf	32	8,3
	Bronkopnömoni	22	5,7
	Akut otitis media	20	5,2
	İnvaziv enf	18	4,7
	Abse	3	0,8
Enfeksiyon sayısı (yıl)		4,7±1,9 (min-max 1-15, median 4)	
Okula giden kardeş sayısı		0,6±0,7, (0-4) Median 0	
Otoimmünite		8	2,1
Atopi		49	12,7
Adenotonsillektomi		22	5,7
Nötropeni		36	9,35

Araştırma grubunun tablo 5’de de gösterildiği gibi semptomu olmayan 3 kişidir. Yarısından fazlasında solunum yolu enfeksiyonları görülmüştür. En sık görülen enfeksiyon tipi %43,6 ile ÜSYE, %30,6 ile bronşiolit olmuştur. En az ise %0,8 ile abse olmuştur. Yıllık enfeksiyon sayısı $4,7 \pm 1,9$ görülürken enfeksiyon sayısı daha fazla olanlarda IVIG alma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hastaların okula giden kardeş sayıları incelendiğinde ortalama $0,6 \pm 0,7$ bulunmuş olup yine IVIG alma oranlarına göre karşılaştırıldığında okula giden kardeş sayısı fazla olan hastaların IVIG alma oranlarının da yüksek olduğu bulunmuştur.

Araştırma grubunun %2,1’inde otoimmünite gözlenmiş olup %12,7’sinde atopi mevcuttur. Hastaların izlem boyunca %5,7’sinde adenotonsillektomi uygulanmıştır. Adenotonsillektomi yaşı ortalama $56,1 \pm 19,6$ olduğu görülmüştür. Olguları %9,35’inde nötropeni mevcut olup, bu olguların tümünde yaşla beraber mutlak nötrofil sayıları normal değerlere ulaşmıştır.

Araştırma grubunun tanılarına göre ağırlık ve boy percentillerinin dağılımı tablo 6’da gösterilmiştir. Katılımcıların dörtte birinin ağırlığı 25-50 percentil arasında, %20,8’inin boyu 75-90 percentil arasındadır. <3 percentil kilo ve boy yüzdeleri sırasıyla %2,1 ve %1,6 dır.

Tablo 6: Araştırma grubunun ağırlık ve boy percentillerinin dağılımı

Tanı	Ağırlık		Boy	
	N	%	N	%
Persentil				
<3	8	2,1	6	1,6
3-10	26	6,8	20	5,2
10-25	59	15,3	31	8,1
25-50	99	25,7	68	17,7
50-75	80	20,8	81	21
75-90	27	7,0	80	20,8
>90	36	9,4	42	10,9

Tablo 7: IVIG alan olgularda IVIG başlama ve kesilme yaşı, IVIG tedavisinin doz ve intervali

		MEAN±SD	median
IVIG başlangıç yaşı		21,5 ±14,6	18
IVIG kesilme yaşı		46,1 ± 32,6	36
		%	
IVIG doz	0,4 gr/kg	84,2	
	0,5-0,8 gr/kg	15,8	
İnterval	4 hafta bir	18,4	
	6-8 haftada bir	22,6	
Tek doz IVIG		16,1	
Düzenli IVIG		24,2	
IVIG almaya devam eden		1,3	

Olguların IVIG başlangıç yaşları değerlendirildiğinde min-max: 4-48 ay aralığında, IVIG kesilme yaşı min-max:11-168 ay olduğu görülmüştür.

Araştırma grubunun IVIG tedavisi dışında aldığı ek tedaviler Tablo-8’de gösterilmiştir. Tamamlayıcı ilaç kullanımı olan %41,1 hastadır. Tamamlayıcı ilaç kullananların %36,4 ile OM-85-BV oluşturmaktadır.

Tablo 8: Araştırma grubunda IVIG dışı tedavi durumları

	Tüm grup N=385	
	n	%
Tamamlayıcı ilaç	158	41,1
-OM-85-BV	140	36,4
-Propolis, Ekinezya, pelargodium, Zn vb kombine ürün	18	4,7

Anti HBS %87,1, anti CMV %63,3, anti Hib %97,8 ve anti tetanoz %97,6 oranında pozitif saptanmıştır. Anti-kızamık, kızamıkçık ve kabakulak IgG yanıtları ise %81,5, %90,6 ve %90,5 oranındadır.

Tablo 9: Araştırma grubunun aşıya spesifik antikor yanıtlarının oranları

	Tüm grup N=385	
	n	%
Anti-HBs (+)	248/285	87,1
Anti-CMV IgG (+)	93/147	63,3
Anti-Hib (+)	134/137	97,8
Anti-tetanus	207/212	97,6
Anti-kızamık IgG (+)	22/27	81,5
Anti-kızamıkçık IgG (+)	29/32	90,6
Anti-kabakulak IgG (+)	19/21	90,5

Araştırma grubunun semptomların başlangıç yaşları, başvuru yaşları, izlem süreleri ve IgG düzelen olgularda düzelme yaşları tabloda sunulmuştur. Başvuru yaşı ortalama $22,1 \pm 12,5$, semptom yaşı ise ortalama $13,6 \pm 11,9$ aydır. Bu sürede izlem süresi $48,4 \pm 33,8$ ay olurken, düzelme yaşı $56,2 \pm 32,3$ ay olduğu görülmüştür. Kreş/okul yaşı $46,8 \pm 18,1$ bulunmuştur. IVIG alanların izlem süresi daha uzun olurken okula başlama yaşının da daha geç olduğu bulunmuştur. IVIG tedavisine ihtiyaç duyulmayan hastaların semptom ve başvuru yaşı daha geçtir.

Tablo 10: Araştırma grubunun semptomların başlangıç yaşları, başvuru yaşları, izlem süreleri ve IgG düzelen olgularda düzelme yaşları

	Tüm grup n=385	
	Mean±sd	Min-max
Semptom yaşı (ay)	$13,6 \pm 11,9$	1-48
Başvuru yaşı (ay)	$22,1 \pm 12,5$	4-49
Kreş/okul yaşı (ay)	n=141	
	$46,8 \pm 18,1$	6-96
İzlem süresi (ay)	$48,4 \pm 33,8$	12-192
Düzelme yaşı (ay)	$56,2 \pm 32,3$	12-72

Araştırma grubunun IVIG alma ve almama durumuna göre ilk başvuru anındaki laboratuvar parametreleri tabloda gösterildiği gibidir. İlk başvuru anında bakılan immunglobulin değerleri daha düşük olanlarda IVIG alma oranı daha yüksek bulunmuştur.



