TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2007-2018 YILLARI ARASINDA PEDİATRİK İMMÜNOLOJİ-ALLERJİ BİLİM DALINDA GEÇİCİ VEYA SINIFLANDIRILAMAYAN HİPOGAMAGLOBULİNEMİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN KLİNİK İMMÜNOLOJİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve KARAMAN YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Figen DOĞU

ANKARA

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2007-2018 YILLARI ARASINDA PEDİATRİK İMMÜNOLOJİ-ALLERJİ BİLİM DALINDA GEÇİCİ VEYA SINIFLANDIRILAMAYAN HİPOGAMAGLOBULİNEMİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN KLİNİK İMMÜNOLOJİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve KARAMAN YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Figen DOĞU

ANKARA

2020

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Merve Karaman Yılmaz	**Sınav tarihi:** 09/07/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Esin Figen Doğu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: 2007-2018 Yılları Arasında Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalında Geçici veya Sınıflandırılamayan Hipogamaglobulinemi Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik İmmünolojik ve Laboratuar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Kamile Aydan İkincioğulları
Pediatrik Alerji- İmmünoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr.Esin Figen Doğu
Pediatrik Alerji- İmmünoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Caner Aytekin
Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi
Pediatrik Alerji- İmmünoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan,her zaman desteklerini hissettiğim, çalışma ahlakı ve disiplini adına çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Eğitim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu zorlu süreçte zaman, emek, sabır ve anlayışını esirgemeyen, tez danışmanım olmasından dolayı kendimi şanslı hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Figen Doğu'ya,

Asistanlık hayatımda hep yanımda olan, desteklerini her daim hissettiğim kardeşim Ferhan Taş ve güzel dostlarım Ayten Guliyeva, Berfin Bilgiç, Elif Keleştemur, İpek Duman, Nihal Ekin, Özen Taş ve Şeyda Kesen'e,

Birlikte çalışmaktan hep keyif aldığım uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen ve personellerimize,

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

Sabır ve anlayışıyla hayatımı güzelleştiren, her koşulda sevgi ve desteğini esirgemeyen yol arkadaşım İsmail Yılmaz'a,

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

Dr. Merve Karaman Yılmaz

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ..... **İ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİİ**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **V**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **Vİ**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **Vİİ**

1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... **Vİİ**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Hümoral İmmünite 7

2.2. B Lenfosit Gelişimi 7

2.2.1 Antijenden Bağımsız B Hücre Gelişimi 7

2.2.2 Antijen Bağımlı B Hücre Gelişimi 10

2.3. B Lenfosit Aktivasyonu ve Antikor Üretimi 12

2.4. İmmünglobulinler 13

2.5. Antikor Eksikliği İle Giden Primer İmmün Yetmezlikler 17

2.6. Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi 20

2.6.1. Tanım 20

2.6.2. Etiyoloji 20

2.6.3. Epidemiyoloji 22

2.6.4. Klinik Bulgular 23

2.6.5. Tanı 24

2.6.6. Ayırıcı Tanı 25

2.6.7. Takip 25

2.6.8. Tedavi 26

3. GEREÇ VE YÖNTEM 27

3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri 27

3.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri 28

3.3. Çalışmanın Yöntemi 28

3.4. İstatistiksel Değerlendirme 29

4. BULGULAR 32

4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri 32

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri 34

4.3. Hastaların Laboratuar İncelemeleri 39

4.4. Tedavi 47

4.5. İzlem ve Prognoz 47

5. TARTIŞMA 51

6. SONUÇLAR 58

ÖZET 62

SUMMARY 64

KAYNAKLAR 66

KISALTMALAR DİZİNİ

BCR : B hücre reseptörü

CD : Cluster of differantiation

ESID : Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu

İg : İmmünglobulin

IL : İnterlökin

IUIS : Uluslararası İmmünYetmezlik Dernekleri Birliği

IVIG : İntravenöz immünglobulin

JIA : Juvenil idiopatik artrit

PİY : Primer İmmün Yetmezlik

Pre-BHR : Pre B hücre reseptörü

RAG : Recombination Activating Gene

RTE : Recent Thymic Emigrants

SÇGH : Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi

SHG : Sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi

TMP-SMX : Trimetoprim sulfometoksazol

TNF : Tumor necrosis factor

Treg : Regülatuar T hücre

YDİY : Yaygın değişken immün yetmezlik

VDJ : Variable diversity joining

XLA : X'e bağlı agamaglobulinemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. ESİD 2014 kayıtlarında primer immün yetmezliklerin dağılımı. 4

Şekil 2. 2. Ankara Üniversitesi 2012 kayıtlarında primer immün yetmezliklerin dağılımı.....5

Şekil 2. 3. Ankara Üniversitesi 2012 kayıtlarında antikor eksikliği olgularının tanılara göre dağılımı 6

Şekil 2. 4. Antijenden bağımsız B hücre gelişim evreleri ve özellikleri 8

Şekil 2. 5. Antijen bağımlı B lenfosit gelişim evreleri 10

Şekil 2. 6. T hücre bağımlı ve bağımsız antikor yanıtları 11

Şekil 2. 7. B hücreleri tarafından antijenin tanınması, farklılaşması ve çoğalması13

Şekil 2. 8. İmmünglobulinlerin yapısı 14

Şekil 2. 9. Fetüs ve yenidoğanda immünglobulin düzeyleri 16

Şekil 3. 1. Hasta takip formu 31

Şekil 4. 1. Hastaların cinsiyet dağılımı.....33

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2. 1. İmmünglobulinlerin alt tiplerinin özellikleri ve fonksiyonları 15

Tablo 2. 2. Antikor eksikliği ile giden immün yetmezlikler 17

Tablo 2. 3. Antikor eksikliklerinin fenotipik sınıflaması a. Hipogamaglobulinemi 19

Tablo 2. 4. Antikor eksikliklerinin fenotipik sınıflaması b. Diğer antikor eksiklikleri 20

Tablo 2. 5. SÇGH hastalık sıklığı 22

Tablo 4.1. Çalışma Grubunda Yer Alan Olgular 32

Tablo 4.2. Tanılara göre hastaların demografik özellikleri 34

Tablo 4.3. Hastaların tanıdaki semptom ve bulguları 35

Tablo 4.4. Olgularda allerji varlığı 37

Tablo 4.5. Tanılara göre allejik hastalıkların dağılımı 37

Tablo 4.6. Hastalarda otoimmünite varlığı 38

Tablo 4.7. Olguların hospitalizasyon durumları 39

Tablo 4.8. Olguların hospitalizasyon nedenleri 39

Tablo 4.9. Tam kan sayımı bulguları 40

Tablo 4.10. Hastaların başvuru anında serum immunglobulin durumları 41

Tablo 4.11. Hastaların başvuru anında serum immunglobulin düzeyleri 41

Tablo 4.12. Hastaların serum immunglobulin G alt grupları 42

Tablo 4.13. Hastaların aşı antikor yanıtları 43

Tablo 4.14. SÇGH ve SHG olgularının lenfosit alt grupları 43

Tablo 4. 15. B hücre alt grup düşüklüğü olan olguların özellikleri 45

Tablo 4.16. Allerjik semptomları olan olguların eozinofil ve İgE düzeyleri 46

Tablo 4.17. Tedavi uygulamaları 47

Tablo 4.18. Hastaların izlem süreleri 47

Tablo 4.19. SÇGH tanılı hastaların immünglobulin değerlerinin normale gelme yaşı 48
Tablo 4.20. SÇGH tanılı hastaların düzelme yaşları 48
Tablo 4.21. SHG tanılı hastaların immünglobulin değerlerinin normale gelme yaşı 49
Tablo 4.22. SHG tanılı hastaların düzelme yaşları 49
Tablo 4.23. SHG tanılı hastaların son değerlendirmede İg düzeyleri 50

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipogamaglobulinemi bir veya daha fazla immünglobulin düzeyinin yaşa göre 2 standart sapmanın altında olması olarak tanımlanır. Konjenital, kazanılmış veya fizyolojik olabilir. Sağlıklı bir yenidoğanda doğumda serum immunglobulin G düzeyi transplasental geçiş nedeniyle maternal düzeye eşit veya hafif yüksektir. Doğumdan sonra İgG düzeyi hızla azalmaya başlar ve en düşük seviyeye 3-6 ay civarında ulaşır. Bu dönemde bebek kendi immünglobulinlerini sentezlemeye başlar. Bu dönemdeki geçici hipogamaglobulinemi durumuna fizyolojik hipogamaglobulinemi denir (1-3). İgA, İgM, İgD ve İgE transplasental geçişi olmayan antikorlardır. Sağlıklı bebeklerde serum İgM düzeyi çevresel antijen maruziyeti nedeniyle doğumdan sonra hızla yükselmeye başlar. Serum İgA düzeyi ise daha yavaş artış gösterir. Bir yaşında IgM erişkin düzeylerinin % 80'ine, IgG % 60'ına, IgA ise %20'sine ulaşır.

Bebeklerde görülen fizyolojik hipogamaglobulinemi durumunun belirginleşmesi ve 6. aydan sonra da devam etmesi "süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi" (SÇGH) olarak adlandırılır (4, 5). Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID) Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisini:

1. Yaşamın ilk üç yılında en az iki kez ölçümde IgG serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin altında saptanması
2. Bilinen hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması
3. Dört yaşa kadar kendiliğinden düzelmiş olması, olarak tanımlamaktadır (6).

SÇGH insidansı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nadir görüldüğü ileri sürülse de, günümüzde çocuk immünoloji kliniklerinde en sık izlenen hasta gruplarından birini oluşturmaktadır.

Patogenezi çok net anlaşılamamakla birlikte, immünglobulin üretiminin olgunlaşmasında gecikme olduğu düşünülmektedir (4, 7). SÇGH, erken çocukluk çağından sonra düzelme eğilimi gösterir. Hipogamaglobulineminin bazı hastalarda süt çocukluğu dönemi dışında da devam ettiği gözlenmektedir. Bu hastalarda hipogamaglobulinemi durumu daha ileri yaşta düzelebileceği gibi kalıcı da

seyredebilir. Dört yaşında hipogamaglobulinemileri düzelmeyen ve diğer primer immün yetmezlik (PİY) tanı kriterlerini karşılamayan olguların sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi (SHG) olarak izlenmesi önerilmektedir (8). SÇGH ön tanısı ile izlenen bir hastanın kesin tanısı ancak immünglobulinleri normale döndükten sonra retrospektif olarak konulabilmektedir. Hipogamaglobulinemi başka bir primer immün yetmezliğin ilk bulgusu da olabilir.

SÇGH tanısı alan çocukların bir kısmı asemptomatikken, diğerlerinde otitis media, tekrarlayan alt ve üst solunum yolları ile gastrointestinal sistem enfeksiyonları veya allerjik semptomlar görülebilmektedir (5, 7, 9).

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinde tedavi konservatiftir. Hastalarda gözlenen alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, otit gibi enfeksiyonlarda destek tedavisi ve antibiyoterapi gerekebilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonu olan semptomatik hastalar özellikle enfeksiyonların arttığı kış aylarında trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) veya amoksisilin ile antibiyotik profilaksisinden fayda görebilir. Nadiren, ciddi enfeksiyonları olan hastalarda, immünglobulin replasman tedavisi uygulanması gerekebilir (5, 10, 11).

Bu çalışmada AÜTF Pediatrik İmmunoloji ve Allerji Bilim dalında 2007-2018 yılları arasında geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı alan vakaların retrospektif olarak incelenerek, bu vakaların demografik özelliklerinin, doktora başvuru nedenlerinin, klinik ve immünolojik özelliklerinin incelenmesi, hastaların prognozlarının ve immünglobulinlerin normale dönüş yaşlarının belirlenmesi ile bu hastaların bundan sonraki izlem ve tedavileri için bir rehber oluşturabilmek amaçlanmıştır.

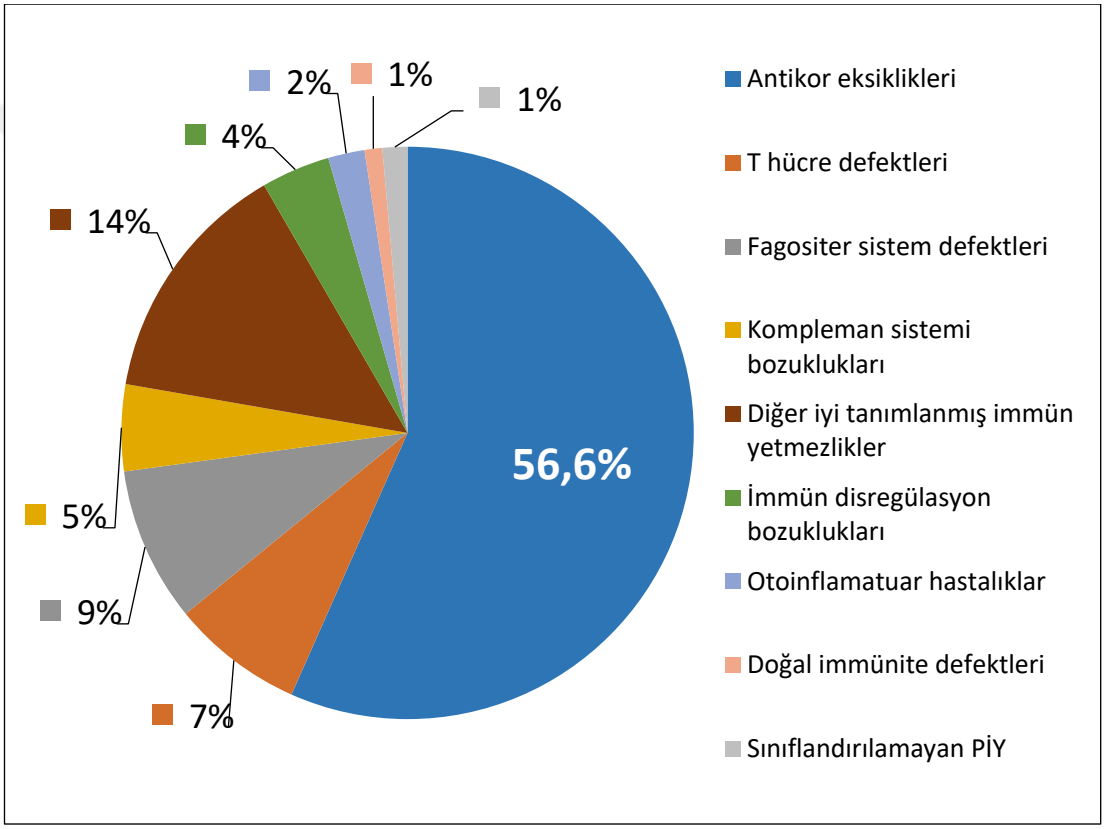
2. GENEL BİLGİLER

Primer immün yetmezlikler, immün sistemin farklı yapıtaşlarının gelişiminde ve/veya fonksiyonundaki bozukluk veya yetersizlik sonucu ortaya çıkan, klinik olarak heterojen bir grup genetik hastalıktır (10, 12). Genellikle mendelien geçiş gösteren tek gen mutasyonu sonucunda oluşmalarına karşın genetik defektlerdeki çeşitlilik, penetrans farklılığı ve çevresel faktörlerle etkileşim nedeniyle klinik ve immünolojik olarak birbirinden farklı hastalık tabloları oluştururlar (13). Günümüzde PİY kliniğine neden olan 430 genetik defekt tanımlanmıştır (14). PİY'lerin dünyadaki genel prevalansı her canlı doğumda 1/1.000-1/5000 olarak belirtilir (8). Çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösteren PİY tablolarının; ülkemizde olduğu gibi akraba evliliğinin sık olduğu topluluklarda daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Toplumda artan farkındalık düzeyi ve her yıl saptanan yeni mutasyonlar ile PİY spektrumu genişlemekte ve nadir hastalık olmadıkları görülmektedir (15, 16).

Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal İmmünoloji Derneklerinin Uzmanlarından oluşan komite 1970 yılından beri her iki yılda bir toplanarak hem bu hastalıkların genetik nedenlerini ortaya koymak, hem de bu hastaları izleyen klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla bir sınıflama yayınlamaktadır. 2019 yılında yeniden gözden geçirilen sınıflamaya göre immün yetmezlik hastalıkları 10 alt gruba ayrılmaktadır (14).

1. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri
2. Eşlik eden bulguları olan veya sendromik kombine immün yetmezlikler
3. Antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon bozuklukları
5. Fagosit işlev bozukluğu
6. Doğal immün sistem defektleri
7. Otoinflamatuar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. PİY fenokopileri

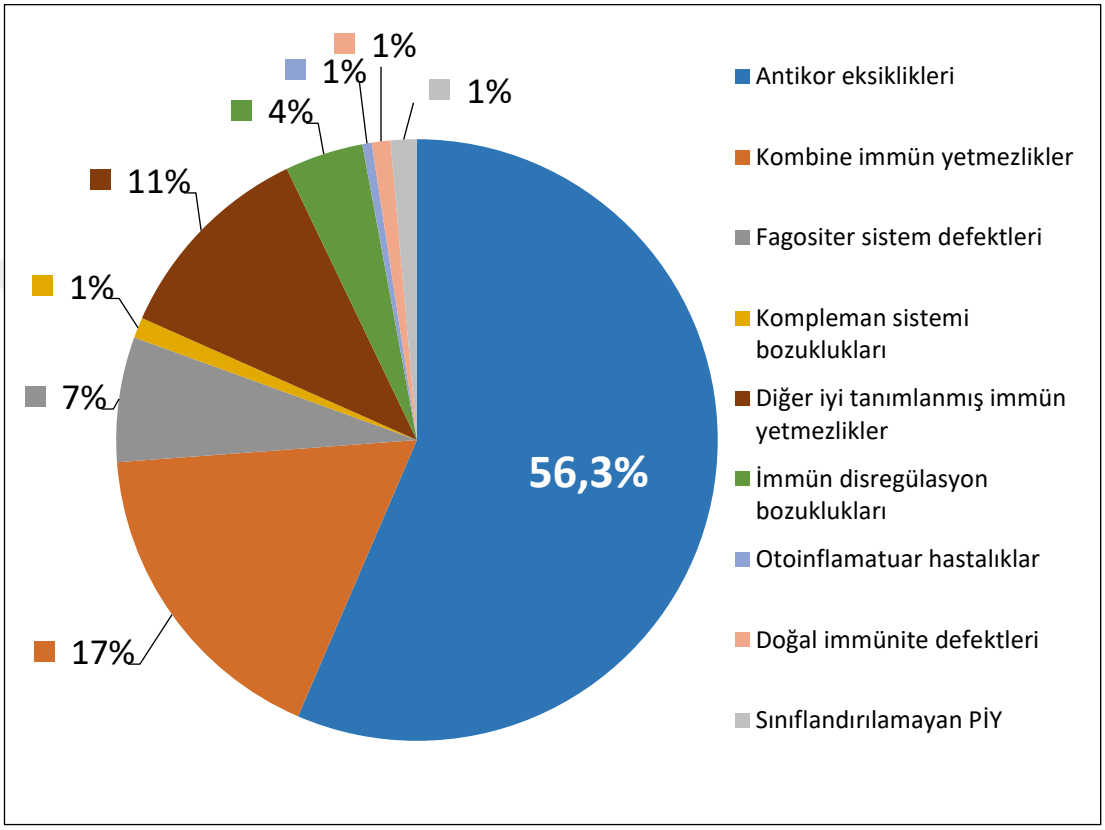
Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu veritabanına 2014 yılı itibariyla 126 merkezden 19355 primer immün yetmezlik tanılı olgu bildirilmiştir. Bu olguların %56,66'sını antikor eksiklikleri, %7,47'sini T hücre defektleri, %8,73'ünü fagositer sistem defektleri, %4,89'unu kompleman sistemi bozuklukları, %13,91'ini diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, %3,89'unu immün disregülasyon bozuklukları, %2,06'sını otoinflamatuar hastalıklar, %1'ini doğal immünite defektleri oluşturmaktadır (Şekil 2.1) (6).



Şekil 2.1. ESİD 2014 kayıtlarında primer immün yetmezliklerin dağılımı (6).

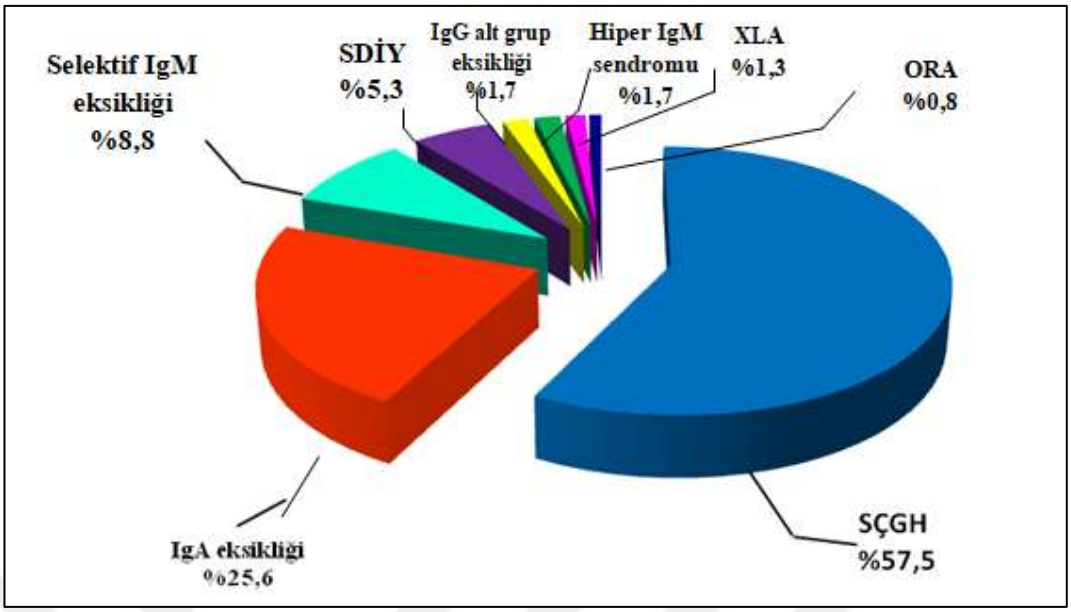
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'na 2002-2012 yılları arasında başvuran ve primer immün yetmezlik tanısı alan toplam 821 hastanın tanılara göre dağılımı değerlendirildiğinde, ESID verileri ile benzer olarak en büyük grubu %56,3 ile antikor eksikliklerinin oluşturduğu görülmüştür. Diğer tanılar sırası ile kombine

immün yetmezlikler (%17,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (%11,2), fagosit işlev bozuklukları (%6,7), immün disregülasyon bozuklukları (%4,2), kompleman eksiklikleri (%1,1), doğal immünite defektleri (%1), otoinflamatuar hastalıklardır (%0,5) (Şekil 2.2) (17, 18).



Şekil 2.2. Ankara Üniversitesi 2012 kayıtlarında primer immün yetmezliklerin dağılımı (17,18)

2007-2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran antikor eksikliği vakalarının %57,5'ini ise SÇGH olguları oluşturmaktadır (Şekil 2.3) (17).



Şekil 2.3. Ankara Üniversitesi 2012 kayıtlarında antikor eksikliği olgularının tanılara göre dağılımı (17)

Primer antikor eksiklikleri çoğunlukla B hücre gelişiminde rol oynayan veya immünglobulin sentez ve fonksiyon görmesinde etkili genlerdeki mutasyonların sonucu oluşur (19-21).

Antikor eksikliği ile seyreden primer immün yetmezliklerde enfeksiyonlar; transplasental geçiş gösteren maternal immünglobulin seviyelerinin düştüğü 6. aydan sonra başlar, hastaların çoğu 6-9. aylarda bulgu verir (22). Antikor eksikliklerinde klinik spektrum farklılık göstermektedir. İgG alt gruplarının selektif eksikliği, İgA eksikliği ya da süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinde hastalar asemptomatik de seyredebilirken, yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) gibi PİY tablolarında tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu gelişen komplikasyonlar ve organ hasarı; hastaların yaşam kalitesini ve süresini etkiler. Bu nedenle erken ve ayırıcı tanı önemlidir (23-25).

Antikor eksiklikleri grubunda yer alan ve çalışma grubumuzu oluşturan süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi ve sınıflandırılamayan hipogamaglobulineminin ortaya çıkış mekanizmalarını ve klinik bulgularını daha iyi

anlayabilmek için öncelikle humoral immün yanıt, B hücre gelişimi, immünglobulin sentezi ve fonksiyonları gözden geçirilecektir.

2.1. Hümoral İmmünite

Hümoral immün yanıt B hücreleri ve salgıladıkları antikorlardan oluşur ve antijenle karşılaşma sonrasında B hücrelerin antijeni tanıması ile başlar. Deneyimsiz B lenfositler antijenleri tanır, ancak antikor salgılayamazlar. Bu hücrelerin öncelikli olarak aktifleşmesi ve antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesi gerekmektedir (10, 26).

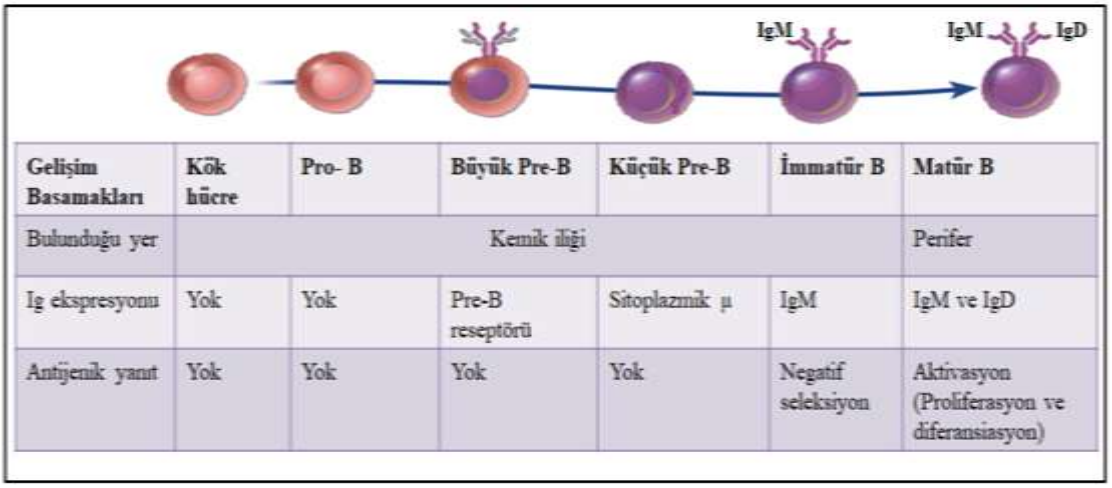
2.2. B Lenfosit Gelişimi

B lenfosit gelişimi özel B hücre belirteçleriyle ayrılan değişik evrelerden oluşur. Multipotent hematopoetik kök hücreler ilk olarak yolk kesesinde daha sonrasında fetal karaciğer ve kemik iliğinde bulunurlar ve lenfosit öncülüdürler. B lenfosit gelişimi hayat boyu kemik iliğinde ve sekonder lenfoid organlarda devam eder.

B lenfosit gelişimi antijen bağımlı ve antijen bağımsız evreler olmak üzere iki kısma ayrılır. Kemik iliğinde gerçekleşen evre antijenden bağımsız gerçekleşmektedir. Dalak, lenf nodu gibi sekonder lenfoid organların germinal merkezlerindeki basamaklar ise antijen bağımlıdır.

2.2.1 Antijenden Bağımsız B Hücre Gelişimi

B hücrelerin gelişimi başlıca kemik iliğinde olur. Kemik iliğindeki pro-B hücreden immatür B hücresine kadar olan basamaklar antijenden bağımsız olarak gerçekleşmektedir (Şekil 2.4) (10).



Gelişim Basamakları	Kök hücre	Pro- B	Büyük Pre-B	Küçük Pre-B	İmmatür B	Matür B
Bulunduğu yer	Kemik iliği					Perifer
Ig ekspresyonu	Yok	Yok	Pre-B reseptörü	Sitoplazmik μ	IgM	IgM ve IgD
Antijenik yanıt	Yok	Yok	Yok	Yok	Negatif seleksiyon	Aktivasyon (Proliferasyon ve diferansiasyon)

Şekil 2. 4. Antijenden bağımsız B hücre gelişim evreleri ve özellikleri (10)

Kemik iliğindeki multipotent kök hücreden İL-7'nin etkisi ile ortaya çıkan 'pro-B' hücreleri B hücre serisine ait en erken hücrelerdir (27). Pro-B hücreler İg üretmezler. CD 10, CD 19 gibi B lenfosit spesifik çeşitli belirteçleri taşımaları ile diğer immatür hücrelerden ayrılırlar.

B hücre gelişiminde, B hücre reseptör (BCR) segmentlerini oluşturan, immünglobulin ağır zincir (Heavy chain) ve immünglobulin hafif zincirinin (Light chain) yeniden düzenlenmesi en önemli olaylardan biridir (28).

İlk İg gen rekombinasyonu; İg ağır zincir bölgesinde Pro-B hücrelerde başlar. 'Recombination activating gene' (RAG) proteinleri de ilk olarak bu aşamada eksprese olur. B hücre reseptörünü oluşturacak olan İg ağır zincir genlerinin rekombinasyonunda, RAG1 ve RAG2 genleri önemli rol oynamaktadır. Ağır zincirde önce V (variable), D (diversity) ve J (joining) segmentlerinin rekombinasyonu gerçekleşir (29). Ağır zincirde V (D)J rekombinasyonunu başarı ile yapan hücreler pre-B hücreleri adını alır. Pre-B hücreler sitoplazmik μ ağır zinciri eksprese ederler ancak yüzeylerinde İgM eksprese etmezler çünkü hafif zincir lokusu henüz düzenlenmemiştir (10, 30).

μ proteinlerinin bazıları, vekil (surrogate) hafif zincir adı verilen iki değişmez (invaryant) zincirle birleşerek hücre yüzeyine taşınır. Hücre yüzeyinde μ ağır zincir ve vekil hafif zincir, İgα ve İgβ sinyal proteinleriyle birleşerek pre-B hücre

reseptörünü (pre-BHR) oluşturur (10). Pre-BHR kompleksi başarılı İg ağır zincir rekombinasyonu yapmış olan B hücrelerin hayatta kalması ve çoğalabilmesi için gerekli sinyalleri taşır. Bu reseptör B hücre gelişiminde kritik bir kontrol noktasıdır (10, 27).

Pre-BHR kompleksinin B hücre maturasyonunda 2 önemli görevi bulunmaktadır. Her B hücresi anne ve babadan kalıtılan İg ağır zincir geninin yalnızca birinin rekombinasyonla üretilmiş ürününü yüzeyinde taşıyabilir. Doğru rekombinasyon oluşturup ağır zincir üreten allel, karşı alleli inhibe eder. Bu sayede her bir B hücresinin tek bir reseptör sentezlemesi ve klonal spesifite sağlanır. Bu işleme allelik dışlama ('allelic exclusion') adı verilmektedir. Her iki allel kodlanması ve eksprese edilmesi durumunda ise hücre apopitozu gerçekleşir. Pre-BHR kompleksinin ikinci görevi, vekil hafif zincir üretiminin durdurularak, antijen spesifik λ veya κ hafif zincir sentezinin başlatılmasıdır (10, 27, 31).

Üretilen işlevsel λ veya κ hafif zinciri, μ ağır zinciri ile birleşerek İgM proteinini oluşturur. İgM eksprese eden bu hücreler immatür B hücre adını alır. İgM, İgα ve İgβ ile birleşir ve antijene spesifik B hücre reseptörü oluşur (10).

İmmatür B hücreler antijenlere karşı cevap olarak çoğalamaz ve farklılaşamazlar. Bu sayede immatür B hücrelerin kemik iliğinde self antijenlere karşı cevap vermeleri (negatif seleksiyon) önlenir. İmmatür B hücreler kemik iliğinden ayrılarak olgunlaşmalarını sekonder lenfoid organlarda tamamlarlar. Kemik iliğinde gelişen immatür B hücrelerin %20'si sekonder lenfoid organlarda olgun B hücrelerine dönüşebilir. Geriye kalan büyük bir kısmı self antijenlere karşı reseptörlere sahip olmaları nedeniyle apoptoza uğrar (10).

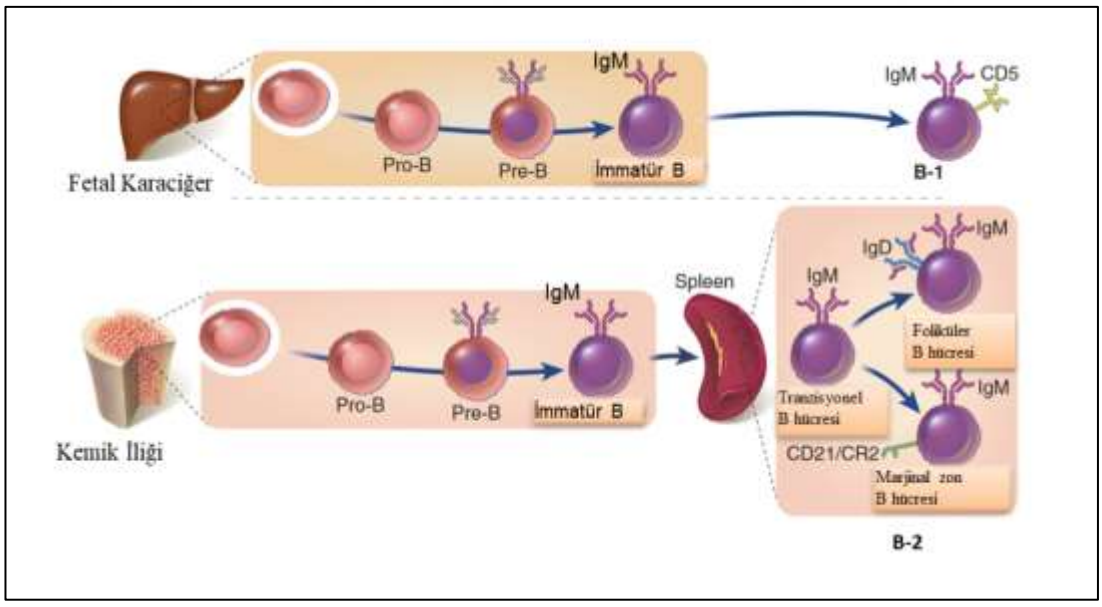
Antijen bağımsız B hücre gelişiminin son basamağı İgD sentezi ve hücre yüzeyinde ekspresyonudur. Yüzeyinde İgM ve İgD eksprese eden hücreler matür B hücreleridir. B hücrelerinin antijene yanıt yeteneği İgM ve İgD'nin birlikte ekspresyonu ile sağlanır. (10, 30, 32, 33).

2.2.2 Antijen Bağımlı B Hücre Gelişimi

Antijen bağımlı B hücre gelişimi matür B hücre gelişiminden sonra başlar. Matür B hücreler; sekonder lenfoid organlarda antijen ile uyarılır ve hafıza B hücrelerine veya plazma hücrelerine dönüşür. Bu dönüşüm için T hücre yardımı gereklidir (34).

Birbirinden farklı B hücre alt grupları protein yapıda olan ve olmayan antijenlere karşı farklı yanıtlar oluştururlar. Fetal hayatta karaciğerde oluşan immatür B hücrelerinin bir kısmı B1 olarak adlandırılan özel B hücre fenotipini oluşturur. Bu hücreler periton boşluğu ve mukozal yüzeylerde yerleşerek, karşılaştıkları protein yapıda olmayan antijenlere karşı başlıca İgM üreten kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşür. Bu hücrelerin ürettikleri antikorlara "doğal antikorlar" da denir. Çünkü bu antikorlar hiç yabancı antijenle karşılaşmamış bireylerde de bulunur (10, 35).

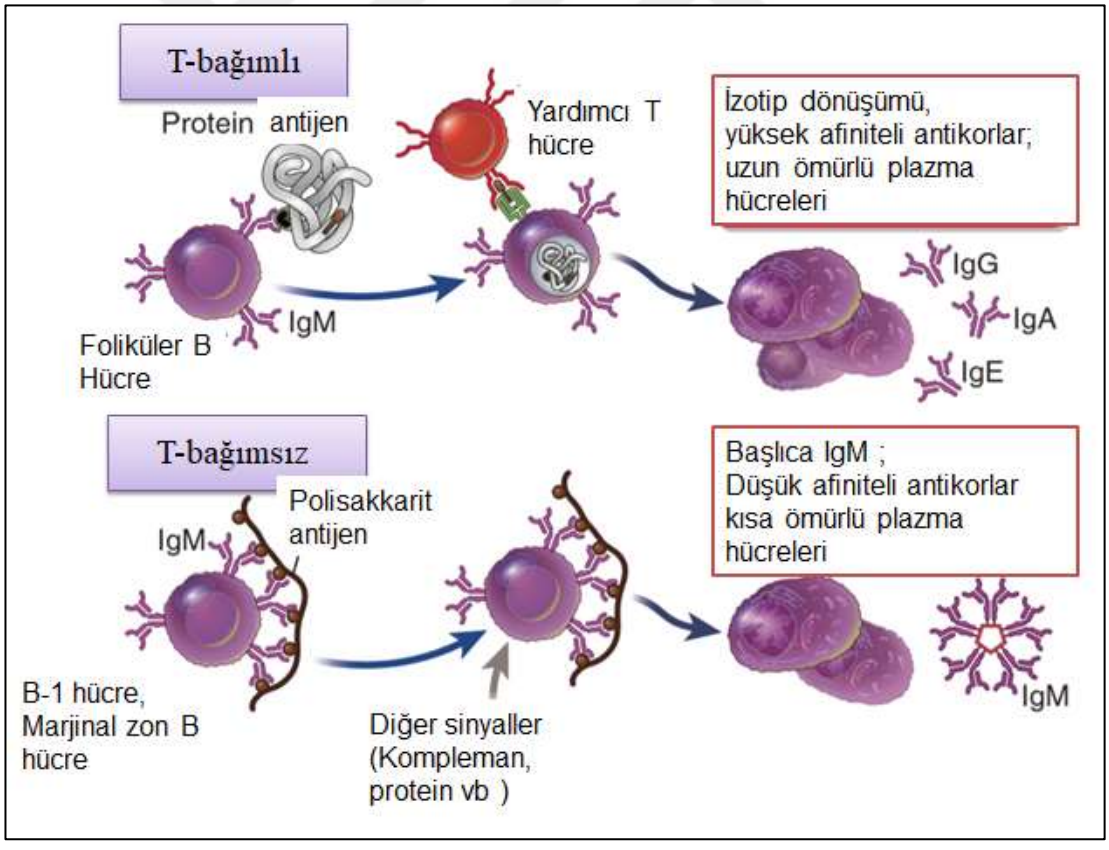
Doğumdan sonra kemik iliği kaynaklı hematopoetik kök hücrelerden gelişen matür B hücrelere B2 hücre adı verilir (Şekil 2.5) (10).