Tablo 11: Araştırma grubunun (tüm grup ve IVIG alan/almayan alt gruplarda) ilk başvuru döneminde laboratuvar verileri

	Tüm grup			IVIG alanlar			IVIG almayanlar			p
	Mean±sd	Min-max	Median	Mean±sd	Min-max	Median	Mean±sd	Min-max	Median	
BKH (/mm ³)	9782 ±3556	3280-29100	9170	9502±2996	3280-22000	9295	9976±3906	3970-29100	9040	0,208
ANS (/mm ³)	3777±2452	200-15300	3240	3602±2389	200-14400	3000	3912±2498	410-15300	3300	0,279
ALS(/mm ³)	4797±2126	276-15900	4500	4644±1997	276-11400	4500	4908±2214	1530-15900	4475	0,320
Hb (g/dl)	11,6±1,1	8,2-15	11,6	11,5±1,21	8,2-14,8	11,7	11,6±1,09	8,4-15	11,6	0,266
PLT(/mm ³)	357872±107001	130000-74000	349000	364095±118690	162000-774000	360000	353454±97918	130000-691000	347000	0,357
IgG (mg/dl)	445±110	134-627	456,5	408±109	162-608	413	470±103	134-609	497	0,000
IgM (mg/dl)	72±36	16-219	68	68±36	16-200	63,5	75±37	18-219	70	0,104
IgA (mg/dl)	34±29	6-246	25	31±27	6-223	25	37±31	6-246	26	0,054
CD3+T hc %	66±6,98	46-83	67	66±7,2	46-83	66	66,7±6,8	50-82	67	0,348
CD19+ B hc %	21±6,7	6-43	21,7	22±6,7	8-43	22	21,3±6,79	6-42	21	0,076
CD3+CD4+ %	40,7±7,65	16-60	41	41,3±7,97	17-60	42	40,3±7,38	16-59	41	0,232
CD3+CD8+ %	21,9±5,7	10-40	21	21,2±5,38	10-39	20	22,4±6,01	11-40	22	0,050
CD3-CD16/56+ %	7,6±4,04	1-22	6,7	7,49±3,71	1-22	6,3	7,7±4,32	1,35-21	6,93	0,649
CD3+HLA-DR+ %	5,27±3,16	0,94-20	4,6	4,74±2,81	0,96-12	4	5,71±3,37	0,94-20	5	0,013

Lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesinde tüm grupta ortalama değer CD3 yüzdesi $66\pm6,98$, CD19 yüzdesi $21\pm6,7$, CD4 yüzdesi $40,7\pm7,65$, CD8 yüzdesi $21,9\pm5,7$, NK yüzdesi $7,6\pm4,04$, CD3HLADR yüzdesi $5,27\pm3,16$ oranında bulunmuştur. IVIG almayanlarda CD3, CD8, NK, CDHLADR yüzdeleri daha yüksek bulunurken CD19, CD4 daha düşük bulunmuştur.

Araştırma grubunun kan ve immünolojik parametrelerinin ortalamaları tablo 8’de gösterilmiştir. Hb izlem süresinde giderek artan bir ortalama sahipken, BKH’nın ortalaması izlem boyunca düşmüştür. Ig G, Ig M, Ig A ortalamaları da son düzelme tarihinde ilk başvuruya göre artmıştır.

Tablo 12: Araştırma grubunun kan ve immünolojik parametrelerinin ilk başvuru, izlemde görülen ara değer, son düzelme değerlerinin ortalamaları

	İlk başvuru	İzlemde görülen ara değer	Son düzelme değeri
Hb (g/dl)	$11,6\pm1,1$	$12,4\pm8,1$	$14,1\pm14,4$
PLT(/mm ³)	357872 ± 107001	350278 ± 110402	341227 ± 93594
BKH (/mm ³)	9782 ± 3556	9698 ± 10529	8919 ± 3622
ALS(/mm ³)	4797 ± 2126	4309 ± 1497	4404 ± 2248
ANS (/mm ³)	3777 ± 2452	3408 ± 2161	3555 ± 3424
IgG (mg/dl)	445 ± 110	572 ± 149	757 ± 124
IgM (mg/dl)	72 ± 36	81 ± 47	87 ± 40
IgA (mg/dl)	34 ± 29	42 ± 32	63 ± 37

Tablo 13’de gösterildiği gibi düzelme yaşı ile ilk başvuru anındaki önemli laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi incelenmiş olup BKH, IgM, IgE, Spesifik IgE, CD3, CD4, CD19, NK, CD3HLADR, CD1927, CD1927MDCSR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı ile düzelme yaşı arasında ters korelasyon saptanmıştır. Mutlak nötrofil sayısı, hemoglobin, immunglobulin G, immunglobulin A ve CD8 yüzdesi ile düzelme yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 13: Araştırma grubunun düzelme yaşı ile ilk başvuru anındaki önemli laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi

Düzelme yaşı	Correlation Coefficient	p
BKH	-0,066	0,208
ALS	-0,201**	0,001
ANS	0,171**	0,003
Hb	0,257**	0,000
PLT	-0,158**	0,003
IgG	0,227**	<0,001
IgM	-0,024	0,643
IgA	0,325**	<0,001
IgE	-0,208	0,456
SpcIgE	0,145	0,249
CD3	0,095	0,088
CD4	-0,108	0,054
CD8	0,183**	0,001
CD19	-0,156**	0,005
NK	0,118	0,082
CD3HLA α	0,052	0,408
CD1927	-0,019	0,915
CD1927MDCSR	0,219	0,415

** correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed) (korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır)

Araştırma grubunun tanı anındaki yaşlarına göre immunglobulin düzeyleri Tablo 14’te gösterilmiştir. Olguların genellikle 13-24 ay aralığında başvuru oranının daha yüksek olduğu görülmüş ve başvuru anındaki IgG değeri 456 ± 85 mg/dl olarak hesaplanmıştır. 6-8 ay arasında ve 36 ayın üstünde başvuru oranının daha az olduğu saptanmıştır. Tüm yaş gruplarında IVIG alan hastaların başvurusu anında ki IgG değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Hastaların başvuru anındaki IgM ve IgA değerleri düşük normal ve yüksek olarak gruplandırılmıştır. Hastalardan 115 (%29,9) ‘inin tanı anında İmmunglobulin M değerinin düşük olduğu, 169 (%43,9) hastanında İmmunglobulin A değerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ancak hastaların çoğunluğunun başvuru esnasında IgA ve IgM değerlerinin normal olduğu görülmüştür. Katılımcıların başvuru esnasında IgA ve IgM değerleri düşük olsa da bu durum IVIG alma oranlarını etkilememiş olup çoğu IVIG almamıştır.

Tablo 14: Araştırma grubunun tanı anında yaşa göre IgG düzeyleri ile IgM ve IgA değerleri

			Tüm		
		N	MEAN±SD	Median	MİN-MAX
IgG	6-8 ay	45	325 ± 115	311	134- 605
	9-12 ay	73	381 ± 108	379	179- 570
	13-24 ay	136	456 ± 85	455	164- 608
	25-36 ay	68	497 ± 78	497	265- 609
	>36 ay	62	524 ± 67	542	341- 608
		n	%		
IgM	düşük	115	29,9		
	normal	246	63,9		
	yüksek	24	6,2		
IgA	düşük	169	43,9		
	normal	208	54		
	yüksek	8	2,1		

Tablo 15: Araştırmaya katılanların son tanıların oranları

	N	%
SÇGH	361	93,8
UNDEFİNE HİPOGAMAGLOBUNEMİ	11	2,9
PARSİYEL İGA EKSİKLİĞİ	5	1,3
SELEKTİF İGM EKSİKLİĞİ	6	1,6
SÇGH ÖN TANISI İLE İZLEMİ DEVAM EDEN	2	0,5
TOTAL	385	100

Araştırmaya toplamda 385 hasta alınmış olsa da bir kısmı takip esnasında farklı immün yetmezlik tanıları almıştır. Olguların 361 (%93,8) 'i SÇGH tanısı almış olsada 11 (%2,9) hasta undefined hipogammaglobunemi, 6 (%1,6) hasta selektif IgM eksikliği, 5 (%1,3) hasta parsiyel IgA eksikliği tanısı almıştır. 2 (%0,5) hasta halen daha SÇGH ön tanısı ile izlemine devam edilmektedir.

Tablo 16: Araştırmaya katılanların SÇGH dışında takipteki ek tanılarının dağılımı

	N	%
Reaktif hava yolu hastalığı	31	8,1
Ailesel Akdeniz ateşi	8	2,1
Bronşiolitis obliterans	2	0,5
İnek sütü protein alerjisi	7	1,8
Büyüme hormonu eksikliği	1	0,3
Çoklu besin alerjisi	2	0,5
Puberte prekoks	1	0,3
Atipik hemolitik üremik sendrom	1	0,3
TOTAL	53	13,8

Araştırma grubunun takibi esnasında SÇGH ile birlikte farklı ek tanı alanlarda olmuştur. Hastaların toplamda 53'ü (%13,8) farklı ek tanılara sahip iken bunların çoğunluğunu 31 (%8,1) hasta ile reaktif hava yolu hastalığı ve 8 (%2,1) hasta ile FMF oluşturmaktadır. Geri kalanları ise 7 (%1,8) inek sütü protein alerjisi, 2 (%0,5) bronşiolitis obliterans, 2 (%0,5) çoklu besin alerjisi, 1 (%0,3) büyüme hormonu eksikliği, 1 (%0,3) puberte prekoks, 1 (%0,3) atipik HÜS oluşturmaktadır.

5. TARTIŞMA

Süt çocuğu geçici hipogammaglobunemisi ilk kez 1956 yılında tanımlamalara girmiştir (38). Çocukluk çağındaki geçici hipogammaglobulinemi, yaşıamın ilk yıllarında ortaya çıkan aşılara ve normal lenfosit B alt popölasyonlarına yanıt veren bir veya daha fazla immünoglobölün sınıfında azalma olarak ifade edilebilir. Tanı konma yaşı, immünoglobölün seviyeleri normale döndüğünde, genellikle 2 ila 4 yaşı aralığında olur. Kliniğe yansıması değişiklikler gösterebilir. Takipte asemptomatik de seyredebilir ya da tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, atopi öyküsü veya otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Bu durumu kombine immun yetmezlikten farklı kılan herhangi bir immünolojik özellik yoktur. Düzelleme yaşı ile diğer immun yetmezlik tanılarından ayrılabilir (40).

Çalışmamızda SÇGH ön tanısı konulan 385 hastanın dosya verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Demografik verileri, aldığı tedaviler ve tedavi süreleri, tedavi alan ve almayanların laboratuvar sonuçları değerlendirildi ve diğer çalışmalar ile karşılaştırıldı.

Literatürde demografik özellikler açısından Kocacık Uygun ve ark.'nın (38) yaptığı çalışmada retrospektif 87 hastanın dosyası klinik ve laboratuvar açıdan incelenmiş olguların yaklaşık %60 ı erkek, %40'ı kızların oluşturduğu, Karaman ve ark.'nın (37) yaptığı çalışmada %70,5'i erkeklerden, %29,5'u kızlardan oluştuğu, Kara Eroğlu'nun (39) yaptığı çalışmada yine %60'ı erkekler %40'ı kızlar oluşturmuştur. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla korele şekilde %67,5 oran ile erkek olguların sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur.

Tanı yaşı açısından yapılan çalışmalarda Çipe ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 2,1 yıl olarak bulunurken, Kocacık Uygun ve ark.'nın (38) çalışmasında ortalama tanı yaşı 9,7 ay bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada polikliniğimize başvuran hastaların ortalama tanı yaşı 22,1 ay olarak saptanmış olup semptom yaşı 13,6 ay olarak saptanmıştır. Kara Eroğlu'nun çalışmasında (39) buna yönelik semptom yaşı 1 ile 13 ay arasında değişkenlik gösterip ortalama 6,8 ay olarak görölmüştür.

Çalışmamızda izlem süresine yönelik ortalama 48,4 ay olarak hesaplanmış olup literatürde bu süreler değişkenlik göstermiştir. Kara Eroğlu'nun çalışmasında (39) 5 ile 74 ay arasında değişkenlik göstermiş olup ortalama 23 ay olarak görölmüştür. Kılıç ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada hastalar 5 ile 60 ay arasında izlenmiş olup ortalama 25 ay izlem süresine sahip olduğu görölmüştür.

Hastaların kan akrabalığı ile SÇGH ilişkisi literatürde incelendiğinde Kocacık Uygun ve ark.'nın (38) çalışmasında akrabalık oranı %18 olarak bulunurken Kara Eroğlu'nun

(39)çalışmasında %25 olarak görülmüştür. Kılıç ve ark'nın (41) çalışmasında da yine akrabalık oranı %25 bulunmuştur. Çalışmamızda ise akrabalık oranı %12,2 olarak bulunmuş olup %6,2'sinde pozitif aile öyküsü olduğu görülmüştür. Kütükçüler ve ark'nın (42)yaptığı çalışmada ise akrabalık oranı %8 bulunmuştur.

Başvurusunda sık görülen enfeksiyonlar arasında Keleş ve ark'nın (43) çalışmasında ilk sırayı %52 oranında astım-bronşiolit, %50 oranında alt solunum yolu enfeksiyonu, %42 oranında üst solunum yolu enfeksiyonu görülürken Karaca ve ark'nın (44) çalışmasında yine ilk sırada %70,3 oranında üst solunum yolu enfeksiyonları görülmüştür. Karaman ve ark'ın (37) çalışmasında olguların %40,9'u üst solunum yolu enfeksiyonu, %36,3'ü tekrarlayan bronşiolit atakları, %8,8'i pnömoni, daha az olmakla beraber %5,2'si yineleyen otit, %3,1'i atopik dermatit ve %5,7'si diğer enfeksiyonlara bağlı başvurmuştu. Kılıç ve ark'nın (41) çalışmasında ise yine en başta %70 oranında üst solunum yolu enfeksiyonu görülürken, %27 oranında astım ve alt solunum yolu enfeksiyonu, %22 oranında akut otitis media bunu takip etmiştir. Bizim çalışmamızda diğer yayınlarla uygun olacak şekilde ilk sırada %43,6 oranında üst solunum yolu enfeksiyonu görülmüş ve oranları azalarak bronşiolit, idrar yolu enfeksiyonu, bronkopnömoni, akut otitis media sık görülen enfeksiyonlar arasında yerini almıştır. Yıllık enfeksiyon sayısı $4,7 \pm 1,9$ görülürken enfeksiyon sayısı daha fazla olanlarda IVIG alma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur

SÇGH çoğu hastada tedavisiz düzelirken semptomatik bazı olgularda IVIG tedavisi gerektirebilir. Kılıç ve ark'nın (41) yaptığı çalışmada toplam 40 hastadan sadece ikisinde bir yıllık süre ile immunglobulin tedavisi alması gerekmişken Karaman ve ark'nın (37) çalışmasında %9,8 oranında IVIG alan hasta saptanmıştır. Kocacık Uygun ve ark'nın (38)çalışmasında hastalara IVIG başlanma oranı %45 olarak bulunmuş bunların tedavi başlangıç ayı medyan 7,4 (2,1-37,13) ay olarak hesaplanmış. Takipte 32 hastanın intravenöz immunglobulin tedavisi sonlandırılmış tedavi zamanı medyan $5,8 \pm 4,7$ ay şeklinde görülmüştür. Tüm katılımcılar arasında IVIG başlangıç yaşı 21,5 ay görülmüş olup kesilme yaşı 46,1 aydır. Halen IVIG almaya devam eden 5 kişi bulunmuştur. Bu da çoğu SÇGH hastasının tedavisiz düzeldiğini desteklemektedir. Tamamlayıcı ilaç kullanımı olan %41,1 hasta bulunmuştur. Tamamlayıcı ilaç kullananların %36,4 ile OM-85-BV oluşturmaktadır. Diğer çalışmalarda ise Karaman ve ark'larında (37) %13, Karaca ve ark'larında (44) ise %5,9, Kara Eroğlu'nun (39) izlemlerinde yalnızca 2 hasta antibiyotik alması gerekirken 1 hasta 6 ay boyunca aylık IVIG tedavisi alması gerekmiştir.

Hastaların düzelme yaşları ise çeşitli çalışmalarda değişkenlik göstermiş olup Kılıç ve ark'nın (41) yaptığı çalışmada 40 hasta görülmüş 33'ünde 36 aydan önce düzelme olduğu

görülmüştür. Kalan hastaların 7'sinde ise 40-57 aylıkken halen immunglobulin düşüklüğü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da hastalar 0-18 yaş aralığında incelendiği için düzelme yaşı olarak ortalama $56,2 \pm 32,3$ ay saptanmıştır. Kara Eroğlu'nun (39) çalışmasında IgG düşük saptanmış olan 20 hastadan 14'ünün izleminde IgG değerleri 5 ile 73 ay arasında ($21,7 \pm 22,9$ ayda), IgA düşüklüğü olan 16 hastanın beşinin IgA değeri 5 ile 68 ay arasında (ortalama $27,2 \pm 27,8$ ayda), IgM düşüklüğü olan 14 hastadan üçünde IgM değeri ise 5 ile 21 ay arasında (12 ± 8 ayda) normale dönmüştür. Karaman ve ark'nın (37) ise bu süre $20,3 \pm 13$ ay saptandı. Kocacık Uygun ve ark'nın (38) çalışmasında düzelme yaşı $16,8 \pm 10,33$ (min:5,03- max:59,27) ay olarak görüldü. Kütükçüler ve ark'nın (42) çalışmasında düzelme ayları sırası ile IgG, IgA ve IgM $62,5 \pm 21,8$, $72,0 \pm 11,2$, $55,2 \pm 7,8$ ayda normal seviyelere ulaşmıştır.

SÇGH retrospektif konulan bir tanı olduğu için izlemde bazı hastaların çeşitli tanıları aldığı olmuştur. Olguların 361 (%93,8) 'i SÇGH tanısı almış olsada 11 (%2,9) hasta undefined hipogammaglobunemi, 6 (%1,6) hasta selektif IgM eksikliği, 5 (%1,3) hasta parsiyel IgA eksikliği tanısı almıştır. 2 (%0,5) hasta halen daha SÇGH ön tanısı ile izlemine devam edilmektedir. Kocacık Uygun ve ark'nın (38) çalışmasında hastaların %56'sı sağlıklı çocuk olarak, %9 SÇGH olarak tanı almış, %3 disgammaglobulinemi olarak izleme devam edilmiştir. Karaca ve ark'nın (44) çalışmasında takipte 91/101 (%90,1) çocuk $29,2 \pm 15,2$ ayın sonunda normal IgG seviyeleri üreterek sağlıklı çocuk grubuna dahil edilmiştir. Kütükçüler ve ark'nın (42) çalışmasında 19 hasta izlemde SÇGH dışında 3'ü kısmi IgA eksikliği, iki seçici IgM eksikliği, yedi IgA alt sınıf eksikliği, iki ortak değişken immün yetmezlik tanısı almıştır. 5 (%13,5) hastaya teşhis konulamamış ikisinde T hücre defekti olabileceği düşünülmüş geriye kalan üçünde IgG ve IgA seviyeleri düşük ancak antikor yanıtının yeterli olduğu görülmüştür.

Hastaların ailelerinde primer immün yetmezlik açısından incelendiğinde çalışmamızda 24 hastada (%6,2) aile öyküsü bulunmuştur. Literatüre bakıldığında Kara Eroğlu'nun (39) çalışmasında olgularda ailelelerin hiçbirinde primer immün yetmezlik öyküsü saptanmamış olup yalnızca %15'inde 1.derece yakınlarında sık enfeksiyon öyküsü ve %15 inde ailede nedeni bilinmeyen bebek ölümü bulunmaktadır. Karaman ve ark'nın (37) çalışmasında 5 yıllık veriler değerlendirilmiş yalnızca 2 hastada aile de immün yetmezlik öyküsüne rastlanmıştır. Keleş ve ark'nın çalışmasında hastalar atopi yönünden de incelenmiş ve SÇGH grubunda atopi prevalansı yaşla ilişkili bulunmuş ve 44 aydan sonra belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca tüm hastalarda ise astım prevalansı, ailede atopi öyküsü yaş ile bağımsız ve pozitif ilişkiliyken tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarla negatif olarak ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise atopi öyküsü 49 (%12,7) hastada mevcut olup egzema, inek sütü protein alerjisi, alerjik rinit gibi alt grupları içermektedir.