Şekil 2. 5. Antijen bağımlı B lenfosit gelişim evreleri (10)

İmmatür B hücreleri kemik iliğinden ayrıldıktan sonra matür B hücresine geçiş formu olan tranzisyonel B hücresine, ardından marjinal zon B hücreleri ve folliküler B hücreleri olarak adlandırılan iki tip matür B hücreye dönüşür. Matür B lenfositlerin büyük kısmını folliküler B hücreler oluşturmaktadır, yüzeylerinde İgM ve İgD bulunur. Lenfoid organların foliküllerinde yerleşir ve protein yapıdaki antijenlere karşı gelişen T bağımlı, yüksek afiniteli antikor üretiminden sorumlu, izotip dönüşümünü gerçekleştirmiş, uzun ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler (10, 36). Marjinal zon B hücreleri dalakta marjinal sinüste ve periferik kanda bulunur ve B1 hücreleri gibi sınırlı sayıda kan kaynaklı polisakkarid antijenlere karşı İgM üreten kısa ömürlü plazma hücrelerine farklılaşır (10, 37).

B hücrelerin aktivasyonu ve farklı antijenlere antikor oluşturmaları T hücre bağımlı ya da T hücre bağımsız gerçekleşebilmektedir (Şekil 2.6).



Şekil 2. 6. T hücre bağımlı ve bağımsız antikor yanıtları (10)

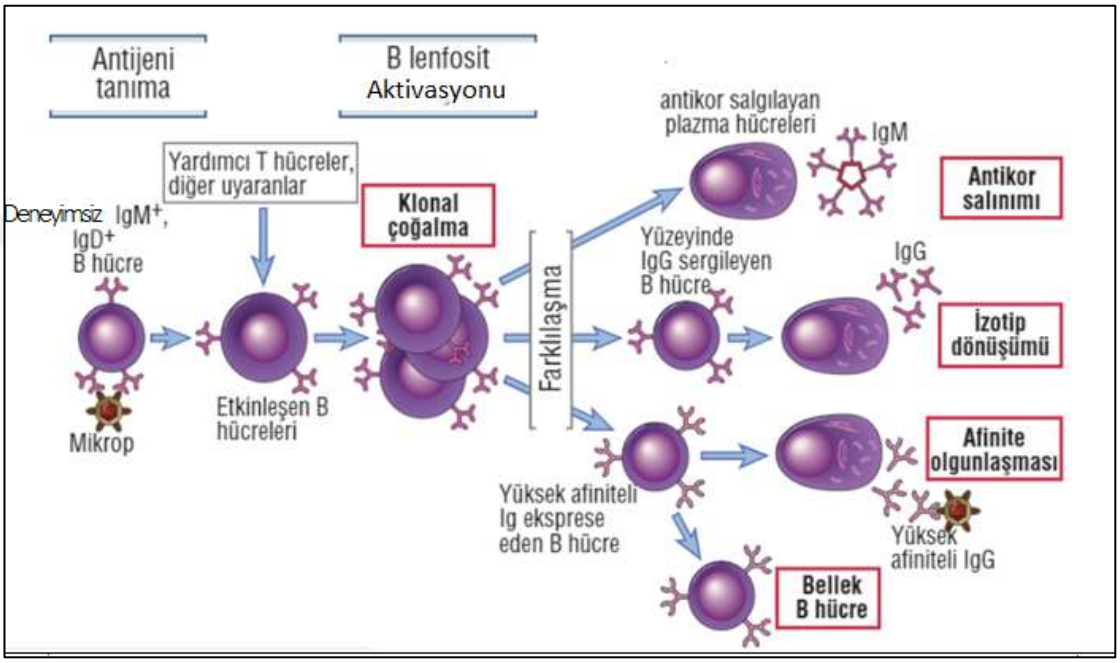
T hücre bağımlı antikor yanıtı, protein yapıdaki antijenlere karşı gelişir ve bu olayda temel faktör CD40'ın T hücre yüzeyindeki CD40 ligand ile etkileşimidir. CD40; B hücre yüzeyinde, dendritik hücrelerde ve makrofajlarda eksprese olur. CD40L ise CD4+ T hücrelerinde eksprese edilir. Protein yapısındaki antijenler antijen sunan hücreler tarafından işlenir ve yardımcı T hücrelere sunulur. Antijen sunumu ile T hücre aktivasyonunu takiben, CD40 ve CD40 ligand etkileşimi sonucu B hücrelerin klonal çoğalması, germinal merkez formasyonu, izotip dönüşümü, somatik hipermutasyon ile hafıza hücrelerinin ve plazma hücrelerinin üretimi gerçekleşir (10, 38). Hümoral immün sistemin mikroorganizmalara karşı kalıcı ve asıl cevabı T hücre yardımı ile gerçekleşmektedir. T hücre aracılığı ile ağır zincir izotip dönüşümü ve afinite olgunlaşması sonucunda yüksek afiniteli, uzun süreli ve kalıcı antikor yanıtı oluşur (10).

Polisakkarit ve lipid antijenlerine karşı antikor yanıtı yardımcı T hücreleri gerektirmez. Bu nedenle bu antijenler, timus-bağımsız veya T-bağımsız antijenler olarak tanımlanır ve antikor yanıtı hızlı gelişir. Polisakkarit ve lipid yapısındaki antijenlerin çoğu, bir B hücresi üzerindeki immünglobulin reseptörüne çapraz bağlanabilen ve T hücre yardımı olmaksızın B hücreleri için uygun sinyalleri üreten çok sayıda birbirinin benzeri epitop taşırlar. B-1 hücreler ve Marjinal zon B hücreler T hücre bağımsız antikor yanıtında yer almaktadırlar. B-1 hücreler periton, mukoza gibi bölgelere yerleşerek, protein yapıda olmayan antijenlere karşı İgM üreten kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşür. B-2 hücre grubundan farklılaşan Marjinal zon B hücreleri ise kan kaynaklı sınırlı sayıda polisakkarit yapısındaki antijene yanıt verir. Çoğunlukla İgM, az miktarda da İgG üretir (10, 39).

2.3. B Lenfosit Aktivasyonu ve Antikor Üretimi

Deneyimsiz B lenfositler antijen reseptörü görevi yapan İgM ve İgD'yi yüzeylerinde taşırlar. Bu hücreler antijeni tanır ve yardımcı T hücreleri ve diğer uyaranların etkisi ile çoğalır, klonal genişler ve antikor üreten etkin plazma hücrelerine farklılaşır. Bu farklılaşma sürecinde bazı B hücreleri mikroorganizmaya spesifik etkin görevleri olan, farklı ağır zincir izotipinde antikorlar üretmeye

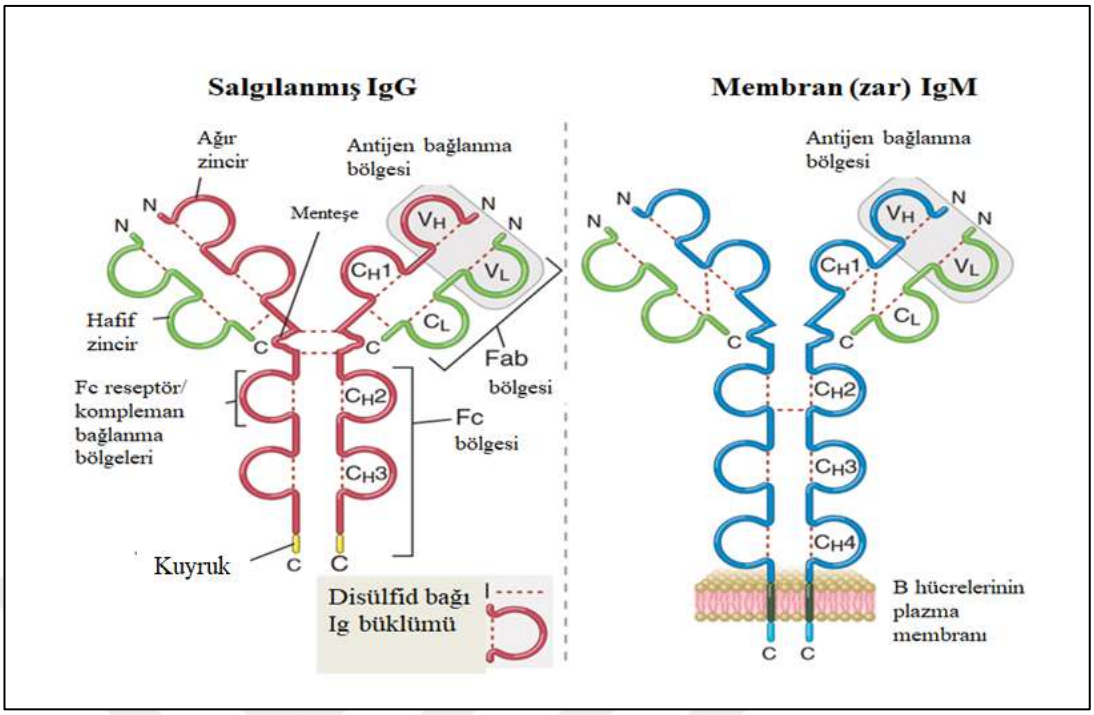
başlayabilir. Bu işleme ağır zincir izotip dönüşümü (class switching) denir. Protein yapısındaki antijenler ile tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda yüksek antijen afiniteli antikorlar üretilir. Bu işleme afinite olgunlaşması adı verilir. Böylece mikroorganizma ve onların toksinlerini etkisiz hale getiren, yüksek bağlanma kapasiteli antikorların üretimi gerçekleşir (Şekil 2.7) (10).



Şekil 2.7. B hücreleri tarafından antijenin tanınması, farklılaşması ve çoğalması (40)

2.4. İmmünglobulinler

İmmünglobulinler glikoprotein yapıdadırlar. Membrana bağlı olarak B hücre yüzeylerinde veya plazma hücrelerinden salgılanarak kanda çözünebilen formda bulunabilirler. Başlıca görevleri; antijen ve toksinlerin nötralizasyonu, mikroorganizmaların opsonizasyonu ve kompleman aktivasyonudur. İmmünglobulin molekülleri birbirine eş iki ağır (H) ve iki hafif (L) zinciri olan ve her bir zinciri bir değişken (V) bir sabit (C) bölge içeren dört polipeptid zincirinden oluşur (Şekil 4.8) (10).



Şekil 2. 8. İmmünglobulinlerin yapısı (10)

İmmünglobulinler, ağır zincirlerinin farklılıklarına göre 5 izotipe ayrılır; İgG, İgA, İgM, İgD ve İgE. Her bir izotip, büyüklük, elektriksel yükü,aminoasit dizilimi ve fonksiyonları açısından birbirinden farklıdır. Ayrıca İgG dört alt sınıfa (İgG1, İgG2, İgG3, İgG4) ve İgA iki alt sınıfa (İgA1, İgA2) ayrılır. İgM ve İgD olgun B lenfositlerin yüzeyinde yer alan glikoproteinlerdir (10). İmmünglobulin alt tiplerinin özellikleri ve fonksiyonları Tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo 2. 1. İmmünglobulinlerin alt tiplerinin özellikleri ve fonksiyonları

Ig İzotipi	Alt sınıfları	Ağır zinciri	Serum konsant-rasyonu (mg/mL)	Serum yarılanma ömrü(gün)	Salgısal formu	Fonksiyonları
İgG	İgG1-4	γ (1,2,3 veya 4)	13.5	23	Evet	Opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite, neonatal immünite, B hücrelerin inhibisyonu
İgA	İgA1,2	α (1veya 2)	3.5	6	Evet	Mukozal immünite
İgM	Yok	μ	1.5	5	Evet	Deneyimsiz B hücre antijen reseptörü, kompleman aktivasyonu
İgE	Yok	ε	0.05	2	Evet	Helmintlere karşı savunma, erkenaşırı duyarlılık
İgD	Yok	δ	Eser	3	Yok	Deneyimsiz B hücre antijen reseptörü

İgG serum immünglobulinlerinin %70-75'ini oluşturur ve serumda sekonder cevap sırasında üretilen başlıca immünglobulindir. İgG'nin dokulara dağılımı iyidir, plasentayı geçer ve yarı ömrü 21-23 gündür (41, 42).

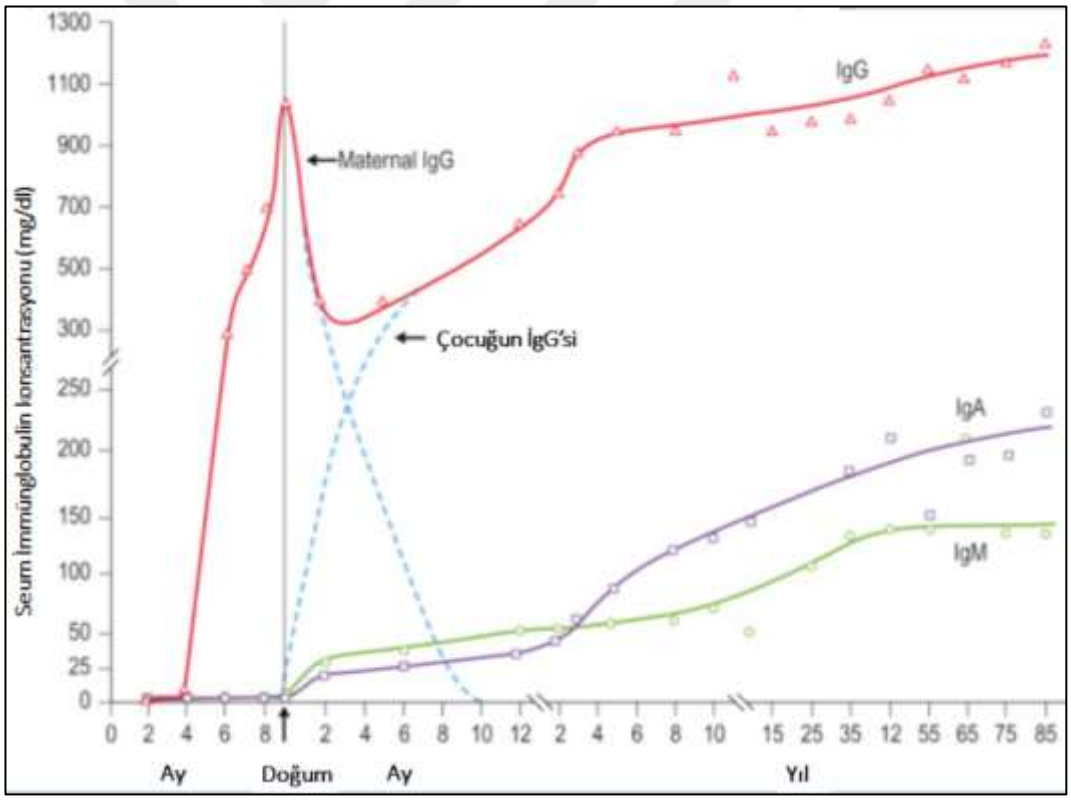
İgM ise immünglobulin havuzunun %10'unu oluşturur ve pentamer şeklinde bulunduğundan dolaşımdaki en büyük immünglobulindir. İgM molekülleri, B hücreleri üzerinde monomerik formda antijen tanıyan reseptörler olarak bulunurlar.

Serum immünglobulinlerinin %15-20'si İgA'dır. Seromüköz salgılardaki (tükrük, kolostrum, süt, trakeobronşial ve genitoüriner salgılar) başlıca immünglobulindir. İnsanlarda İgA'nın %80'i monomerik, kalanı ise dimerik haldedir. Sekresyonlardaki İgA dimeriktir (43).

İgD serum immünglobulinlerinin %1'inden azını oluşturur. İgD de, İgM gibi B hücre reseptörü olarak transmembran ve monomerik bir şekilde bulunur.

İgE diğer izotiplere göre çok az miktarda dolaşımda saptanır. Serumda monomerik şekildedir. Bazofil ve mast hücreleri yüzeylerinde yüksek afinite ile İgE bağlayan reseptörler içerirler (10).

İgA, İgM, İgD ve İgE transplasental geçişi olmayan antikorlardır. Sağlıklı bebeklerde serum İgM düzeyi ilk ayda çevresel antijen maruziyeti sayesinde hızla yükselmeye başlar. Serum İgA düzeyi ise daha yavaş artış gösterir. İgM erişkin düzeye en erken ulaşan immünglobulin izotipidir. Ardından İgG ve en son olarak da İgA erişkin düzeye ulaşır. (Şekil 2.9) (44). Bu nedenle çocuklarda immünglobulin düzeyleri değerlendirilirken yaşa göre referans değerler kullanılmalıdır.



Şekil 2. 9. Fetüs ve yenidoğanda immünglobulin düzeyleri (44)

2.5. Antikor Eksikliği İle Giden Primer İmmün Yetmezlikler

B hücre yokluğu ve fonksiyon anormallikleri, azalmış immünoglobulin üretimi ve antikor eksikliğiyle sonuçlanır. Bu eksiklikler tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, özellikle de otit, sinüzit ve pnömoniye neden olur. Tüm bunlar hayatın ilk yılında anneden geçen antikorların kaybolmasıyla başlar. Enfeksiyonlar sıklıkla solunum yoluna ek olarak deri ve gastrointestinal sistemi de tutabilir (20-22).

Uluslararası İmmünYetmezlik Dernekleri Birliği (IUIS:the International Union of Immunulogical Societies) tarafından Ocak 2020'de primer immün yetmezliklerin yeni sınıflanması yayınlanmıştır. Buna göre antikor eksiklikleri Tablo 2.2' deki gibi sınıflandırılmıştır (8).