Hastaların SÇGH tanısı alması sonrasında dönem dönem tamamlayıcı ilaç kullanımı da mevcuttur. Çalışmalar geriye dönük tarandığında Kara Eroğlu'nun (39) çalışmasında Çocuk alerji polikliniğinde takip edilerek çalışmaya alınan 8 hastanın 6'sında (%75) inhale steroid kullanımı mevcut olup 2'sinde (%25) hem inhale steroid hemde lökotrien reseptör antagonisti kullanımı mevcuttur. Çalışmamızda ise toplam 158 (%41,1) hasta da tamamlayıcı ilaç kullanımı mevcut olup tamamlayıcı ilaç kullananların %36,4 ile OM-85-BV oluşturmaktadır. IVIG alanlarda antibiyotik profilaksisi alan daha az iken tamamlayıcı ilaç kullanımı daha fazla olduğu görülmüştür.

Olguların laboratuvar değerleri incelendiğinde immunglobulin değerlerinin incelemesinde Karaman ve ark'nın (37) çalışmasında başvuruda Ig düzeyleri sırasıyla IgA:29,8±23,3 mg/ dL IgG: 420,2±110,6 mg/dL, IgM: 71±3,1 mg/dL saptandı. Kocacık Uygun ve ark'nın (38) çalışmasında IgA 23,64 (±32,5) (min-max: 5,6-235), IgG ortalaması 293,54 (±89) (min-max: 127-520) mg/dL, IgM 56,59 (±23,30) (min-max: 14,5-113) saptanmıştır. Çipe ve ark'nın (18) çalışmasında IgG 559±103,58, IgA 52±31,51, IgM 82±34,13 görülmüştür. Karaca ve ark'nın (44) çalışmasında başlangıç IgA, IgG ve IgM seviyeleri sırayla 446,7±121,5, 67,5±32,8 ve 25,6±16,8 mg/dl bulunmuştur. Bizim çalışmamızda başlangıç seviyesi IgG, IgA ve IgM seviyeleri sırası ile incelendiğinde 445±110, 72±36, 34±29 bulunmuştur.

Lenfosit alt gruplarının incelemesi bizim çalışmamızda tüm grupta ortalama değer CD3 yüzdesi 66±6,98, CD19 yüzdesi 21±6,7, CD4 yüzdesi 40,7±7,65, CD8 yüzdesi 21,9±5,7, NK yüzdesi 7,6±4,04, CD3HLADR yüzdesi 5,27±3,16 oranında bulunmuştur. IVIG almayanlarda CD3, CD8, NK, CDHLADR yüzdeleri daha yüksek bulunurken CD19, CD4 daha düşük bulunmuştur. Diğer çalışmalar incelendiğinde Kocacık Uygun ve ark'nın (38) çalışmasında CD3 ortalaması 60,89 (±8,59) (min-max: 39-77), CD4 ortalaması 41,83 (±7,12) (min-max: 24-57), CD19 ortalaması 26,74 (±8,63) (min-max: 8-46), CD16-56 ortalaması 5,06 (±4) (min-max: 1-29), CD8 ortalaması 18,03 (±5,42) (min-max: 7-31), saptanmıştır. Karaman ve ark'nın (37) çalışmasında tüm lenfosit alt grup dağılımları tüm olgularda normal saptanmıştır. Kara Eroğlu'nun (39) çalışmasında 20 hastadan 11'inde lenfosit alt grupları çalışılmış ve bu hastaların tümünde CD4 sayıları normal saptanmış fakat 2 hastanın CD4 oranı normal olmasına rağmen total sayıları yaşa göre düşük saptanmıştır. Yine bir hastanın CD19 sayısı yaşa göre ortalama değerinin altında ama oran olarak normal aralıkta saptanmıştır. İki hastada ise in vitro lenfosit proliferasyon yanıtları değerlendirilmiş ve normal aralıkta bulunmuştur. Kütükçüler ve ark'nın (42) çalışmasında tüm lenfosit alt küme yüzdeleri ve mutlak sayıları, aynı yaştaki sağlıklı çocuklarla kıyaslanarak normal saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda ise CD1927, 36 (%9,4) hastada incelenmiş olup IVIG alanlarda ortalama 32,9 (min:2-max:99), IVIG almayanlarda ortalama 28,8 (min:1,4-max:99) bulunmuştur. CD1927MDCSR 16 hastada incelenmiş IVIG alanlarda ortalama 14,8 (min:1,73-max:23) bulunmuş IVIG almayanlarda 38,1 (min:1,7-max:99) bulunmuştur. Karaca ve ark'nın (44) çalışmasında yaşa bağlı normal IgM ve IgA seviyelerine ulaşması zaman alan çocukların başvuru sırasında daha yüksek CD3+CD8+ T hücreleri olduğu bulunmuştur. İmmünoglobulin anormallikleri sırasında, ortalama lenfosit alt küme yüzdeleri ve mutlak sayımlar normal görülmüş. CD19+CD27+ bellek B hücrelerinin ortalama yüzdesi $3,4 \pm 1$ olarak bulunmuştur. Kütükçüler ve ark'nın (42) çalışmasında ise sadece 2 hastaya B hücre farklılaşma testi uygulanmış ve bunlarda IgA ve IgM değerleri normalken akış sitometrik analizinde, proB ve preB hücre seviyelerinde kusur olmadığını görülmüştür. CD40 kaynaklı B hücre yanıtları normal saptanırken CD19+CD27+ bellek B hücreleri azalmış olduğu görülmüştür.

Süt çocuğu geçici hipogammaglobunemisi olan hastaların geriye dönük aşı yanıtları birçok çalışmada incelenmiştir. Karaca ve ark'nın (44) çalışmasında olguların çoğunda tetanoz (%87) ve Haemophilus influenzae tip B (%85,7) aşılara karşı koruyucu antikor yanıtı mevcut olduğu bulunmuştur. Düşük anti-tetanoz cevabı olan hastalarda, muhtemelen tekrarlayan viral enfeksiyonlar nedeni ile doğal bağışıklık sistemin bir ögesi olan natural killer hücre yüzdeleri yüksek bulunmuştur. Kütükçüler ve ark'nın (42) çalışmasında olguların dördünde (%22,2) aşılara karşı spesifik antikor cevabı ilk başvuru anında yeterli olmadığı görülmüş ve takipte düzelmiştir. Karaman ve ark'nın (37) çalışmasında ise aşı yanıtlarında anti Hib %86,4 (51/59), anti HBs %91,6 (141/154) ve anti tetanoz %75,9 (60/79) pozitif olduğu görülmüştür. Mammedova ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmada yine anti-tetanoz, anti-Hib ve anti-HBs aşı cevapları değerlendirilmiş ve sırasıyla hastaların %73,3, %91,7 ve %89,2'sinde pozitif olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise aşı yanıtları taranan hastaların Anti HBS %87,1, anti CMV %63,3, anti Hib %97,8 ve anti tetanoz %97,6 oranında pozitif saptanmıştır. Anti kızamık, kızamıkçık ve kabakulak ise %81,5 ile %90,6 oranları arasında değişmektedir. Katılımcılara bakıldığında IVIG alanların almayanlara göre aşı yanıtları oranları karşılaştırıldığında Anti-Hbs, Anti-Hib, Anti-tetanus aşı yanıtları oranı daha yüksek bulunmuştur. Kara Eroğlu'nun (39) çalışmasında olguların %90'ının anti-HBs düzeyi 50 IU/ml'nin üstünde saptanırken, 50 IU/ml'nin altında 2 hasta bulunmuş ancak tüm hastaların aşı yanıtları yeterlidir. Beş hastada da pnömokok yanıtı değerlendirilmiş ve yeterli bulunmuştur.

Hastaların hemogram sonuçları diğer çalışmalarda genelde ilk başvuru anındaki değerleri genelde öncelikli olarak incelenmiştir ancak yaptığımız çalışmada hastaların üç

başvurusunda alınan kan örneklerinin sonuçları bildirilmiştir. İlk başvuru esnasında bakılan hemogram parametrelerine göre hemoglobin değerleri ($11,6\pm1,1$), beyaz kan hücresi (9782 ± 3556), mutlak lenfosit sayısı (4797 ± 2126), mutlak nötrofil sayıları (3777 ± 2452), trombosit sayıları ise (357872 ± 107001) bulunmuştur. Kocacık Uygun ve ark'nın (38) çalışmasında lökosit, absolut nötrofil değerleri, IgG, CD4 (%) ve CD3 (%) sonuçları tedavi alan gruba göre anlamlı yüksek saptanmış, hastaların hemoglobin, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, mutlak lenfosit sayısı, IgM, IgA, IgE, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16-56 mutlak değerleri, CD8 (%), CD16-56 (%) değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Karaca ve ark'nın (44) çalışmasında beyaz kan hücresi sayısı $9915\pm2752/\text{mm}^3$, mutlak lenfosit sayısı $5016\pm1830/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Çipe ve ark'nın (18) yaptığı çalışmada toplam nötrofil sayısı $3986\pm2232/\text{mm}^3$ bulunurken, toplam lenfosit sayısı $3494\pm1335/\text{mm}^3$ bulunmuştur. Sağlam ve ark'nın (20) çalışmasında lenfosit sayıları yaş gruplarına göre değerlendirilmiş ve 6 ay-1 yaş arası $5500/\text{mm}^3$, 1-2 yaş arası $4900/\text{mm}^3$, 2-4 yaş arası $4700/\text{mm}^3$ saptanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Araştırma grubunun yaklaşık üçte biri kızdır. Katılımcıların %12,2'sinde anne babasında akrabalık, %6,2'sinde aile öyküsü vardır.
2. Araştırma grubunun yarısından fazlasında solunum yolu enfeksiyonları görülmüş, 18,2'sinde tekrarlayan bronşiolit gözlenmiştir. En sık görülen enfeksiyon tipi %43,6 ile ÜSYE, %30,6 ile bronşiolit olmuştur. En az ise %0,8 ile abse olmuştur. Yıllık enfeksiyon sayısı $4,7 \pm 1,9$ görülürken enfeksiyon sayısı daha fazla olanlarda IVIG alma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hastaların okula giden kardeş sayıları incelendiğinde ortalama $0,6 \pm 0,7$ bulunmuş olup yine IVIG alma oranlarına göre karşılaştırıldığında okula giden kardeş sayısı fazla olan hastaların IVIG alma oranlarının da yüksek olduğu bulunmuştur.
3. Araştırma grubunun %2,1'inde otoimmünite gözlenmiş olup %12,7'sinde atopi mevcuttur. Atopi tipleri daha sonraki tablolarda daha ayrıntılı anlatılacaktır. Hastaların izlem boyunca %5,7'sinde adenotonsillektomi gözlenmiş olup %9,35'inde nötropeni mevcuttur. Adenotonsillektomi yaşı ortalama $56,1 \pm 19,6$ olduğu görülmüştür.
4. Araştırma grubunun dörtte birinin ağırlığı 25-50 percentil arasında, %20,8'inin boyu 75-90 percentil arasındadır. <3 percentil kilo ve boy yüzdeleri sırasıyla %2,1 ve %1,6 dır.
5. Anti HBS %87,1, anti CMV %63,3, anti Hib %97,8 ve anti tetanoz %97,6 oranında pozitif saptanmıştır. Anti-kızamık, kızamıkçık ve kabakulak IgG yanıtları ise %81,5, %90,6 ve %90,5 oranındadır.
6. Hastaların başvuru yaşı ortalama $22,1 \pm 12,5$, semptom yaşı ise ortalama $13,6 \pm 11,9$ aydır. Bu sürede izlem süresi $48,4 \pm 33,8$ ay olurken, düzelme yaşı $56,2 \pm 32,3$ ay olduğu görülmüştür. Kreş/okul yaşı $46,8 \pm 18,1$ bulunmuştur.
7. Araştırma grubunun düzelme yaşı ile ilk başvuru anındaki önemli laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi incelenmiş olup BKH, IgM, IgE, Spesifik IgE, CD3, CD4, CD19, NK, CD3HLADR, CD1927, CD1927MDCSR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı ile düzelme yaşı arasında ters korelasyon saptanmıştır. Mutlak nötrofil sayısı, hemoglobin, immunglobulin G, immunglobulin A ve CD8 yüzdesi ile düzelme yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
8. Olguların genellikle 13-24 ay aralığında başvuru oranının daha yüksek olduğu görülmüş ve başvuru anındaki IgG değeri 456 ± 85 mg/dl olarak hesaplanmıştır. 6-8 ay arasında ve 36 ayın üstünde başvuru oranının daha az olduğu saptanmıştır. Tüm yaş gruplarında

IVIG alan hastaların başvurusu anında ki IgG değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Hastaların başvuru anındaki IgM ve IgA değerleri düşük normal ve yüksek olarak gruplandırılmıştır. Hastalardan 115 (%29,9) 'inin tanı anında İmmunglobulin M değerinin düşük olduğu, 169 (%43,9) hastasında İmmunglobulin A değerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ancak hastaların çoğunluğunun başvuru esnasında IgA ve IgM değerlerinin normal olduğu görülmüştür. Katılımcıların başvuru esnasında IgA ve IgM değerleri düşük olsa da bu durum IVIG alma oranlarını etkilememiş olup çoğu IVIG almamıştır.