Tablo 2. 2. Antikor eksikliği ile giden immün yetmezlikler (8)

Tanılar
1. Tüm İg izotiplerinde ciddi düşüklük ve beraberinde B hücrelerinin düşüklüğü ve yokluğu ile karakterize hastalıklar
Btk Eksikliği, X'e bağlı agamaglobulinemi
μ ağır zincir eksikliği
λ5 eksikliği
Igα eksikliği
Igβ eksikliği
BLNK eksikliği
p110δ eksikliği
p85 eksikliği
E47 transkripsiyon faktör eksikliği
SLC39A7 (ZIP7) eksikliği
Hoffman sendromu/TOP2B eksikliği
2. Normal veya düşük B hücre sayıları ile birlikte en az 2 İg izotipinde düşüklük ile karakterize hastalıklar, YDİY fenotipi
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY)
Aktive p110δ sendromu (APDS)
PTEN eksikliği
CD19 eksikliği
CD81 eksikliği
CD20 eksikliği

CD21 eksikliği
TACI eksikliği
BAFF reseptör eksikliği
TWEAK eksikliği
TRNT1 eksikliği
NFKB1 eksikliği
NFKB2 eksikliği
IKAROS eksikliği
IRF2BP2 eksikliği
ATP6AP1 eksikliği
ARHGEF1 eksikliği
SH3KBP1 (CIN85) eksikliği
SEC61A1 eksikliği
RAC2 eksikliği
Mannozil-oligosakkarid glukosidaz eksikliği

3. İgG ve İgA düzeylerinde ciddi düşüklük ile birlikte normal veya artmış İgM düzeyleri ve normal B hücre sayısı ile karakterize hastalıklar, hiper İgM

AID eksikliği
UNG eksikliği
INO80 eksikliği
MSH6 eksikliği

4. İzotip veya hafif zincir eksiklikleri ve normal B hücre sayıları ile karakterize hastalıklar

Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları
κ zincir eksikliği
İzole IgG alt grup eksiklikleri
IgA ve IgG alt grup eksiklikleri
Asemptomatik seyir gösterebilenler
Selektif IgA eksikliği
Normal Ig düzeyi ve B hücre sayıları ile birlikte spesifik antikor eksiklikleri
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi
CARD11 GOF
Selektif IgM eksikliği

İmmün sistemin kompleks yapısı, immün yetmezliklerin çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkması ve zamanla yeni immün yetmezlik hastalıklarının tanımlanması klinisyenlerin tanıya ulaşmasını güçleştirmektedir. Bu güçlüğü gidermek için IUIS, 2013'den beri 2 yılda bir hastalarda görülen klinik ve laboratuar bulgularını, hastalıklardaki genetik defektleri belirten fenotipik sınıflamayı yayınlamaktadır.

İmmünglobulin düşüklüğü ile başvuran bir hastada öykü, fizik muayene ve laboratuvar ipuçları birleştirilerek tanıya gidilebilir. Fenotipik sınıflama antikor eksikliklerinde tanıya ulaşmayı kolaylaştırmaktadır (14) (Tablo 2.3 ve Tablo 2.4)

Tablo 2.3. Antikor eksikliklerinin fenotipik sınıflaması **a.** Hipogamaglobulinemi (14)

<table>
<tr><th colspan="3">Antikor Eksiklikleri
a. Hipogamaglobulinemi</th></tr>
<tr><td colspan="3">İgG, İgA ve/veya İgM ↓↓
Sekonder nedenler dışlanmalı : İlaç, myelom, lenfoma, idrar cilt ya da GİS' den İg kaybı
Flow sitometride B lenfosit sayımı düşük (CD19+)</td></tr>
<tr><td>B hücre yok</td><td colspan="2">B hücre > %1</td></tr>
<tr><td>Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar
Tüm İg izotipleri düşük</td><td colspan="2">Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Fenotipi</td></tr>
<tr><td rowspan="8">X'e bağlı agamaglobulinemi BTK.
Bazı hastalarda İg saptanabilir
ProB Hücre normal
OR
μ ağır zincir eksikliği
IGHM
Igα eks. CD79A,
Igβ eks. CD79B
BLNK eks. BLNK,
λ5 eks. IGLL1,
Pro B hücre normal

E47 transkripsiyon faktör eks. TCF3 Ciddi büyüme geriliği
p85 eks. PIK3R1.
Sitopeni B hücre düşük
p110δ eksikliği PIK3CD
Otoimmün komplikasyonlar
ZIP7 eksikliği SLC39A7.
Erken başlangıçlı enfeksiyonlar, büllöz dermatoz, trombositopeni

OD
E47 transkripsiyon faktör eks. TCF3
Hoffman Sendromu TOP2B.
Dismorfik yüz, ekstremite anomalisi</td><td>YDIY- genetik defekt belirtilmemiş
Değişken klinik fenotip: sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar, poliklonal lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeni ve/veya granulomatöz hastalıklar</td><td>CD 19 eks. CD19.
Tekrarlayan enf, glomerulonefrit</td></tr>
<tr><td></td><td>CD 81 eks. CD81.
Tekrarlayan enf, glomerulonefrit
CD19 eks fenokopisi</td></tr>
<tr><td>Aktive p110δ sendromu (APDS)
OD. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar. Lenfadenopati, lenfoproliferasyon, lenfoma.
Düşük hafıza B hücresi
Yüksek tranzisyonel B hücresi
PIK3CD GOF. EBV+CMV viremisi, otoimmünite
PIK3R1. Gelişimsel gecikme</td><td>CD21 eks.
Tekrarlayan enf, düşük İgG, anti-pnömokokal yanıtta bozulma</td></tr>
<tr><td></td><td>TRNT1 eks. TRNT1.
Konjenital sideroblastik anemi, gelişimsel gecikme, B hücre eks, hipogamaglobulinemi</td></tr>
<tr><td>PTEN Eks. (LOF) PTEN.
OD. Lenfoproliferasyon, otoimmünite, gelişimsel gecikme</td><td>NFKB1 eks. NFKB1. OD.
Tekrarlayan sinopulmoner enf, KOAH, EBV proliferasyonu, otoimmün sitopeni, alopesi ve otoimmün tiroidit, İg normal/düşük, B hücre düşük/normal, hafıza B düşük</td></tr>
<tr><td>ARHGEF1 eks. ARHGEF.
Tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşiektazi</td><td></td></tr>
<tr><td>SH3KBP1 eks. SH3KBP1. (CIN85) XL.
Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar</td><td>NFKB2 eks. NFKB2. OD.
Tekrarlayan sinopulmoner enf, alopesi ve endokrinopati, düşük B hücre</td></tr>
<tr><td>SEC61A1 eks. SEC61A1. OD.
Ciddi tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları</td><td></td></tr>
<tr><td>RAC2 eks. RAC2. OR
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, poststreptokokal glomerulonefrit, ürtiker.
Bazı vakalarda selektif İgA eks.</td><td>IKAROS eks. IKZF1. OD.
Tekrarlayan sinopulmoner enf, artmış ALL riski, otoimmünite,
Düşük proB hücre,
Düşük/normal B hücre</td></tr>
<tr><td colspan="2">CD20 eks. CD20.
Tekrarlayan enf, düşük İgG, normal/yüksek İgA ve İgM</td><td>ATP6AP1 eks. ATP6AP1 XL.
Hepatopati, lökopeni, düşük bakır,
Değişken İg düzeyleri</td></tr>
<tr><td colspan="2">TAC2 eks. TNFRSF13B (TACI). OR/OD.
Değişken klinik ekspresyon ve penetrans</td><td rowspan="3">Mannozil oligosakkarid glukozidaz eks. (MOGS) MOGS (GCS1)
Hipogamaglobulinemiye kıyasla düşük viral ve bakteriyel enf, ciddi nörolojik hastalık
-Konjenital glikolizasyon defekti tip IIb (CDG-IIb=)</td></tr>
<tr><td colspan="2">BAFF reseptör eks. TNFRSF13C (BAFF-R).
Değişken klinik, düşük İgG ve İgM</td></tr>
<tr><td colspan="2">TWEAK eks. TWEAK (TNFSF12). OD. Pnömoni, bakteriyel enf, siğiller, trombositopeni, nötropeni, düşük İgM ve İgA, anti-pnömokokal antikor eksikliği</td></tr>
<tr><td colspan="2">IRFBP2 eks. IRF2BP2. Tekrarlayan enf, olası otoimmünite ve inflamatuar hastalıklar, hipogamaglobulinemi, İgA eks.</td><td></td></tr>
</table>

Tablo 2. 4. Antikor eksikliklerinin fenotipik sınıflaması **b.** Diğer antikor eksiklikleri (14)

<table>
<tr><th colspan="3">Antikor Eksiklikleri
b. Diğer Antikor Eksiklikleri</th></tr>
<tr><td>İgG ve İgA 'da ciddi düşüklük
Normal veya artmış İgM
Normal B hücre sayısı</td><td>İzotip, Hafif Zincir veya Fonksiyonel Eksiklikler
Normal B hücre sayısı</td><td>NF-κB aktivasyonuna bağlı
yüksek B hücre sayısı</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AID Eksikliği AICDA.
OR veya OD
Bakteriyel enfeksiyonlar,
lenfadenopati.
Normal hafıza B hücreleri
OR formda somatik
hipermutasyon eksikliği</td><td>Selektif İgA eksikliği Bilinmiyor.
Asemptomatik olabilir
Bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmünite
İgA çok düşük/yok
Diğer izotipler normal
Spesifik antikorlar normal</td><td>CARD11 GOF CARD11.
OD
BENTA sendromu
Splenomegali
Lenfadenopati
Zayıf aşı yanıtı</td></tr>
<tr><td colspan="2">Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi Bilinmiyor.
Ciddi enfeksiyonlar yok
Aşı antijenlerine antikor yanıtı normal
İgG ve İgA düşük</td></tr>
<tr><td>UNG Eksikliği UNG.
Lenfadenopati</td><td colspan="2">İgG altgrup ve İgA eksikliği Bilinmiyor.
Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
Asemptomatik olabilir
İgA düşüklüğü ve en az bir İgG altgrupta düşüklük</td></tr>
<tr><td rowspan="2">INO80 Eksikliği INO80.
Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar</td><td colspan="2">İzole İgG altgrup eksikliği Bilinmiyor.
Genellikle asemptomatik
Düşük bir kısmında spesifik antijen ve tekrarlayan viral/bakteriyel enfeksiyonlara zayıf antikor yanıtı
En az bir İgG altgrubunda düşüklük</td></tr>
<tr><td rowspan="4">MSH6 MSH6.
Ailede veya kişide kanser hikayesi
Değişken İgG defektleri
Bazen İgM'de artış
Normal B hücre
Düşük switched memory B</td><td colspan="2">İg ağır zincir mutasyon ve delesyonları
14q32 de mutasyon/delesyon.
Asemptomatik olabilir
IgG ve/veya İgA altgruplarında eksiklik
İgE düşüklüğü eşlik edebilir</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kappa zincir eksikliği IGKC.
Asemptomatik
Tüm İg lambda hafif zincirine sahip</td></tr>
<tr><td colspan="2">Selektif İgM eksikliği Bilinmiyor.
Pnömokokal/bakteriyel enfeksiyonlar
Serum İgM yokluğu</td></tr>
</table>

2.6. Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi

2.6.1. Tanım

Bebeklerde 3-6 aylar arasında görülen fizyolojik hipogamaglobulinemi durumunun antikor oluşturmada bozulma olmaksızın 6. aydan sonra da devam etmesi süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olarak tanımlanır (45).

SÇGH hastalarında İgG değerinin normal aralığa gelmesi genellikle 4 yaş civarında olmaktadır (20). Tanı kriterlerinde normal immünglobulin değerlerine dönme yaşının üst limiti 4 yaş olarak verilse de; bazı çalışmalarda tam düzelme yaşı daha ileri yaşlara hatta erişkin döneme kadar uzayabilmektedir (46). Bu hastalar son yıllarda sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi olarak isimlendirilmektedir (47, 48).

2.6.2. Etiyoloji

SÇGH patogenezi net olmamakla beraber yapılan çalışmalarda farklı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Siegel ve ark yaptığı çalışmada; SÇGH tanılı hastaların B hücre sayı ve fonksiyonlarının normal olduğunu ancak bu hastalarda CD4+ yardımcı T hücre maturasyonunda ve B hücre uyarımında defekt olduğunu göstermişlerdir (49). Fudenberg 1964 yılında yaptığı çalışmada fetal İgG molekülünde bulunan ancak maternal İgG yapısında bulunmayan antijenik uyarının; gebelikte maternal anti-gamaglobulin antikoru üretimine neden olduğunu göstermiştir. Bu antikorun; transplasental geçiş ile fetal immünglobulin üretimini geçici süre baskıladığı düşünülmüştür (50). Ancak bu teori daha sonra yapılan prospektif bir çalışma ile desteklenmemiştir (51). Hastalık patogenezindeki bir diğer mekanizma sitokin üretiminde bozukluktur. Yapılan çalışmalarda SÇGH tanılı hastalarda TNF-alfa, TNF-beta, ve IL-10 üretiminde artış olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerin yüksek serum seviyelerinin B hücre fonksiyonlarını etkileyerek İgA ve İgG üretimini azalttığı, bu hastalarda İgG düzeylerinde normale dönememenin TNF-alfa ve TNF-beta üretiminde fazlalık ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (52). Rutkowska ve ark.'nın çalışmasında ise SÇGH tanılı hastaların regülatuar T hücrelerinin (Treg) kontrol grubundan yüksek olduğu ve Treg hücrelerde yaşla birlikte gözlenen düşüşün hipogamaglobulineminin normale dönme zamanıyla korele olduğu gösterilmiştir (53). Soothill ve ark. ise çeşitli PİY tanısı alan hastaların akrabaları arasında SÇGH saptanması nedeniyle SÇGH'nin diğer PİY'lerin öncüsü olduğunu öne sürmüştür (54, 55).

Literatürde patogeneze yönelik farklı veriler olsa da SÇGH'nin moleküler temeli halen kesin olarak bilinmemektedir.

2.6.3. Epidemiyoloji

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi insidansı ile ilgili literatürde geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar SÇGH'ni çok nadir bir durum olarak bildirirken, diğerleri SÇGH'nin nadir bir durum olmadığını öne sürmüşlerdir (56). Hastaların br kısmının asemptomatik olması veya ciddi enfeksiyon tablolarının sık görülmemesi nedeniyle gerçek insidans bilinememektedir. SÇGH ile ilgili bugüne kadar yapılan farklı çalışmalarda hastalık sıklığı Tablo 2.3'de sunulmuştur (1, 11, 24, 45, 56-61).

Tablo 2. 5. SÇGH hastalık sıklığı

Çalışma- Yıl	Toplam hasta sayısı	SÇGH tanısı alan vaka sayısı	Hastalık sıklığı
Tiller&Buckley, 1978	10000	11	%0,1
Dressler, 1989	8000	5	%0,01
Cano, 1990	247	13	%5
Walker, 1994	2568	40	%1,5
Dalal, 1998	1632	35	%2,1
Doğu, 2002	464	30	%4,6
Yorulmaz, 2006	1054	400	%37,9
Aldırmaz, 2014	232	43	%13,4
Schatorjé, 2014	2076	488	%24
Kılıç,2015	78	15	%19,2

Türkiye'de ulusal hasta kayıt sistemi bulunmamaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda immün yetmezlik tanılı hastalarda antikor eksiklikleri %71,8 - %92,8 oranında görülmektedir (24, 58, 60, 62). Primer immün yetmezlik tanısı alan hastalar içerisinde SÇGH tanısı alan hasta oranı, Ege Ünivesitesi'nin serisinde %12,5 Fırat Üniversitesi'nin serisinde %19,2, Konya Üniversitesi'nin serisinde %37,9

saptanmıştır (24, 58, 62). Kliniğimizde 2013 yılında yapılan çalışmada antikor eksikliği vakalarının %57,5'ini SÇGH olgularının oluşturduğu gösterilmiştir (17).

2.6.4. Klinik Bulgular

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi tanısı alan hastalar klinik bulgularına göre 2 grupta incelenebilir. Etkilenen çocukların bir kısmı asemptomatikken, diğerlerinde tekrarlayan enfeksiyonlar mevcuttur. Asemptomatik hastalar; başka nedenlerle immünglobulin düzeyleri bakılmış olan ve düşüklük saptanan hastalardır (63). Bu hastaların İg düzeyleri yaşla birlikte sıklıkla normal aralıklara gelir (5, 25, 54, 63). Semptomatik olan hastaların başvuru nedenleri arasında tekrarlayan üst ve alt solunum yolu ile gastrointestinal sistem enfeksiyonları yer almaktadır. Klinik spektrum ve enfeksiyon şiddeti; otitis media ve bronşiolitten, nadiren de olsa bakteriyel menenjit gibi hayatı tehdit eden invaziv enfeksiyonlara kadar değişmektedir (25).

Enfeksiyonlar genellikle maternal antikorların düşüşü ile 6. aydan sonra başlar ve yaşla birlikte sıklığı azalır. En sık görülen enfeksiyon etkenleri *Streptoccus pneumonia, Haemophilus influenza ve Staphyloccocus aureus*'dur (4).

SÇGH hastalarında enfeksiyonlar dışında görülen klinik bulgulardan biri allerjik hastalıklara yatkınlıktır. Yapılan bir çok çalışmada astım ve atopik dermatit gibi allerjik hastalıkların SÇGH tanılı hastalarda sık gözlendiği görülmektedir. SÇGH tanısı olan hastaların %26,5–%63 oranında allerjik hastalık sıklığı bildirilmiştir (9, 24, 48, 56). SÇGH ve allerjik hastalık birlikteliğinin neden sık olduğu, allerjik hastalıklarda altta yatan mekanizmaların mı hipogamaglobulinemiye yatkınlık yarattığı yoksa hipogamaglobulinemiye neden olan mekanizmaların mı allerjiyi tetiklediği henüz bilinmemektedir. Bu konudaki hipotezlerden birisi allerjik yakınmaları olan hastalarda allerjenle tetiklenen gastrointestinal inflamasyonun sonucu olarak bağırsaktan veya deriden İg kaybıyla hipogamaglobulinemi gelişmesidir (64, 65). Bir diğer hipotez ise; hipogamaglobulinemiden kaynaklanan enfeksiyonların neden olduğu mukozal hasar ve inflamasyona bağlı allerjen transferinin kolaylaşmasıdır (9, 66).

Literatürde SÇGH tanılı hastalarda nötropeni, trombositopeni gibi hematolojik bulgular da bildirilmiştir (45).

2.6.5. Tanı

SÇGH tanısı, retrospektif bir ekartasyon tanısıdır. Tanı hastaların izlemlerinde İg düzeylerinin normale dönmesi ile konulabilmektedir. SÇGH tanısı için spesifik bir laboratuvar bulgusu mevcut değildir. Farklı çalışmalarda tanı kriterleri değişkenlik göstermektedir.

SÇGH tanısı için Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu 2019 Tanı kriterleri;

1. Yaşamın ilk üç yılında en az iki kez ölçümde İgG serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin altında saptanması
2. Bilinen hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması
3. Dört yaşa kadar kendiliğinden düzelmiş olması (6).

Dört yaşından büyük olup hipogamaglobulinemisi devam eden ve antikor eksikliği ile seyreden diğer primer immün yetmezlik kriterlerini karşılamayan hastaların 'sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi' tanısı ile izlenmesi önerilmektedir (46, 48, 62).

Yapılan bazı çalışmalarda bu hastaların İgG düzeylerinin 7-8 yaşa kadar düzeldiği, bir kısmının da düzelmediği gösterilmiştir (46, 62).