9. Olguların 361 (%93,8) 'i SÇGH tanısı almış olsada 11 (%2,9) hasta undefined hipogammaglobunemi, 6 (%1,6) hasta selektif IgM eksikliği, 5 (%1,3) hasta parsiyel IgA eksikliği tanısı almıştır. 2 (%0,5) hasta halen daha SÇGH ön tanısı ile izlemine devam edilmektedir.
10. Hastaların toplamda 53'ü (%13,8) farklı ek tanılara sahip iken bunların çoğunluğunu 31 (%8,1) hasta ile reaktif hava yolu hastalığı ve 8 (%2,1) hasta ile FMF oluşturmaktadır. Geri kalanları ise 7 (%1,8) inek sütü protein alerjisi, 2 (%0,5) bronşiolitis obliterans, 2 (%0,5) çoklu besin alerjisi, 1 (%0,3) büyüme hormonu eksikliği, 1 (%0,3) puberte prekoks, 1 (%0,3) atipik HÜS oluşturmaktadır.
11. Araştırma grubunun atopi açısından incelendiğinde semptom yaşı ve başvuru yaşı arasında ilişki saptanmadı. Tanı anında bakılan IgG ve IgM değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. IgA istatistiksel anlamlı (daha yüksek) saptandı ($p=0.029$). Atopi varlığı ile düzelme yaşı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.197$). Alerji tipi ile düzelme yaşı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.000$). Hışiltı ile başvuran hastaların düzelme yaşı: 53.7 ± 29.1 ay görülmüş, ekzema/ inek sütü/çoklu besin alerjisi ile başvuran hastaların düzelme 31.2 ± 16.2 ay olarak daha düşük saptanmıştır.
12. Nötropenisi olan hastaların semptom yaşlarının daha erken olduğu bulunmuş ($p=0.000$), tanıda IgG, IgM, IgA daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.001$, $p=0.015$, $p=0.005$). Nötropeni ile düzelme yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.000$). Nötropeni olanlarda düzelme yaşı: 39.1 ± 19.8 ay (14-104), nötropeni olmayanlarda düzelme yaşı: 58.1 ± 32.9 ay (12-180) bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Mammedova L, Azarsiz E, Karaca NE, Aksu G, Kütükçüler N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency. *Pediatric Reports* 2013;5: e14
2. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Vol. 357, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2001. p. 1777–89.
3. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai – *Temel İmmünoloji*, 2015.
4. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Feb 1;125(2):S297–305.
5. Gitlin D, Janeway CA: Agammaglobulinemia: Congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1:318,1956.
6. McGeady SJ. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr*. 1987 Jan 1;110(1):47–50.
7. Cano F, Mayo DR, Ballow M. Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1990 Feb 1;85(2):510–3.
8. Soothill, J. F. (1968). Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypogammaglobulinemia: A possible manifestation of heterozigosity. *Lancet*, 1 (7550), 1001-1003.
9. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood - Clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract*. 2004 Oct 21;5.
10. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1003:3-14.
11. Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, Bordron A, Brooks WH, Cesbron JY, et al. The Innate Part of the Adaptive Immune System. Vol. 58, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2020. p. 151–4.
12. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. Vol. 35, *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc; 2019.
13. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. Vol. 22, *Transplant International*. 2009. p. 1041–50.
14. Sun L, Wang X, Saredy J, Yuan Z, Yang X, Wang H. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. Vol. 37, *Redox Biology*. Elsevier B.V.; 2020.

15. Song J, Deng T. The Adipocyte and Adaptive Immunity. Available from: www.frontiersin.org
16. Seifert M, Küppers R. Human memory B cells. *Leukemia* [Internet]. 2016; 30:2283–92.
17. Wang JC, Hammer JA. The role of actin and myosin in antigen extraction by B lymphocytes. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Jun; 102:90-104.
18. Çipe F, Doğu F. Yandal Uzmanlık Tezi. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, parsiyel IgA eksikliği, selektif IgM eksikliği tanısı alan hastalarda B hücre alt grupları. 2011
19. Jelinek DF. Regulation of B lymphocyte differentiation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2000 Apr 1;84(4):375–86.
20. İlhami Sağlam. Uzmanlık tezi. Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi tanılı hastalarımızın periferik kan lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi. 2007.
21. Wik JA, Skålhegg BS. T Cell Metabolism in Infection. Vol. 13, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2022.
22. Wood EJ. Cellular and molecular immunology (5th ed.): Abbas A. K., and Lichtman, A. H. *Biochemistry and Molecular Biology Education.* 2004 Jan;32(1):65–6.
23. Bryant PW, Lennon-Duménil AM, Fiebiger E, Lagaudrière-Gesbert C, Ploegh HL. Proteolysis and antigen presentation by MHC class II molecules. *Adv Immunol.* 2002 Jan 1; 80:71–114.
24. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2000 Jul 1;85(1):9–21.
25. de Vries E, de Groot R, de Bruin-Versteeg S, Comans-Bitter WM, van Dongen JJ. Analysing the developing lymphocyte system of neonates and infants. *Eur J Pediatr.* 1999 Aug;158(8):611-7.
26. Liu CC, Perussia B, Young JDE. The emerging role of IL-15 in NK-cell development. *Immunol Today.* 2000 Mar 1;21(3):113–6.
27. Ciccone E, Moretta A, Moretta L. Specific functions of human NK cells. *Immunol Lett.* 1992 Feb 1;31(2):99–103.
28. Ballow M. Historical perspectives in the diagnosis and treatment of primary immune deficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(2):101–3.
29. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol.* 1999 Oct;118 Suppl 1(Suppl 1):1-28.
30. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1863-9.

31. Shyur SD, Hill HR. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr*. 1996 Jul;129(1):8-24.
32. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. Vol. 35, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 599–623.
33. de Pagter APJ, Bredius RGM, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, et al. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *Eur J Pediatr*. 2015 Sep 19;174(9):1183–8.
34. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol*. 2019 Nov 1;198(2):224–32.
35. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carsetti R, Marconi M, La Rocca M, Chini L, Pignata C, Soresina AR, Consolini R, Bossi G, Trizzino A, Martino S, Cardinale F, Bertolini P, Marseglia GL, Zecca M, Di Cesare S, Quinti I, Rondelli R, Pietrogrande MC, Rossi P, Plebani A. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 Apr-Jun;21(2):343-52.
36. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020 Feb 1;31(S24):11–2.
37. Karaman S, Gülez N, Bahçeci Erdem S, Nacaroğlu HT, Genel F. Five years of experience in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Journal of Dr Behcet Uz Children s Hospital*. 2016.
38. Kocacık Uygun DF, Filiz S, Yeğin O. Evaluation of Patients Prediagnosed with Transient Hypogammaglobunemia of Infancy. *The Journal of Pediatric Research*. 2015 Sep 5;2(3):128–33.
39. Kara Eroğlu F. Uzmanlık Tezi. Süt Çocukluğunun Geçici Hipogamaglobulinemisinde B Lenfosit Alt Grupları. 2011
40. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. The natural history of untreated primary hypogammaglobulinemia in adults: Implications for the diagnosis and treatment of common variable immunodeficiency disorders (CVID). *Front Immunol*. 2019;10.
41. Kiliç Ş, Tezcan I, Sanal Ö, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatrics International*. 2000;42(6):647–50.

42. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009 Nov;20(7):693–8.
43. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: Similarities and differences. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010 Aug;21(5):843–51.
44. Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukculer N. New Laboratory Findings in Turkish Patients with Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010; 9:237-43.