SÇGH'nde diğer immün yetmezliklerden farklı olarak İgG düzeyleri yaşa göre 2SD'un altındadır ancak aşılara karşı antikor yanıtı ve izohemaglutinin yanıtları normaldir. İgA ve/veya İgM düzeylerinde de düşüklük saptanabilir. Hastaların lenfosit alt grupları sayı ve fonksiyon olarak normaldir (24, 45, 56, 67).

Hastalar genellikle normal büyüme-gelişme ve fizik muayene bulgularına sahiptir. Kronik otit ve rinit dışında, kronik yakınmalar gözlenmez. Enfeksiyonların çoğu sekelsiz iyileşir, akciğer görüntülemelerinde bronşiektazi veya diğer kronik değişiklikler görülmez (68).

2.6.6. Ayırıcı Tanı

SÇGH' li olguların tanısı retrospektif konulduğu için kesin tanı konuluncaya kadar diğer primer immün yetmezlik durumları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu nedenle 3-6 aylık aralıklarla hastaların klinik bulguları ve immünglobulin düzeyleri takip edilmelidir. SÇGH kendi kendi sınırlayan bir hastalıktır. Tanısı için spesifik laboratuar bulgusu bulunmamaktadır. Bu nedenle tanı ve takip aşamasında SÇGH; agammaglobulinemi ve yaygın değişken immun yetmezlik gibi başvuru anında benzer bir klinikle gelebilen diğer tanılardan ayrılmalıdır (25).

Tipik olarak, agamaglobulinemi kolayca SÇGH'den ayırt edilebilir. Agamaglobulinemi; B lenfosit yokluğu, antikor üretememe, tüm İg izotiplerinde ciddi bir eksiklik, normal periferik lenfoid dokuların olmaması ve hayatın ilk iki yılında başlayan şiddetli piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir (25, 69, 70).

YDİY ise tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon ve granülomatöz lezyonların görülebildiği klinik olarak heterojen bir tablodur. SÇGH'den izohemaglutinin ve/veya aşı antikor yanıtlarının negatif oluşuyla ayırt edilebilir. Bir diğer ayırt ettirici bulgu izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerinin YDİY olgularının çoğunda düşük olmasıdır. YDİY'de organ hasarı, bronşiektazi gibi komplikasyonlar geç tanı nedeniyle olguların çoğunda gelişmektedir.

SÇGH tanısı düşünülen hastalarda allerji, anatomik bozukluklar, kompleman eksiklikleri, silier fonksiyon bozuklukları, kistik fibrozis gibi enfeksiyon sıklığının arttığı durumlarla, ilaç kullanımı, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom, enfeksiyon ve malignite gibi durumlara bağlı sekonder immün yetmezlikler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

2.6.7. Takip

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinde İg düzeylerinin normale dönme zamanları farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda 3 yaş altında

normalde dönme yüzdesi %22-%66 arasındayken, hastaların %95'inde 10 yaşta bakılan İg düzeyleri normal sınırlar içerisindedir (48, 55, 56).

Hipogamaglobulinemi altta yatan başka bir PİY hastalığının öncü bulgusu da olabilir. Bu nedenle immünglobulin düzeyleri normale dönmeyen hastalarda ileri immünolojik ve klinik değerlendirmenin yapılması ve bunun belirli aralıklarla tekrarlanması önemlidir.

2.6.8. Tedavi

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisine yönelik spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalarda gözlenen alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, otit gibi enfeksiyonlarda destek tedavisi ve antibiyoterapi gerekebilmektedir. Nadiren yatış gerektiren ciddi enfeksiyonlar gözlenmektedir.

Tekrarlayan enfeksiyonu olan semptomatik hastalar antibiyotik profilaksisinden fayda görebilir. Nadiren, antibiyotik profilaksisine cevap vermeyen, tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olan hastalarda, immünglobulin replasmanı uygulanır (5, 10, 11). Literatürde değişik vaka serilerinde hastaların %33 ile %79'una profilaktik antibiyotik tedavisi, %6 ile %16' sına kısa süreli immünglobulin replasmanı verilmiştir (4, 56, 71, 72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2007 ve Aralık 2018 yılları arasında geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı alan ve bu tanılarla takip edilmekte olan 318 hastanın dosyaları ve bilgisayar kayıtları retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 18-1211-18. 12 Kasım 2018).

3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Ocak 2007 ve Aralık 2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve ESID tanı kriterilerine göre geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi düşünülen tüm olgular araştırmaya dahil edilmiştir. Bu kriterler şunlardır:

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobülinemi tanısı için;

1. Yaşamın ilk üç yılında en az iki kez ölçümde İgG serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin altında saptanması
2. Bilinen hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması
3. Dört yaşa kadar kendiliğinden düzelmiş olması

Sınıflandırılamayan Hipogamaglobulinemi tanısı için;

1. Yukarıda tanımlanan tanı kriterlerinin ilk 2 maddesini karşılaması
2. Hipogamaglobulineminin 4 yaşta düzelmemesi (6).

3.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

Geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı dışında kalan, antikor eksikliği ile giden, diğer primer veya sekonder immün yetmezlik tanılı hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.3. Çalışmanın Yöntemi

Hastaların dosya ve bilgisayar kayıtları incelenerek, önceden hazırlanmış takip formuna uygun olarak; adı/soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti, semptomların başlama ve tanı yaşları, başvuru anındaki semptomları ve fizik muayene bulguları, aile öyküleri, laboratuar tetkiklerinden tam kan sayımı, serum immünglobulin düzeyleri, izohemaglutinin titreleri ile spesifik antikor yanıtları (anti-HBs ve anti-rubella İgG), periferik kan lenfosit alt grupları, lenfosit aktivasyon yanıtı ve Recent Thymic Emigrants (RTE), B hücre alt grupları, radyolojik görüntüleme ile saptanan bulgular, uygulanan tedaviler, izlem süreleri ve düzelme zamanları kaydedildi (Hasta takip formu Şekil 3.1).

Hastaların tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda ve Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir. Hastaların kantitatif immünglobulin (İgA, İgG ve İgM) düzeyleri nefelometrik yöntemle Total İgE düzeyleri ELİSA yöntemiyle çalışılmış olup, referans aralıkları olarak aynı yaş grubundaki sağlıklı Türk çocuklarının kantitatif immünglobulin değerleri kullanılmıştır (73). Periferik kan lenfosit alt grupları, lenfosit aktivasyon yanıtları ve RTE ölçümleri Pediatrik İmmünoloji laboratuvarında çalışılmış olup, değerler aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır (74). Aşıya karşı spesifik antikor yanıtları anti-HBs antikoru ve anti-rubella İgG değerleri ELİSA ile değerlendirilmiştir. Kan grubu AB olmayan hastaların izohemaglütinin titreleri bakılarak, 1 yaş üzerinde 1/8 ve üzerindeki titreler normal kabul edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik programı ile yapıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama ± standart sapma (SD), ortanca (minimum-maksimum) değerleri, kesikli verilerde ise hasta sayısı (yüzde) değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testi kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan değişkenlerde Bağımsız Örneklem t testi ile, uymayan değişkenlerde ise Mann Whitney U ile analiz yapıldı. Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Hasta Takip Formu:

Adı Soyadı / Protokol No:

Doğum tarihi / Yaş:

Semptomların başlama ve tanı yaşı:

Semptomları:

Sık üst solunum yolu enf. (yılda>8):

Pnömoni:

Bronşiolit:

İshal akut/kronik:

Oral moniliazis:

Otit:

Sinüzit:

Artrit/Osteomyelit:

Menenjit/Sepsis:

Piyodermi:

Bronşiektazi:

Aşıya bağlı enf.:

Allerjik hastalık/ Varsa ne olduğu:

Egzema:

Malnütrisyon/ Gelişme geriliği:

Otoimmünite:

Hastanede yatış gerektiren enfeksiyon varlığı/ nedeni:

Soygeçmiş:

Akrabalık: Ailede benzer hastalık öyküsü:

Tanıda muayene bulguları:

Moniliazis: Deri bulguları:

LAP: Nörolojik bulgu:

Hepatomegali, splenomegali:

Tanıda Laboratuar Bulguları:

Hb, BK, Plt, MCV, RDW, TLS, TGS, TES, serum albumin

Serum İgG, İgA, İgM, İgE

Kan Grubu, İzohemaglutinin: Anti A, Anti B

Aşıya antikor yanıtı: Anti HBs, Anti Rubella İgG

İgG alt grupları: İgG1,İgG2,İgG3,İgG4

Periferik kan lenfosit alt grupları:

CD3+ CD16-CD56-

CD3-CD16+CD56+

CD3+CD4+

CD3+CD8+

CD19+

CD20+

Lenfosit Aktivasyonu ve RTE

B Hücre Alt Grupları

Serum İgE, Spesifik Antikor Pozitifliği (Phadiotop, FX5)

Prick Test Pozitifliği, Solunum Foksiyon Testi

Tanıda Radyolojik Bulgular (gerekli ise): PAAC gr, Waters gr. HRCT, Diğer

Tedavi ve İzlem:

Uygulanan Tedavi: TMP-SMX / Amoksisilin profilaksisi

IVIG: Doz: Süre:

Alerjik hastalık tedavisi:

Tedavi sonrası yıllık enfeksiyon / hastaneye yatış sayısı:

İzlemde TKS anormalliği:

İzlemde İg düzeyleri:

Takip süresi:

Serum İgG, İgA, İgM normale dönüş yaşları

Takipte eklenen yeni bulgular

Şekil 3. 1. Hasta takip formu

4. BULGULAR

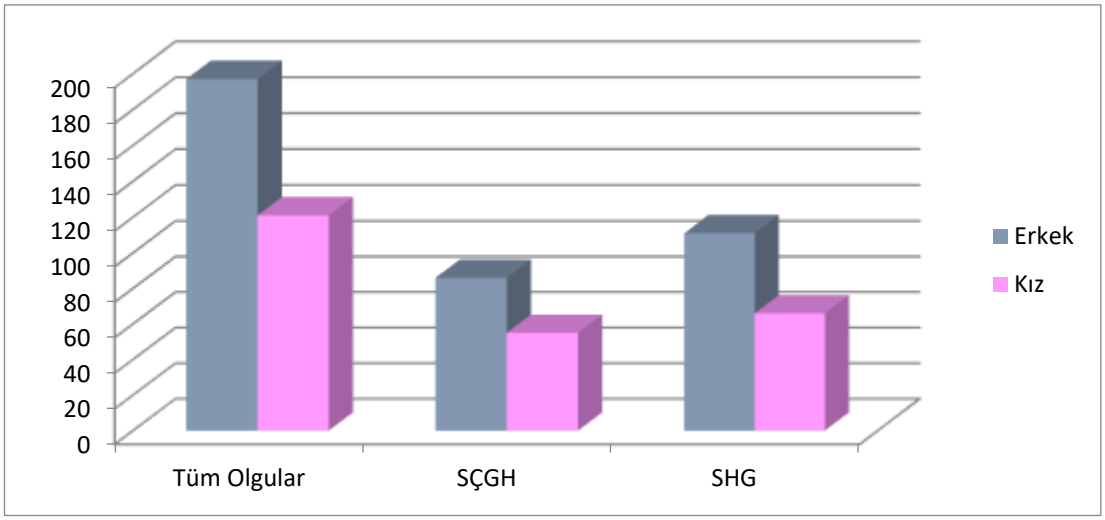
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2007 ve Aralık 2018 yılları arasında geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı alan ve bu tanılarla takip edilmekte olan 318 olgunun; tanılara göre dağılımı Tablo 4.1'de sunulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,3'ünü (n=141) Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), %55,7'sini (n=177) Sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi (SHG) olgularının oluşturduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma Grubunda Yer Alan Olgular

Tanı	Hasta sayısı	(%)
Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi	141	44,3
Sınıflandırılamayan Hipogamaglobulinemi	177	55,7
Toplam	318	100

4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımları Şekil 4.1'de görülmektedir. Hastaların %38'i (n=121) kız, %62'si (n=197) erkekti ve tanılar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,816).



Şekil 4. 1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Semptomların başlama yaşı median (min-max) SÇGH olgularında 7 ay (1-23), SHG tanılı olgularda 8 ay (1-30) olarak saptandı. Hastaların tanı yaşları; SÇGH tanılı hastalarda median 15 ay (7-33), SHG tanılı hastalarda 20 aydı (6-36). SÇGH ve SHG tanılı hastaların tanı yaşları ve semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. SHG tanılı olanların tanı yaşı ve tanı süresi SÇGH tanılı olanlara göre yüksekti ($p<0,001$).

Eş akrabalığı SÇGH tanılı hastaların %16'sında (n=23), SHG tanılı hastaların %14'ünde (n=25) vardı. Gruplar arasında eş akrabalığı bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,589$). Ailede benzer hastalık toplamda 5 olguda (%2) mevcuttu ve bu olguların hepsinde kardeşlerde geçici hpipogamaglobulinemi tanısı mevcuttu. Kardeşte hipogamaglobulinemi olan SHG grubundaki 4 olguda ebeveyn akrabalığı yoktu. İzlemde İg düzeylerinin zamanla normale döndüğü görüldü. SÇGH grubundan bir hastanın kardeşinde de geçici hipogamaglobulinemi saptandı. Bu hastanın immünglobulin düzeylerinin 33. ayda normale döndüğü görüldü.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Tanılara göre hastaların demografik özellikleri

		SÇGH (n=141)	SHG (n=177)	Toplam (n=318)	P değeri
Cinsiyet (K/E)	n (%)	55/86 (39/61)	66/111 (37/63)	121/197 (38/62)	0,816
Semptomların başlama yaşı	Median (ay) (Min-Max)	7 (1-23)	8 (1-30)	7 (1-30)	0,167
Tanı yaşı	Median (ay) (Min-Max)	15 (7-33)	20 (6-36)	18 (6-36)	**<0,001**
Semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki süre	Median (ay) (Min-Max)	8 (0-27)	11 (0-35)	10 (0-35)	**<0,001**
Akrabalık	n (%)	23 (16)	25 (14)	48 (15)	0,589
Benzer Hastalık	n (%)	1 (1)	4 (2)	5 (2)	0,387

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 318 hastanın %96'sında (n=304) tanıda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Hastaların %4'ü (n=14) başka nedenle bakılan immünglobulin değerlerinde düşüklük saptanması ile tanı almıştı.

SÇGH ve SHG tanılı hastaların başvurudaki semptomlarının dağılımı Tablo 4.3' te gösterilmiştir. En sık başvuru yakınmaları sırasıyla bronşiolit (%62 (n=198)), tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (%53 (n=169)), tekrarlayan otit (%36 (n=116)), pnömoni (%24 (n=75)), ishal (%15 (n=49)), moniliazis (%15 (n=48)) ve sinüzit (%10 (n=32)) olarak belirlendi. İki grup arasında başvuru semptomları sıklığına bakıldığında tekrarlayan ÜSYE, otit ve sinüzit sıklığı SHG tanılı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Pyodermi ise 3'ü SÇGH, 5'i SHG tanılı olmak üzere hastaların 8'inde (%3) görüldü.

Klinik bulgular arasında sepsis toplam 3 hastada (1 SÇGH, 2 SHG) görüldü. Sepsis öyküsü olan hastalarda eş akrabalığı yoktu. İmmünolojik değerlendirmelerinde lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon yanıtları, burst testi, RTE ve B hücre alt grupları normaldi. Hastalardan birinin immünglobulin düzeyleri 37 ayda normale dönmüştü, diğer 2 hasta ise çalışmanın yapıldığı dönemde 5 ve 6 yaşlarında ve İgG düşüklüğü ile izlemlerine devam edilmekteydi. Menenjit; SÇGH tanılı bir hastada saptandı. Bu hasta sık hastalanma nedeniyle başvurmuş, 20 aylıkken İgG düşüklüğü ile tanı almıştı. Ailede akrabalık yoktu. 6 aylıkken aseptik menenjit ile hastane yatışı mevcuttu ve hasta sekelsiz olarak taburcu edilmişti. İmmünolojik değerlendirmesinde anti-Hbs ve anti-Rubella İgG pozitif, lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyonları, RTE, B lenfosit alt grupları ve İgG alt grupları normaldi. Hastanın İgG düşüklüğü 40. ayda düzelmişti.

Tablo 4.3. Hastaların tanıdaki semptom ve bulguları

n (%)	SÇGH (n=141)	SHG (n=177)	Toplam (n=318)	P değeri
Enfeksiyon varlığı	132 (%94)	172 (%97)	304 (%96)	0.142
Sık ÜSYE	60 (%43)	109 (%62)	169 (%53)	**0,001**
Otit	43 (%31)	73 (%41)	116 (%36)	**0,048**
Pnömoni	30 (%21)	45 (%26)	75 (%24)	0,388
Bronşiolit	81 (%58)	117 (%66)	198 (%62)	0,114
İshal	20 (%14)	29 (%16)	49 (%15)	0,570
Sinüzit	5 (%3,5)	27 (%15)	32 (%10)	**0,001**
Moniliazis	25 (%18)	23 (%13)	48 (%15)	0,242
Menenjit	1 (<%1)	-	1 (<%1)	
Sepsis	1 (<%1)	2 (%1.5)	3 (%1)	
Pyodermi	3 (%2)	5 (%3)	8 (%3)	
Bronşiektazi	1 (<%1)	-	1 (<%1)	
Organomegali	-	3 (%1.7)	3 (<%1)	
Lenfadenopati	2 (%1)	3 (%2)	5 (%2)	
Büyüme geriliği	17 (%9)	7 (%5)	24 (%8)	0,063
Cilt Bulguları	18 (%13)	15 (%9)	33 (%10)	0,213

Hastaların fizik incelemeleri değerlendirildiğinde büyüme geriliği hastalarımızın %8' inde (n=24) görüldü. Bu olguların antropometrik incelemelerinde; SÇGH'li 17 hastanın vücut ağırlığı, SHG'li 5 hastanın vücut ağırlığı, SHG'li 2 hastanın ise vücut ağırlığı ve boyu 3 persentil altında saptandı. SÇGH tanılı olguların hepsi izlemde normal büyüme eğrilerini yakalamıştı. SHG grubundaki olguların ikisinde çalışma tamamlandığında boy kısalığı devam etmekte ve pediatrik endokrinoloji tarafından takip edilmekteydiler. Bu iki olgunun lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyonları ve RTE normal saptandı. B lenfosit alt grupları olguların birinde normal iken diğerinin izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri düşüktü. Hastaların %10' unda (n=33) cilt bulguları mevcuttu. En sık görülen cilt muayene bulgusu ise egzema idi. İki grup arasında cilt bulguları görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,373).

Organomegali SHG tanılı üç olguda; lenfadenopati tüm hastaların %2'sinde (n=5, 2 olgu SÇGH, 3 olgu SHG) görüldü. Olguların kontrol fizik muayeneleri normaldi. SÇGH tanılı bir hastada bronşiektazi görüldü. Bronşiektazisi olan olgunun astım ve gastroözefageal reflü tanıları mevcuttu. Hasta postnatal 2. gününde özefagus atrezisi nedeniyle opere olmuştu. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle 19 aylıkken bakılan immünglobulin düşüklüğü nedeniyle SÇGH tanısı almıştı. Hastanın lenfosit alt grupları,in vitro lenfosit aktivasyon yanıtı, burst testi, RTE ve B lenfosit alt grupları normaldi. Hastanın izlemde immünglobulin değerlerinin dört yaş öncesinde normale döndüğü görüldü.

SÇGH ve SHG tanılı hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlara sıklıkla allerjik hastalıkların eşlik ettiği görüldü. Hastaların %58'inde (n=183) eslik eden en az bir allerjik hastalık mevcuttu. Allerjik hastalıkların görülme sıklığı açısından tanılar karşılaştırdığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,241).

Tablo 4.4. Olgularda allerji varlığı

	SÇGH (n=141)	SHG (n=177)	Toplam (n=318)	P değeri
Allerji n (%)	76 (%54)	107 (%61)	183 (%58)	0,241

Allerjik hastalıkların tanılara göre dağılımı Tablo 4.5' te görülmektedir. Allerjik hastalıkların %44'ünü (n=142) astım, %13' ünü (n=41) atopik dermatit (AD), %1'ini (n=16) besin allerjisi (BA), %1'ini (n=9) allerjik rinokonjuktivit (ARK) ve %1'ini (n=1) ilaç allerjisi oluşturmaktaydı.

Tablo 4.5. Tanılara göre allejik hastalıkların dağılımı

Allerjik Hastalık n (%)	SÇGH (n=141)	SHG (n=177)	Toplam (n=318)	P değeri
Astım	57 (%40)	85 (%48)	142 (%44)	0,176
Atopik dermatit	19 (%13)	22 (%13)	41 (%13)	0,908
Besin Allerjisi	10 (%1)	6 (%1)	16 (%1)	0,876
Allerjik rinokonjonktivit	1 (%1)	8 (%4)	9 (%1)	0,121
İlaç allerjisi	-	1 (%1)	1 (%1)	-

Otoimmünite; çalışmamızdaki hastaların %2,5'ine (n=8) eşlik etmekteydi. SÇGH tanılı hastaların %4,9'unda var iken SHG tanılı hastaların %0,5'inde mevcuttu. Otoimmün hastalıklar arasında ise en sık Hashimato tiroiditinin olduğu görüldü (n=3). Hashimoto tiroiditi dışında SÇGH tanılı 2 hastada periyodik ateş, 1 hastada çölyak hastalığı, 1 hastada ise inflamatuar bağırsak hastalığı (Crohn) mevcuttu. 6 yaşında Crohn tanısı alan hasta; 20 aylıkken tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurmuş ve hastada İgG düşüklüğü saptanmıştı. Hastanın lenfosit alt grupları, RTE, burst testi ve B lenfosit alt grupları normaldi. Antibiyotik profilakphastalıkların tanılara göre dağılımı Tablo 4.6' da görülmektedir.

Tablo 4.6. Hastalarda otoimmünite varlığı

	SÇGH (n=141)	SHG (n=177)	Toplam (n=318)
Otoimmünite n (%)	7 (%4,9)	1 (%0,5)	8 (%2,5)
Hashimato tiroiditi	3		3
PFAPA	2	-	2
Çölyak Hastalığı	1	-	1
İnflamatuar Barsak Hastalığı	1	-	1
Juvenil İdiopatik Artrit	-	1	1

Hastaların %36,5'inde (n=116) en az bir defa enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcuttu (Tablo 4.7). En sık hospitalizasyon nedenleri sırasıyla bronşiolit (%48), pnömoni (%20), gastroenterit (%7), üriner sistem enfeksiyonu (%7), pyodermi (%3), otit (%2), sepsis ve menenjitti (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Olguların hospitalizasyon durumları

	SÇGH (n=141)	SHG (n=177)	Toplam (n=318)	P değeri
Hastane yatışı n (%)	45 (%32)	71 (%40)	116 (%36,5)	0,132

Tablo 4.8. Olguların hospitalizasyon nedenleri

Yatış Nedeni n (%)	SÇGH (n=141)	SHG (n=177)	Toplam (n=318)
Bronşiolit	24 (%17)	35 (%20)	59 (%18)
Pnömoni	14 (%10)	22 (%12)	36 (%11)
Gastroenterit	2 (%1)	5 (%3)	7 (%2)
Üriner enfeksiyon	-	3 (%2)	3 (%1)
Pyodermi	2 (%1)	3 (%2)	5 (%2)
Otit	1 (%1)	1 (%1)	2 (%1)
Sepsis	1 (%1)	2 (%1)	3 (%1)
Menenjit	1 (%1)	-	1 (%1)
Toplam	45 (%32)	71 (%40)	116 (%36,5)

4.3. Hastaların Laboratuar İncelemeleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde hastaların %7'sinde mikrositer anemi saptandı. Bu hastalardan ikisi talasemi taşıyıclığıı ile takip edilmekte olan hastalardı. Başvuruda bakılan mutlak lenfosit ve nötrofil değerlerine bakıldığında 14 hastanın (%4) nötropenik, 3 hastanın da lenfopenik olduğu görüldü. Bu hastaların kontrol kan sayımlarında düşük olan mutlak lenfosit ve nötrofil değerleri yaşa göre normal aralıkta izlendi. Eozinofil sayıları değerlendirildiğinde hastaların %19'unun (n=62) eozinofilisi mevcuttu. Eozinofilisi olan 62 hastanın 36'sının (%58) allerjik semptomlarının olduğu görüldü.

Olguların mutlak nötrofil, lenfosit ve eozinofil sayıları ile hemoglobin değerleri Tablo 4.9'da görülmektedir. Ancak her hasta kendi yaş grubu normalleri ile karşılaştırıldığından ortalamaları karşılaştırmak için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo 4.9. Tam kan sayımı bulguları

	SÇGH (n=141)	**SHG (n=177)**	**Tüm hasta grubu (n=318)**
Hemoglobin (gr/dl)			
(ort±SD)	12±1,1	12,1±1,05	12±1,09
median (min-max)	12 (9,5-14,8)	12.1 (8,9-14,7)	12,1 (8,9-14,8)
TNS (/mm3)			
(ort±SD)	3271±1927	3532±2251	3444±2099
median (min-max)	2900 (800-11000)	2800 (900-12300)	2810 (800-12300)
TLS (/mm3)			
(ort±SD)	5287±2090	4740±1923	4982±2015
median (min-max)	5180 (1500-15000)	4500 (800-9200)	4800 (800-15000)
TES (/mm3)			
(ort±SD)	339±573	309±462	322±514
median (min-max)	210 (0-2100)	200 (0-2400)	200 (0-2400)

Hastaların tanı anında serum immunoglobulin düzeylerinin yaşa göre değerlendirilmesi Tablo 4.10'da görülmektedir.

Olguların %25'inin (n=78) tanı anında tüm immünglobulin değerlerinin yaşa göre düşük olduğu görüldü.

SHG olgularının %44'ünde (n=78), SÇGH olgularının %27'sinde (n=38) İgG düşüklüğüne İgM düşüklüğü de eşlik etmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002). SHG tanılı hastalarda tüm immünglobulin değerlerinde düşüklük SÇGH tanılı hastalara göre daha yüksek oranda görüldü (p=0,043).

Tablo 4.10. Hastaların başvuru anında serum immunglobulin durumları

	SÇGH	SHG	Toplam	P değeri
IgG düşüklüğü	141 (%100)	177 (%100)	318 (%100)	
IgA düşüklüğü	81 (%58)	93 (%53)	174 (%55)	0,383
IgM düşüklüğü	38 (%27)	78 (%44)	116 (%37)	**0,002**
Tüm Ig düşüklüğü	28 (%20)	50 (%28)	78 (%25)	**0,043**

Olguların tanıdaki immünglobulin ortalamaları Tablo 4.11'de görülmektedir. Her hasta kendi yaş grubu normalleri ile karşılaştırıldığından ortalamaları karşılaştırmak için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo 4.11. Hastaların başvuru anında serum immunglobulin düzeyleri

	SÇGH	SHG	Tüm hasta grubu
IgG			
(ort±SD)	481,5±94,4	481,2±98,9	481,3±96,8
median (min-max)	507 (232-602)	500 (144-654)	501,5 (144-654)
IgA			
(ort±SD)	27,8±19	34±33,1	31,3±27,8
median (min-max)	25 (6-130)	26,5 (6-96))	26 (6-130)
IgM			
(ort±SD)	73,8±28,4	73,5±38,6	73,6±34,4
median (min-max)	69 (22,6-167)	64,2 (17-279)	66,6 (17-279)

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 31'inde (n=99) immünglobulin G alt grupları bakılmıştı. İgG alt grupları ölçümü yapılan hastaların %80'inin alt grupları normal aralıkta saptandı. 8 hastanın IgG_1, 2 hastanın IgG_3, 9 hastanın IgG_4 değeri yaşa göre düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların serum immunglobulin G alt grupları

	SÇGH	SHG	Toplam
IgG alt grupları normal	46	34	80
IgG_1 düşük	-	8	8
IgG_3 düşük	-	2	2
IgG_4 düşük	6	3	9

Hastaların immunolojik değerlendirilmesinde; hasta kayıtlarından 298 hastanın kan grubu sonuçlarına ulaşıldı. 33 hastanın kan grubu AB Rh (+) olması nedeniyle izohemaglutinin yanıtı değerlendirilemedi. İzohemaglutinin titreleri değerlendirilmiş olan hastaların tümünde normal bulundu.

Hastaların aşı yanıtı değerlendirmesinde rutin aşı takviminde yer alan hepatit B ve rubella aşı yanıtları göz önünde bulundurulmuş olup, 298 hastanın anti-Hbs düzeyine, 129 hastanın da anti-Rubella IgG düzeyine bakılmıştı. Hastaların %96'sının anti-Hbs düzeyi, %97'sinin anti-Rubella IgG düzeyi pozitif saptandı. Yalnızca 2 hastada her iki aşı yanıtı da negatif saptandı. Bu hastalara ayrıntılı bakıldığında bu hastalardan ilki 24 aylıkken tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olması nedeniyle tetkik edilmiş ve hipogamaglobulinemi saptanmıştı. Ailede akrabalık yoktu. Hasta izlemde astım tanısı almıştı. Son kontrolde hasta 6,5 yaşındayken; İgG ve İgA düşüklüğü devam etmekteydi. Aşı yanıtı negatif olan ikinci olgu ise ishal ve mukuslu gaita yakınması ile başvurmuş ve İg G,A ve M düşüklüğü saptanmıştı. Hastanın atopik dermatit tanısı mevcuttu. Hastanın immünglobulin değerlerinin 35 aylıkken normale döndüğü görüldü. Bu hastaların her ikisinin de izleminde aşılama sonrası anti-Hbs düzeyleri pozitif görüldü. İleri incelemelerinde periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon cevapları ve RTE çalışılmış, normal saptanmıştı.

Olguların aşı yanıtları tablo Tablo 4.13' de görülmektedir.

Tablo 4.13. Hastaların aşı antikor yanıtları

	SÇGH	SHG	Toplam
Anti-Hbs			
Pozitif	168	118	286
Negatif	7	5	12
Anti-Rubella			
Pozitif	60	65	125
Negatif	2	2	4

Periferik lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon cevapları ve RTE, 318 hastanın 172'sinde (%54), çalışılmış ve normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Olguların periferik kan lenfosit alt grupları ve RTE sonuçları Tablo 4.14'te görülmektedir.

Tablo 4.14. SÇGH ve SHG olgularının lenfosit alt grupları

	SÇGH	SHG	Toplam
CD3+ CD16- CD56-			
(% ort±SD)	64,08±7,38	67,08±7,38	66,06±7,63
% median (min-max)	64 (31-78)	67 (48-97)	66 (31-97)
CD3- CD16+ CD56+			
(% ort±SD)	9,29±4,74	10,46±5,84	10,05±5,49
% median (min-max)	8 (4-22)	9 (4-39)	9 (4-39)
CD3+ CD4+			
(% ort±SD)	38,54±9,95	40,14±7,73	39,57±8,59
% median (min-max)	39 (12-59)	40 (26-62)	40 (12-62)
CD3+ CD8+			
(% ort±SD)	21,1±5,74	22,7±6,98	22,13±6,59
% median (min-max)	20 (11-34)	21 (9-46)	21 (9-46)
CD19+			
(% ort±SD)	21,83±6,91	22,7±5,77	19,36±6,45
% median (min-max)	21 (10-48)	17 (15-37)	18 (10-48)
CD20+			
(% ort±SD)	21,66±6,91	18±5,77	19,34±6,45
% median (min-max)	21 (11-46)	17 (16-37)	19 (11-46)
RTE			
(CD45RA+CD4+CD31+)			
(% ort±SD)	64,2±13	63,1±11	63,5±11,7
% median (min-max)	66 (40-88)	63 (39-84)	65 (39-88)

Çalışmadaki 66 olgunun B hücre alt grupları değerlendirilmişti. 66 olgunun 54'ünde B hücre alt gruplarının normal olduğu görüldü. SÇGH tanılı bir hastanın marjinal zon B (MZB) hücrelerinde; SHG grubundan on hastanın marjinal zon, bir hastanın ise izotip değişimi yapmış hafıza B (SMB) hücrelerinde yaş referanslarına göre düşüklük saptandı. B hücre alt gruplarında düşüklük saptanan olguların lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon cevapları ve RTE sonuçlarının normal olduğu görüldü. B hücre alt gruplarında düşüklük olan olguların ayrıntıları Tablo 4.15'te görülmektedir.

Tablo 4. 15. B hücre alt grup düşüklüğü olan olguların özellikleri

Olgu	B Alt Grup	Tanı Yaşı	Tanı semptomu	Tanıda düşük İg	Akra-balık	İzohem.	AntiHbs	Rubella	PKL LBT RTE	Eşlik eden bulgu	Otoim-münite	Son durum
1 SÇHG	MZB[a] düşük	13ay	Otit,pnömoni	G,A,M	-	+	+	+	N	Malnutrisyon	Ø	36. ayda İg N
2 SHG	MZB düşük	26ay	ÜSYE, bronşiolit, pnömoni	G,A,M	-	+	+	+	N	Astım	Ø	8 yaş, GAM düşük
3 SHG	MZB düşük	23ay	Bronşiolit	G	-	+	+	+	N	Astım	Ø	5 yaş, G düşük
4 SHG	MZB düşük	32ay	ÜSYE, bronşiolit	G	-	+	+	+	N	Ø	Ø	8 yaş, GA düşük
5 SHG	MZB düşük	14ay	Bronşiolit, otit	G,A,M	-	+	+	+	N	Astım	Ø	8 yaş, M düşük
6 SHG	MZB düşük	22ay	ÜSYE	G,A,M	-	+	+	Ø	N	Ø	Ø	8 yaş, GAM düşük
7 SHG	MZB düşük	32ay	ÜSYE	G	-	AB	+	+	N	Ø	Ø	6 yaş, GAM düşük
8 SHG	MZB düşük	17ay	ÜSYE,otit, bronşiolit	G,A	-	+	Ø	+	N	Astım	Ø	7 yaş, 72. ayda İg N
9 SHG	MZB düşük	12ay	Asemptomatik	G,A,M	-	+	+	+	N	Ø	Ø	5 yaş, GA düşük
10 SHG	MZB düşük	18ay	ÜSYE,otit	G,A	-	+	+	+	N	Ø	Ø	7 yaş,M düşük
11 SHG	MZB düşük	20ay	Bronşiolit	G	-	+	+	+	N	Astım	Ø	7 yaş, GAM düşük
12 SHG	SMB[b] düşük	16ay	Otit, monilia	G,A,M	+	+	+	+	N	Boy kısalığı	Ø	6 yaş, MA düşük

[a] MZB:Marjinal zon B hücresi, [b] SMB: İzotip değişimi yapmış hafıza B hücresi

Allerjik bulgular, olguların 183'üne eşlik ediyordu. Bu olguların 76'sı SÇGH, 107'si SHG grubunda yer alıyordu. En sık görülen allerjik hastalık astımdı (Tablo 4.5).

Allerjik septomları olan 183 hastanın; mutlak eozinofil sayıları, IgE düzeyleri, spesifik IgE yanıtları ve deri prick testleri değerlendirildi. Eozinofil sayıları değerlendirildiğinde allerjik semptomları olan hastaların %20'sinin (n=36) eozinofilisi olduğu görüldü. Bu hastalar allerjik semptomları olmayan hastalarla kıyaslandığında eozinofili açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,942). Allerjik semptomları olan olguların %26,5'inin total İgE düzeyleri yaşa göre normal sınırların üzerinde saptandı ve bu oran allerjik semptomları olmayan olgulardan anlamlı derecede yüksekti (p<0,05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Allerjik semptomları olan olguların eozinofil ve İgE düzeyleri

n (%)	Allerjik Semptomları Olan	Allerjik Semptomları Olmayan	P değeri
İgE			
Normal	111 (%73,5)	80 (%84,2)	
Yüksek	40 (26,5)	15 (%15,8)	**0,048**
Eozinofili			
Var	36 (%20)	27 (%20)	0,942
Yok	147 (%80)	108 (%80)	

Çalışmaya alınan allerjik yakınmaları olan hastaların %6'sında (n=11) deri prick testi, %6'sında (n=11) inhalan allerjen spesifik IgE, %8,7 'sinde (n=16) gıda spesifik IgE pozitifliği saptandı. Prick pozitifliği bulunan 11 hastanın yedisinde polen, üçünde süt ve birinde yumurta beyazına duyarlılık saptandı. Çalışmadaki tüm olguların %9,7'sinde (n=31) atopi saptandı.

4.4. Tedavi

Hastalarda tanılara göre profilaksi uygulamaları Tablo 4.17'de görülmektedir. Hastaların %76'sı (n=242) tekrarlayan enfeksiyonlarına yönelik antibiyotik profilaksisi almıştı. SHG tanılı hastaların %84'ü, SÇGH tanılı olguların %65'i antibiyotik profilaksisi almıştı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0,001). Olguların %75'ine (n=240) TMP-SMX profilaksisi, 2 hastaya amoksisilin profilaksisi başlanmıştı. Profilaksi başlanan hastaların tamamının yıllık enfeksiyon sayılarında azalma olduğu kaydedildi. İg replasmanı verilen olgu yoktu.

Tablo 4.17. Tedavi uygulamaları

	SÇGH	**SHG**	**Toplam**	**P değeri**
Profilaksi alan	93 (%65)	149 (%84)	242 (%76)	**<0,001**
TMP-SMX	92 (%64)	148 (%82)	240 (%75)	
Amoksisilin	1 (%1)	1 (%1)	2 (%1)	
İg replasmanı	-	-	-	

4.5. İzlem ve Prognoz

Hastaların izlem süresi 36,8 ± 21,7 (min-max: 6-132) aydı. SÇGH tanılı hastalar ortalama 26,1 ± 13,6 ay (7-96), SHG tanılı hastalar 45,4 ± 23,1 ay (6-132) izlenmişti (p<0,001).

Tablo 4.18. Hastaların izlem süreleri

	SÇGH	**SHG**	**Toplam**	**P değeri**
İzlem süresi (ay) ort±SD	26,1 ± 13,6	45,4 ± 23,1	36,8 ± 21,7	**<0,001**
median (min-max)	24 (7-96)	43 (6-132)	32 (6-132)	

Çalışma grubunu oluşturan 318 olgunun %59'unun (n=189) izlemde tüm immünglobulin değerleri yaşa göre normal aralığa gelmiş olduğu görüldü. İmmünglobulin düzeyleri yaşa göre normal değerlerine ulaşan hastaların %75'inin (n=141-SÇGH grubu) 4 yaş altında, %25'inin (n=48-SHG grubu) 4 yaş üstünde düzeldiği saptandı.

SÇGH tanılı hastaların immünglobulin değerlerinin normale gelme süreleri Tablo 4.19 ve 4.20'de görülmektedir.

Tablo 4.19. SÇGH tanılı hastaların immünglobulin değerlerinin normale gelme yaşı

	İmmünglobulinlerin normale gelme süresi (ay) (ort±SD) (median) (min-max)
Ig G	30,11 ± 8,4 30 (12-48)
Ig A	29,93 ± 8,5 30 (12-48)
Ig M	32,29 ± 8,1 34 (15-47)
Tam düzelme	31,33 ± 8,5 31 (12-48)

Tablo 4.20. SÇGH tanılı hastaların düzelme yaşları

Düzelme yaşı	**n (%)**
1-2 yaş	35 (%25)
2-3 yaş	68 (%48)
3-4 yaş	38 (%27)
Toplam	141 (%100)

İg düşüklüğü dört yaş altında düzelmeyen ve SHG grubunda yer alan 177 olgunun 48'inde (%27) İg düzeyleri izlemde (median:69ay (min-max:50-144)) normale döndü. Bu 48 hastanın immünglobulinlerinin normale dönüş yaşları Tablo 4.21'de görülmektedir. Olguların %63'ünün İg düzeylerinin 6 yaş öncesinde normale döndüğü saptandı (Tablo 4.22).

Tablo 4.21. SHG tanılı hastaların immünglobulin değerlerinin normale gelme yaşı

İmmünglobulinlerin normale gelme süresi (ay) (ort±SD) (median) (min-max)	
Ig G	52,76 ± 25,3 52 (50-144)
Ig A	45,38 ± 25,5 34 (17-111)
Ig M	48,06 ± 21,1 46 (18-108)
Tam düzelme	72,94 ± 19,9 69 (50-144)

Tablo 4.22. SHG tanılı hastaların düzelme yaşları

Düzelme yaşı	n (%)
4-5 yaş	12 (%25)
5-6 yaş	18 (%38)
6-7 yaş	11 (%23)
7-8 yaş	2 (%4)
>8 yaş	5 (%10)
Toplam	48 (%100)

SHG tanılı 177 olgunun %73'ünde (n=129) çalışma tamamlandığında en az bir immünglobulin düzeyinin halen düşük olduğu tespit edildi.

Bu hastaların son değerlendirilmelerinde serum immünglobulin değerleri Tablo 4.23'te görülmektedir. Çalışmadaki SHG olgularında izole İgG düşüklüğünün daha sık olduğu saptandı (%26,5 (n=47)).

Tablo 4.23. SHG tanılı hastaların son değerlendirmede İg düzeyleri

Son Ig düzeyi	Hasta sayısı n (%)
İzole IgG düşüklüğü	47 (%26,5)
İzole IgM düşüklüğü	26 (%14,6)
İzole IgAdüşüklüğü	21 (%11,8)
IgG ve IgA düşüklüğü	13 (%7,3)
IgA ve IgM düşüklüğü	9 (%5)
IgG ve IgM düşüklüğü	5 (%2,8)
IgG, IgA ve IgM düşüklüğü	8 (%4,5)
Tam düzelme	48 (%27)
Toplam	177 (%100)

İzole İgM düşüklüğü olguların % 14,6'sında (n=26), izole İgA düşüklüğü olguların % 11,8'inde (n=21) görüldü. İgG ve İgA'nın birlikte düşüklüğü olguların % 7,3'ünde (n=13), İgM ve İgA'nın düşüklüğü %5'inde (n=9), İgG ve İgM'nin düşüklüğü % 2,8'inde (n=5) saptandı. Hastaların % 4,5'inde (n=8) son kontrolde tüm immünglobulin değerleri düşüktü. Tüm İg düzeyleri düşük olan hastaların altısının periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon cevapları ve RTE normaldi. Olguların dördünün marjinal zon B hücreleri yaşa göre düşük, ikisinin B lenfosit alt grupları normaldi. İki hastanın ise takiplere devam etmediği görüldü.

SHG grubunda immünglobulinleri düzelmeyen hastalarda eş akrabalık oranı %13,2 (n=17) idi. Ailede PİY öyküsü yoktu. 129 olgunun çalışma tamamlandığında %65'inde (n=83) periferik lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit proliferasyon cevapları ve RTE değerlendirilmiş ve normaldi. Çalışma tamamlandığında düzelmeyen olguların %47'sinde (n=61) B lenfosit alt grupları bakılmıştı. On hastanın marjinal zon, bir hastanın ise izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük saptandı. Bu hastaların tekrarlanan lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyonu ve RTE normal olup takiplerine devam edilmekteydi. Geriye kalan olguların B alt grupları yaşa göre normal aralıktaydı. Hipogamaglobulinemisi devam eden olguların %27'sinin (n=34) takibe devam etmediği görüldü.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda 2007-2018 yılları arasında geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı alan ve bu tanılarla takip edilmekte olan 318 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmadaki amacımız bu olgularda doktora başvuru nedenlerinin belirlenmesi, klinik ve immünolojik özelliklerinin incelenmesi, tanıya götüren semptomların başlangıç zamanı ile tanı arasında geçen sürenin belirlenmesi ve hastaların prognozlarının değerlendirilerek bu hastaların bundan sonraki izlem ve tedavileri için bir rehber oluşturabilmekti.

SÇGH; spesifik antikor cevabında bozukluk olmaksızın fizyolojik hipogamaglobulineminin uzamasıdır. Yakın zamanlı yapılan bir çok çalışmada, SÇGH'nin primer immün yetmezlikler arasında sık görüldüğü gösterilmiştir. ESİD veritabanında kayıtlı 18 farklı ülkeden 2076 hastanın değerlendirildiği çalışmada, SÇGH; tüm antikor eksikliği vakalarının %24'ünü oluşturmaktadır (61).

SÇGH tanılı hastaların en sık hastaneye başvuru semptomu tekrarlayan enfeksiyonlardır. Kılıç ve ark.'nın SÇGH'li 40 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların en sık başvuru şikayetleri üst solunum yolu enfeksiyonları (%70), alt solunum yolu enfeksiyonları (%27), otitis media (%22) ve gastroenterit (%19) olarak bildirilmiştir (65). Karaca ve ark.'nın 101 SÇGH'li olguyu içeren retrospektif çalışmalarında, olguların %70,3'ünün tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ile, %6,9'nun yineleyen hışıltı atağı ve %8,9'nun alt solunum yolu enfeksiyonları ile başvurduğu gösterilmiştir (72). Kocacık ve ark.'nın 87 hastayı içeren çalışmalarında ise, olguların %13'ü tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ile %74'ü tekrarlayan bronşolit nedeni ile başvurmuştur (75). Bizim çalışmamızda da olguların %96'sında başvuruda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Olguların %4'ünde başka nedenlerle immünglobulin bakılması ile hipogamaglobulinemi saptanmıştı. En sık başvuru şikayetleri tekrarlayan bronşiolit (%62), tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (%53) ve otitis media (%36) olarak bulundu. İki grup arasında semptomların sıklığına bakıldığında tekrarlayan ÜSYE, otit ve sinüzit sıklığı SHG tanılı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu

($p<0,05$). Literatür verileri ile benzer olarak sepsis, menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar bizim çalışmamızda da çok nadir olarak görüldü (46, 62, 68, 76).

SÇGH ve allerjik hastalıkların birlikteliği, son yıllarda değişik merkezler tarafından yapılan araştırmalarda sıkça vurgulanmaktadır. Çalışmamızda SÇGH ve SHG tanılı hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlara sıklıkla allerjik hastalıkların eşlik ettiği görüldü. Hastaların %58'inde eşlik eden en az bir allerjik hastalık mevcuttu. Çalışmamızdaki olguların %44'ünde astım, %13' ünde atopik dermatit, %1'inde besin allerjisi ve %1'inde allerjik rinokonjuktivit saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Doğu ve ark. yaptıkları çalışmada 30 SÇGH olgusunun 14'ünde (%46,6) astım ve diğer allerjik hastalıkların saptandığını bildirmişlerdir (56). Diğer bir çalışmada Walker ve ark., 15 SÇGH tanılı hastanın 12' sinde atopik hastalık ve gıda allerjisi semptomlarını rapor etmiştir (64). Ameratunga ve ark. çalışmasında 47 SÇGH tanılı hastanın 15'inde besin allerjisi (%31) görülürken 18 hastada (%51) astım saptanmıştır (46). Haskoloğlu'nun çalışmasında ise olguların %46'sında allerjik hastalıklar, %35'inde astım görülmüştür (9). Çalışmamızdaki allerjik semptomları olan olguların %40'ının çalışma tamamlandığında hipogamaglobulinemisi devam etmekteydi. Bu hastalarda alerjik hastalıkların sıklığındaki artış, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı mukozal hasar veya hastaların bir kısmında İgG düşüklüğüne İgA'nın da eşlik etmesi nedeniyle bozulan bariyer bütünlüğüyle açıklanabilir. Diğer yandan bir çok ülkede İmmünoloji-Allerji kliniklerinin bir arada olması, alerjik bulguları olan hastalarda immünglobulin düzeylerine bakılma sıklığını arttırmaktadır.

Primer immün yetmezliklerde otommünite immün disregülasyonla giden PİY'ler başta olmak üzere, kombine immün yetmezlikler, sendromik kombine immün yetmezlikler, kompleman eksiklikleri ve antikor eksiklikleri gibi değişik alt gruplarda görülebilmektedir. (77). Schatorjé ve ark. çalışmasında otoimmünitenin, ESİD veritabanına kayıtlı primer antikor eksikliği olgularının %4'üne eşlik ettiği saptanmıştır (61). Moschese ve ark.'nın çalışmasında ise 70 SÇGH tanılı olgunun üçünde otoimmünite gösterilmiştir (78). Otommünite varlığı primer antikor eksiklikleri arasında daha çok YDİY'de beklenmektedir ve SÇGH'nin YDİY ile ayırıcı tanısında da önemli bir bulgudur. Otoimmünite; çalışmamızdaki hastaların %2,5'ine eşlik etmekteydi ve bu olguların çoğu SÇGH grubunda idi. Otoimmün

hastalıklar arasında Hashimato tiroiditinin en sık olduğu görüldü. SHG grubundaki bir olgunun JİA tanısı vardı ve bu olgunun spesifik antikor yanıtları, lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon yanıtları, RTE ve B hücre alt grupları normaldi. Bu hastalarda antikor yanıtları ve B hücre alt grupları normal olduğu için YDİY düşünülmedi.

SÇGH tanılı olguların enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekebilmektedir. Olgularımızın %36,5'inde en az bir defa hastane yatışı olduğu görüldü. En sık hospitalizasyon nedenleri sırasıyla bronşiolit (%48), pnömoni (%20) ve gastroenterit (%7) olarak saptandı. Enfeksiyon nedeniyle hastane yatışları; çocuk ve aileyi psikososyal açıdan olumsuz etkilemekte, ayrıca sağlık sisteminde ekstra yük oluşturmaktadır. Olguların özellikle enfeksiyon sıklığının artış gösterdiği kış aylarında antibiyotik profilaksisi almaları, enfeksiyon sıklığını ve hastane yatışlarını azaltabilir.

SÇGH tanılı hastaların yakınmaları anneden geçen antikorların azalmasıyla başlamaktadır. Olguların semptomların başlama yaşları incelendiğinde, Karaman ve ark.'nın (79) yaptığı retrospektif çalışmada, SÇGH tanısı alan olgularda semptomların başlama yaşı ortalama 11,7±7,0 ay, median 10 ay, Karaca ve ark.'nın (72) yaptığı çalışmada 7,4±6,2 ay, Sütçü ve ark.'nın (80) çalışmasında median 7 ay saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde semptomların başlama yaşı median 7 ay olarak saptandı.

Hastaların tanı yaşlarına bakıldığında literatürde Doğu ve ark. (56) median 23 ay, Kılıç ve ark. (65) ortalama 16,9 ay, Sütçü ve ark. (80) median 7 ay olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda tanı yaşı tüm hastalarda median 18 ay olarak bulunmuştur. SÇGH tanılı hastalarda 15 ay (7-36), SHG tanılı hastalarda 20 ay (6-36) olarak saptandı. SHG grubunun tanı yaşının büyük olması literatürle benzer bulunmuştur.

Hastalarımızın ebeveynlerinde saptanan %15 akrabalık oranı, Türkiye'deki akraba evliliği oranından düşüktür. Çalışmamızda SÇGH ve SHG tanılı olgular arasında ebeveyn akrabalığı açısından fark saptanmadı. Hastalarımızın %1,5 'inde kardeşlerde geçici hipogamaglobulinemi mevcuttu. Bu olguların ailelerinde akraba evliliği bulunmamaktaydı. Çalışmamızda da olduğu gibi birden fazla vakanın

tanımlandığı aileler olsa da SÇGH'nde bugüne kadar tanımlanmış bir genetik neden mevcut değildir.

Çalışmamıza dahil edilen 318 olgudan; dört yaş altında düzelen 141 olgu (%44.3) SÇGH, 4 yaş üzerinde hipogamaglobulinemisi devam eden 177 olgu (%55,7) SHG grubunu oluşturmuşlardır. SHG grubundaki 48 olgunun izlemde hipogamaglobulinemisinin düzeldiği görülmüştür. Ameratunga ve ark.'nın çalışmasında hastaların %38'inin serum immunoglobulin düzeylerinin 4 yaştan önce düzeldiği, %62'sinin ise 4 yaş üzerinde hipogamaglobulinemilerinin devam ettiği gösterilmiştir (46). Keleş ve ark. ise çalışmalarında, olguların %19'unu SÇGH, %81'ini SHG olarak belirtmişlerdir (48). Çalışmalarda SÇGH ve SHG arasındaki oranların farklı olmasının; çalışmaların hasta sayıları, izlem süreleri ve tanı kriterleri arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda SÇGH' li olguların çoğunluğunun (%69-75) erkek olduğu görülmektedir (4, 5, 64, 79). ESID veritabanında kayıtlı SÇGH' li olguların %69'u erkektir (61, 81). Bizim çalışmamızda da olguların %62'si (197/318) erkekti.

SÇGH etiyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojiye yönelik yapılmış çalışmalarda Artaç ve ark. SÇGH tanılı hastalarda CD19 molekülünün ortalama floresan yoğunluğu düşükken, CD21 ve CD81 ekspresyonlarının yüksek olduğunu göstermişlerdir (82). CD19 kompleksinin antijen uyarılmasından sonraki süreçleri düzenlediğini göz önüne aldığımızda, SÇGH'de CD19 kompleksinde görülen değişiklikler antikor üretimindeki yetersizlik ile ilişkilendirilebilir. B hücre alt gruplarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı Çipe ve ark. çalışmasında SÇGH grubunda sağlıklı kontrollere göre deneyimsiz B hücrelerinde yükselme ve aktive B hücrelerinde azalma gösterilmiş ve SÇGH patogenezinde deneyimsiz B hücrelerden hafıza ve aktive B hücrelere geçişte bozukluğun rol oynayabileceği öne sürülmüştür (83). Ancak Eroğlu ve ark.'nın çalışmasında SÇGH'li olgular ile kontrol grubu arasında B hücre alt grupları açısından fark saptanmamıştır (68). Bu iki çalışma arasındaki en önemli fark Çipe ve arkadaşlarının çalışmalarında SÇHG tanılı hasta sayısının 41, diğer çalışmada ise 20 olmasıdır. Bizim çalışmamızda B hücre alt grupları bakılan 66 olgunun 54'ünde normal bulunmuştur. SÇGH tanılı bir hastanın marjinal zon B hücrelerinde; SHG grubundan on hastanın marjinal zon, bir hastanın

ise izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde yaş referanslarına göre düşüklük saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Melo ve ark.'nın SHG ve YDİY olguları ile sağlıklı kontrollerin B lenfosit alt gruplarını kıyasladıkları çalışmalarında, SHG'li olgularda tranzisyonel B hücrelerin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu gösterilmiştir. YDİY olgularında izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük saptanmış ancak SHG grubunda kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (84). Karaman ve ark.'nın çalışmasında ise immünglobulin replasmanı başlanmış SHG tanılı hastalarda, aynı çaışmadaki YDİY olgularında olduğu gibi izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri; kontrol grubundan düşük bulunmuştur. İmmünglobulin replasmanı almayan SHG'li olgularda ise hafıza B hücreleri, marjinal zon ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücreleri kontrol grubuyla benzer, YDİY olgularından ise yüksek bulunmuştur (85). Hipogamaglobulinemisi düzelmeyen ve izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük saptanan olgularda YDİY başta olmak üzere diğer PİY'ler akla gelmelidir. SHG olgularında laboratuar incelemelerinin belli aralıklarla tekrarlanması ve gerekli olgularda genetik tanıya gidilmesi önemlidir.

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinde İgG düşüklüğüne İgA ve/veya İgM düşüklüğünün eşlik etmesi sık rastlanan bir bulgudur (1, 56, 64, 65). Bizim çalışmamızda SHG ve SÇGH tanılı hastaların yaklaşık yarısında İgG düşüklüğüne İgM ve/veya İgA düşüklüğü de eşlik etmekteydi. SHG tanılı hastaların %28'inde ve SÇGH tanılı hastaların %20'sinde tanı anında tüm immunoglobulin değerleri yaşa göre düşük bulundu. Literatüre bakıldığında farklı çalışmalarda SÇGH tanısı ile izlenen hastaların İgG düşüklüğü ile birlikte İgA düşüklüğü %25-60 oranlarında; İgM düşüklüğü %15-55 oranında saptanmıştır. Bu çalışmalarda hastaların %10-23'ünde tüm Ig düzeyleri düşük bulunmuştur (56, 65, 68, 80).

Literatürde SÇGH'li olgularda T ve B lenfositlerin rölatif oranlarının ve kesin sayılarının normal olduğu bildirilmiştir (56, 65, 79). Bizim çalışmamızda da periferik lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon yanıtları ve RTE 318 hastanın 172'sinde (%54) çalışılmış ve normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Çalışma tamamlandığında SHG grubunda olup İg düzeyleri normale dönmeyen 129 olgunun ise 83'ünde bakılmış ve normal saptanmıştır. Bu grupta yer alan ve izlemlerine devam edilen hastaların tümünde ayrıntılı immünolojik tetkikler planlanmıştır.

SÇGH' in bilinen özelliklerinden biri, olguların immünizasyona yeterli spesifik antikor yanıtı oluşturabilme yeteneğidir (1, 5). Hipogamaglobulinemiye rağmen antikor yapma yeteneğinin bozulmaması, SÇGH'li hastaları YDIY'ten ayıran en önemli göstergelerden biridir (86).

SÇGH'nin spesifik tedavisi yoktur, tedavi konservatiftir. Tekrarlayan enfeksiyon atakları hastaneye yatışın ve morbiditenin en sık nedenidir. Bu durumda sıklıkla antibiyotik profilaksisi tercih edilir. Literatürde İg replasmanı yapılan olgular da mevcuttur (47). Çalışmamızda olguların %75'ine TMP-SMX profilaksisi, 2 hastaya amoksisilin profilaksisi başlanmıştı. Profilaksi başlanan hastaların tamamının yıllık enfeksiyon sayılarında azalma olduğu kaydedildi. Çalışmamızda SHG grubundaki olguların SÇGH olgularına göre daha fazla antibiyotik profilaksisi aldığı görüldü ($p<0,001$). SHG grubunda olan olguların yaşları gereği kreş ve okula başlıyor olmalarının; özellikle kış aylarında antibiyotik profilaksisi almalarında etkili olduğu düşünülmüştür. Literatüre bakıldığında antibiyotik profilaksisi alan hasta oranları %16-36 arasında değişmektedir (46, 56, 79). Antibiyotik profilaksisi başlanmadan yalnızca İg replasmanı ile takip edilen olguların bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (75). Kocacık ve ark.'nın (75) yaptığı çalışmada olguların %45'ine, Karaman ve ark. (79) çalışmasında olguların %12,9'una, Kılıç ve ark.'nın (65) çalışmasında ise olguların %5'ine İVİG replasmanı yapılmıştır. Bizim çalışmamızda immünglobulin replasman tedavisi alan hasta bulunmamaktadır.

SÇGH'de çoğu olguda immünglobulin düzeyleri çocukluk çağında normale döner fakat bazen bu süre erişkin döneme kadar uzayabilir (1, 48, 62, 72). Çalışmamızdaki 318 olgunun %59'unun (n=189) izlemde tüm immunoglobulin değerleri yaşa göre normal değerlere gelmiştir. 141 olguda immünglobulinlerin normale dönmesi 4 yaş öncesinde olurken; geriye kalan SHG grubundaki 177 olgunun 48'inde immünglobulin düzeyleri 4 yaşından sonra normale dönmüştür. İmmünglobulin düzeyleri yaş normallerine ulaşan 189 olgunun %90'ında hipogamaglobulineminin 6 yaş öncesinde düzeldiği görülmüştür. Ancak SHG grubunda en geç düzelme zamanı 12 yaş olmuştur (median:69ay (min-max:50-144)). SÇGH'de normale dönme yaşı tanı kriterlerinde 4 yaş olarak belirtilse de bu sürenin daha uzun olduğu, adolesan döneme kadar uzayabildiği görülmektedir.

Çalışmamızda SHG olgularının %73'ünde ortalama 45,4 ± 23,1 aylık izlem süresinde immünglobulin değerlerinden en az birinin yaşa göre normal sınırların altında olduğu gösterilmiştir. Olguların yaklaşık yarısında İgG düşüklüğü, %6,2'sinde tüm İg düzeylerinde düşüklük devam etmekteydi. SHG grubundaki olguların % 20,2'si selektif İgM eksikliği, % 16,3'ü parsiyel İgA eksikliği tanısı ile izlemleri devam etmektedir. İzlemde hipogamaglobulinemileri düzelmeyen olguların selektif İgA eksikliği, İgG alt grup eksiklikleri veya YDİY gibi diğer PİY 'ler açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmeleri ve aralıklı olarak tüm immün incelemelerinin tekrarlanması önemlidir.

Sonuç olarak SÇGH pediatrik immünoloji pratiğinde sık görülen bir primer immün yetmezliktir. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve allerjik semptomlarla başvuran küçük çocuklarda SÇGH tanıda düşünülmelidir. SÇGH tanısı İg değerleri düzeldikten sonra retrospektif olarak konmaktadır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi; olguların büyük çoğunluğunda altı yaşa kadar immünglobulin değerleri normal düzeye erişmektedir. Ancak bazı vakalarda immünglobulinlerin normale dönme yaşı adolesan döneme kadar uzanabilmekte, hipogamaglobulinemisi düzelmeyen bu hastalar izlemde başka bir PİY tanısı alabilmektedirler. Diğer hipogamaglobülinemi nedenlerinin dışlanması ve komplikasyonların önlenmesi açısından olguların düzenli takip edilmesi gerekir. SÇGH patogenezi ve prognozu ile ilgili daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Polikliniği'nde 2007-2018 yılları arasında geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı alan ve bu tanılarla takip edilmekte olan 318 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Hastaların %44,3'ünü (n=141) süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, %55,7'sini (n=177) sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi olgularının oluşturduğu görüldü. Sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı ile takip edilen hastaların %27'sinin (n=48) izlemde hipogamaglobulinemisi düzeldi.
2. Çalışmaya dahil edilen olguların %38'i (n=121) kız, %62'si (n=197) erkekti ve tanılar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,816).
3. Hastaların semptomların başlama yaşlarının 1-30 ay arasında (median 7 ay) olduğu görüldü.
4. Hastaların tanı yaşlarının SÇGH tanılı hastalarda 15 ay (7-33), SHG tanılı hastalarda 20 ay (6-36) olduğu görüldü. Gruplar arasında SHG tanılı olguların tanı yaşının daha büyük olduğu ve semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görüldü (p<0,001).
5. SÇGH tanılı hastaların %16'sında (n=23), SHG tanılı hastaların %14'ünde (n=25) ebeveyn akrabalığı vardı.
6. Hastaların %96'sında (n=304) tanıda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Hastaların %4'ü (n=14) başka nedenle bakılan immünoglobulin değerlerinde düşüklük saptanması ile tanı almıştı.
7. SÇGH ve SHG tanılı hastaların polikliniğimize en sık tekrarlayan enfeksiyonları ile (%96) başvurduğu görüldü. Başvuru yakınmaları arasında bronşiolit %62 (n=198), tekrarlayan üst

solunum yolu enfeksiyonu %53 (n=169), tekrarlayan otit %36 (n=116), pnömoni %24 (n=75), ishal %15 (n=49), moniliazis %15 (n=48) ve sinüzit %10 (n=32) oranında saptandı.

8. ÜSYE, otit ve sinüzit sıklığının SHG tanılı olgularda daha sık olduğu tespit edildi ($p<0,05$).
9. Malnutrisyon, hastalarımızın %8' inde (n=24) görüldü. SÇGH tanılı hastalarda (%9), SHG tanılı hastalardan (%5) daha sık olduğu görüldü (p=0,167). Hastaların %10' unda (n=33) egzema saptandı. Tüm hastaların %2'sinde (n=5) lenfadenopati saptandı. SHG tanılı üç hastada organomegali saptandı. SHG tanılı bir hastada bronşiektazi görüldü.
10. Çalışmaya aldığımız olguların enfeksiyon dışı bulguları arasında %58 (n=183) oranı ile allerjik hastalıkların en sık olduğu görüldü. Allerjik hastalıklar arasında astım %44 (n=142), atopik dermatit %13 (n=41), besin allerjisi %1 (n=16) ve allerjik rinokonjuktivit %1 (n=9) oranında saptandı.
11. Otoimmünite; çalışmamızdaki hastaların %2,5'ine (n=8) eşlik etmekteydi. SÇGH tanılı hastaların %4,9'unda, SHG tanılı hastaların %0,5'inde görüldü (p=0,375). Otoimmün hastalıklar arasında en sık Hashimato tiroiditinin olduğu görüldü.
12. Hastaların %36,5'inde (n=116) en az bir defa enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. En sık hospitalizasyon nedenleri sırasıyla bronşiolit (%48), pnömoni (%20), gastroenterit (%7), üriner sistem enfeksiyonu (%7), pyodermi (%3), otit (%2) olarak saptandı.
13. Hastaların tanı anında serum immunoglobulin düzeylerinin yaşa göre değerlendirildiğinde; IgM ve IgA düzeyleri SHG tanılı hastalarda SÇGH tanılı hastalara göre daha düşük düzeyde saptandı. SHG tanılı hastaların %44'ünde (n=78) IgG düşüklüğüne IgM düşüklüğü de eşlik etmekteydi ($p<0,001$).

14. Hastaların %25'inin (n=78) tanı anında tüm immunoglobulin değerleri yaşa göre düşüktü. SHG tanılı hastaların %28'inde (n=50) ve SÇGH tanılı hastaların %20'sinde (n=28) tanı anında tüm immunoglobulin değerleri yaşa göre düşük bulundu (p=0.085).
15. IgG alt grupları sonuçlarında değerlendirilen hastaların %80'inin alt grupları normal aralıkta saptandı. 8 hastanın IgG_1, 2 hastanın IgG_3, 9 hastanın IgG_4 değeri yaşa göre düşüktü.
16. Hastaların 265'inin izohemaglutinin titreleri değerlendirilmiş olup, bakılan hastaların tümünde normal olarak saptandı.
17. 298 hastanın anti-Hbs düzeyine, 129 hastanın da anti-Rubella İgG düzeyine bakılmıştı. Hastaların %96'sının anti-Hbs düzeyi, %97'sinin anti-Rubella düzeyi pozitif saptandı.
18. Periferik lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit aktivasyon cevapları ve RTE, 318 hastanın 172'sinde (%54) bakılmıştı ve normal sınırlar içerisinde bulundu. Çalışmadaki 66 olgunun B hücre alt grupları değerlendirilmişti. 66 olgunun 54'ünde B hücre alt gruplarının yaşa göre normal aralıklarda olduğu görüldü. SÇGH tanılı bir hastanın marjinal zon B hücrelerinde; SHG grubundan on hastanın marjinal zon, bir hastanın ise izotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde yaş referanslarına göre düşüklük saptandı.
19. Hastaların %76'sına (n=242) izlemde tekrarlayan enfeksiyonlarına yönelik tedavi başlandı. SHG tanılı hastalara istatistiksel açıdan daha yüksek oranda tedavi aldığı görüldü (p=0,008). Olguların %75'ine (n=240) TMP-SMX profilaksisi, 2 hastaya amoksisilin profilaksisi verilmişti. İg replasmanı verilen olgu yoktu.
20. Hastaların izlem süresi 36,8 ± 21,7 (min-max: 6-132) aydı. SÇGH tanılı hastalar ortalama 26,1 ± 13,6 ay, SHG tanılı hastalar 45,4 ± 23,1 ay izlenmişti (p<0,001).

21. SHG tanılı 177 olgunun çalışma tamamlandığında %27'sinin (n=48) ig düzeylerinin düzeldiği görüldü. Geriye kalan 129 olgunun (%73) immunoglobulin değerlerinden en az birinin yaşa göre normal sınırların altında olduğu görüldü. Olguların % 14,6'sında (n=26) İzole İgM düşüklüğü, % 11,8'inde (n=21) izole İgA düşüklüğü görüldü.
22. Çalışma tamamlandığında hipogamaglobulinemisi devam eden olguların %56'sında İgG düşüklüğü devam etmekteydi. Hastaların % 4,5'inde (n=8) son kontrolde tüm immunoglobulin değerleri düşük bulundu.

ÖZET

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi; spesifik antikor yanıtlarında sorun olmaksızın bebeklerde fizyolojik hipogamaglobulinemi durumunun uzamasıdır. Dört yaş üzerinde hipogamaglobulinemisi devam eden olgular sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi olarak isimlendirilir.

Bu çalışmada, 2007-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'na başvuran ve geçici veya sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı alan 318 olgunun; klinik ve immünolojik özelliklerinin incelenmesi, hastaların prognozlarının ve immünglobulinlerinin normale dönüş yaşlarının belirlenmesi amaçlandı.

Olguların %44,3'ünü süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, %55,7'sini sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi olgularının oluşturduğu görüldü. Sınıflandırılamayan hipogamaglobulinemi tanısı ile takip edilen hastaların %27'sinin izlemde hipogamaglobulinemisi düzeldi. Hastalarda semptomların başlangıç yaşları median 7 ay (1-30 ay), tanı yaşları median 18 ay (6-36ay) olduğu görüldü. SHG tanılı olguların tanı yaşlarının daha büyük olduğu ve semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$). Hastaların en sık başvuru şikayetleri tekrarlayan enfeksiyondu (%96). İkinci sıklıkta olguların %58'inde allerjik semptomların olduğu görüldü. Hastaların tanı anında İgG düşüklüğüyle birlikte; İgM ve İgA düşüklüğü SHG tanılı hastalarda SÇGH tanılı hastalara göre daha fazlaydı ($p<0,001$). Hastaların %25'inin tanı anında tüm immunoglobulin değerleri yaşa göre düşüktü. Olguların %76'sı antibiyotik profilaksisi almıştı. SHG tanılı hastaların daha fazla profilaksi aldığı görüldü ($p=0,008$). İg replasmanı verilen hastamız yoktu. Hastaların izlem süresi ortalama 36,8 ± 21,7 (min-max:6-132) aydı. Çalışma süresinde SHG tanılı 177 olgunun %27'sinin (n=48) ig düzeyleri normal aralıkta izlendi. Geriye kalan olguların % 14,6'sında (n=26) İzole İgM düşüklüğü, % 11,8'inde (n=21) izole İgA düşüklüğü görüldü. SÇGH ve SHG olguları birlikte değerlendirildiğinde immünglobulin değerleri normale gelen 189 olgunun %90'ı (n=171) 6 yaştan önce düzelmişti.

Sonuç olarak SÇGH ön tanılı olgularda hipogamaglobulineminin düzelmesi çoğunlukla altı yaşından önce olmaktadır. Tanı anında hangi hastanın düzeleceğini ve SÇGH tanısı alacağını tahmin etmemizi sağlayacak bir test yoktur, bu nedenle düzelmeyen olgularda diğer PİY'lerin dışlanması ve komplikasyonların önlenmesi açısından olguların düzenli aralıklarla klinik ve immünolojik olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Antikor eksiklikleri, geçici hipogamaglobulinemi, primer immün yetmezlik

SUMMARY

Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) is a prolonged physiological hypogammaglobulinemia condition in babies without defects in specific antibody responses. Children whose hypogammaglobulinemia has not recovered over four years of age are defined as unclassified hypogammaglobulinemia (UCH).

The aim of this study is to examine the clinical and immunological features of 318 patients who were admitted to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology between 2007-2018 and diagnosed with transient or unclassified hypogammaglobulinemia, and to determine their prognosis and age of normalization of immunoglobulins. It was observed that 44,3% of the cases were transient hypogammaglobulinemia of infancy, and 55,7% were unclassified hypogammaglobulinemia. 27% of the patients who were followed up with the diagnosis of unclassified hypogammaglobulinemia recovered. The median age of onset of symptoms was 7 months (1-30 months) and the median age of diagnosis was 18 months (6-36 months). It was observed that the age of diagnosis of patients with UCH was higher and their time from the onset of symptoms to diagnosis was longer ($p < 0.001$). The most common presenting complaint of patients was recurrent infection (96%). The second most frequent symptom was allergic symptoms, observed in 58% of the cases. Along with the low IgG level at the time of diagnosis, low IgM and IgA levels were more common in patients diagnosed with UCH than in patients with THI ($p<0.001$). Values for all immunoglobulin levels at the time of diagnosis were low in 25% of the patients for their age. 76% of cases received antibiotic prophylaxis. It was observed that patients with UCH received more prophylaxis ($p = 0,008$). No patients were given Ig replacement. The mean follow-up period of the patients was 36.8 ± 21.7 (min-max: 6-132) months. During the study period, Ig levels of 27% (n = 48) of the 177 cases with UCH were observed in the normal range. Of the remaining cases, isolated IgM deficiency was observed in 14.6% (n = 26), and isolated IgA deficiency in 11.8% (n = 21). When THI and UCH cases were evaluated together, 90% (n = 171) of the 189 cases whose immunoglobulin values were normalized had recovered before six years of age.

As a result, the recovery of hypogammaglobulinemia in patients with THI mostly happens before the age of six. As there is no test that allows us to predict at the time of diagnosis which patient will recover and who will be diagnosed with THI, it is important to evaluate the cases clinically and immunologically on a regular basis in order to exclude other primary immunodeficiency disorders and prevent complications.

Keywords: Antibody deficiencies, transient hypogammaglobulinemia, primary immunodeficiency

KAYNAKLAR

1. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. J Pediatr. 1998;133 (1):144-6.

2. Ochs H.D. SER, Winkelstein J.A. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Immunologic Disorders in Infant and Children. 5 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2004. p. 391-93.

3. Kohler PF, Farr RS. Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. Nature. 1966;210 (5040):1070-1.

4. 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;5:23.

5. Adi Ovadi ID. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. LymphoSign Journal 2014;1.

6. ESİD. [Available from: https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics.

7. Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. J Allergy Clin Immunol. 1997;100 (4):556-62.

8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2020;40 (1):24-64.

9. HASKOLOĞLU ZŞ. To What Extent do Transient Hypogammaglobulinemi of the Infancy and Allergic Diseases Coexist? Asthma Allergy Immunology 2020;18:23-9.

10. Abbas AK, Lichtman,A.H., Pillai,S.. Cellular and Molecular Immunology. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

11. Cano F, Mayo DR, Ballow M. Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. J Allergy Clin Immunol. 1990;85 (2):510-3.

12. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94 (5 Suppl 1):S1-63.

13. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010;125 (2 Suppl 2):S182-94.

14. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;40 (1):66-81.

15. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33 (1):1-7.

16. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38 (1):129-43.

17. Hüseynova M DF. 2007-2012 Yılları Arasında Aütf İmmünoloji-Allerji Bilim Dalına Başvuran Antikor Eksikliği Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tez Çalışması 2013.

18. Odek C, Kendirli T, Dogu F, Yaman A, Vatansever G, Cipe F, et al. Patients with primary immunodeficiencies in pediatric intensive care unit: outcomes and mortality-related risk factors. J Clin Immunol. 2014;34 (3):309-15.

19. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. Clin Microbiol Rev. 2009;22 (3):396-414.

20. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002;109 (4):581-91.

21. Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. Eur J Pediatr. 2011;170 (6):693-702.

22. Moise A, Nedelcu FD, Toader MA, Sora SM, Tica A, Ferastraoaru DE, et al. Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte. J Med Life. 2010;3 (1):60-3.

23. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood. 2012;119 (7):1650-7.

24. Kılıç M, Taşkın E, Selmanoğlu A. Primer İmmün Yetmezlikli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi. 2015.

25. Ovadia A, Dalal I. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. LymphoSign Journal. 2014;01 (01):1-9.

26. Ochs Hans D. SCIE, Puck Jennifer M. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach Third ed: Oxford University Press New York; 2014.

27. Melchers F. Checkpoints that control B cell development. J Clin Invest. 2015;125 (6):2203-10.

28. Treanor B. B-cell receptor: from resting state to activate. Immunology. 2012;