8.EKLER

Ek 1. Araştırma Başvurusu Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-178202 **462**
Konu : Onay Kararı 21-5.1T/12

Doçent Dr. Neslihan EDEER KARACA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi Tanılı Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulguların Retrospektif Değerlendirilmesi " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Varsa Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Tolga AKŞİT
Kurul Üyesi

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/eg-universitesi-cbyy>

Belge Doğrulama Kodu :BS4HK90093

Adres:Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir

Telefon: +90 (232) 311 21 10 Faks: +90 (232) 339 90 90

Web: www.ege.edu.tr

Keşif Adresi: eguniversitesi@eguniversitesi.hes.kep.tr

Bilgi için: Aylin ÇELİK

Ünvanı: Veri Kayıt Elemanı

Tel No: 3902134





EGE ÜNİVERSİTESİ
TİBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dikanişi 2.Kat. Erzincan Ankara Cad. 35160 Bornova / İZMİR
 Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tbbetik@yihso.com.tr
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi Tanılı Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularını Retrospektif Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doçent Dr. Neslihan EDEER KARACA
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Araştırma Görevlisi Günce ÇETİNER, Uzman Dr. Ayşe AYGUN Profesör Dr. Güzide AKSU, Uzman Dr. Ezgi TOPYILDEZ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-
	BİLGİLENDİRME FORMU	-
	VERİ İZLEME FORMU ANKET	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 21-5.1T/12	Tarih: 27.05.2021
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TİBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Güzide AKSU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyelik	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlgili (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Tolga AKŞİT (Başkan Yardımcısı)	Antrenörlük Eğitimi - Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKŞİOĞLU Üye (Raportör)	İbelenk AD.	Sağlık Bilimleri Fakültesi İbelenk Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI



T.C.
EĞE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
 Tel: 0 232 360 2134 e-mail: tbbetik@yahoo.com,
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sıt Çocukların Geçici Hipogammaglobulinemisi Tanılı Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularını Retrospektif Değerlendiren
-----------------------	---

KARAR BİLGİLERİ		Karar No: 24-S.17/12				
Unvan / Adı / Soyadı EK Üyelik	Unvanlık Dalı	Kurumu	Onaylı	Bilgi (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Eyyüp Sabri ERCAN Üye	Çocuk Ruh Sağlığı	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.		☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Çağrı EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRÇİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Safak DAĞHAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜR YENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI
Doç. Dr. Banu Sarık KUMBARACI Üye	Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ Üye	Anestezi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Tahir AYK Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Çocuk	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

* Araştırma ile ilgili
 ** Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı Yrd.
 Unvanı(Adı/Soyadı):
 Doç. Dr. Talip AKŞİT

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu	Belge Tarihi / No.lu	Sayfa
22	25.07.2011/10	2/2

Ek 2. Olgu Rapor Formu

Süt Çocuğu Geçici Hipogamaglobulinemi Tanılı Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulguların Retrospektif Değerlendirilmesi Olgu Rapor Formu

Hasta No:	Tanıda ve son başvuruya ağırlık ve boy persantilleri:
Protokol no:	Kreşe başlama yaşı:
Doğum tarihi:	Kardeş sayısı:
Cinsiyet:	Okula giden kardeşe sayısı:
Tel:	Evde sigara içimi anne: baba:
Tanı yaşı:	
Semptomların Başlangıç Tarihi:	
İzlem Süresi:	
Kan akrabalığı:	
Semptomlar:	
Başvuru tarihi:	
Yıllık enf sayısı:	
Enfeksiyon tipi:	
IVIG Uygulama:	
IVIG uygulananlarda IVIG;	
- Başlama yaşı:	
-Dozu:	
-İntervali:	
-Kesilme yaşı:	
Antibiyotik profilaksisi:	
Düzelme yaşı:	
>6 yaş düzelmeyen SÇGH dışında tanı:	
Ailede Piy öyküsü:	
Atopi olanlarda düzelme yaşı:	
Otoimmünite:	
Tamamlayıcı ilaç kullanımı (OM-85, propolis, ekinezya vs):	
Adenotonsillektomi yaşı:	

	1.vizit	2.vizit	3.vizit	4.vizit
Lökosit				
ANS				
ALS				
Eosinofil				
Hb(g/dl)				
PLT				
IgG				
IgA				
IgM				
Spes IgE				
T.prot				
Albümin				
CRP				
Lenfosit paneli				
CD3				
CD19				
CD4				
CD8				
CD3-CD16/56				
CD3 HLA-DR				
Memory B hc				
CSR-B hücre				
Anti-HBs				
Anti CMV IgG				
PPD				
Anti-Hib				
Antitetanus				
AntiMMR				
Üreyen patojen				
Atopi	Var ☐ Yok ☐	Var ☐ Yok ☐	Var ☐ Yok ☐	Var ☐ Yok ☐
Atopi tipi				
Nötropeni	Ağır ☐ Orta ☐ Hafif ☐	Ağır ☐ Orta ☐ Hafif ☐	Ağır ☐ Orta ☐ Hafif ☐	Ağır ☐ Orta ☐ Hafif ☐

Ek 3. Benzeşim Raporu

SÜT ÇOCUĞU GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİ TANILI HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 12	% 4	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 6
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 1
7	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 1
8	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

9	med.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
11	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
14	b3b7dd1a-d8cb-4579-8cfc- f21897e0f1ee.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	acikerisim.nku.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
16	synapse.koreamed.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	tur.bioconus.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	earsiv.odu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
19	pdffox.com İnternet Kaynağı	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

20	pediatriginleri2022.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	www.bakirkoytip.org İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.psikolog.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	DÜRDAL US, A. "Viral Süperantijenler", Mikrobiyoloji Derneği, 2016. Yayın	<% 1
24	Xiaomin Peng, Yi Lu, Huijun Wang, Bingbing Wu et al. "Further Delineation of the Spectrum of XMEN Disease in Six Chinese Pediatric Patients", Frontiers in Genetics, 2022 Yayın	<% 1
25	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
27	jpi-turkey.org İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.febrilnotropeni.net İnternet Kaynağı	<% 1
29	Gülcihan Gülcan, Özden Turan, Yelda Türkmenoğlu, Emine Türkkan, Gülşen Köse. "The Frequency and Clinical Features of	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Respiratory Syncytial Virus Infection Among
Infants Hospitalized with the Diagnosis of
Lower Respiratory Tract Infection", Güncel
Pediatri, 2015

Yayın

30

www.logosyayincilik.com

İnternet Kaynağı

<% 1

31

Dilara Fatma Kocacık Uygun, Serkan Filiz,
Olca Yegin. "Evaluation of Patients
Prediagnosed with Transient
Hypogammaglobunemia of Infancy", The
Journal of Pediatric Research, 2015

Yayın

<% 1

32

KARAMAN, Sait, GÜLEZ, Nesrin, BAHÇECİ
ERDEM, Semiha, NACAROĞLU, Hikmet Tekin
and GENEL, Ferah. "Süt çocuğunun geçici
hipogamaglobulinemisinde beş yıllık
deneyim", Logos Yayıncılık, 2016.

Yayın

<% 1

33

dagensdiabetes.se

İnternet Kaynağı

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde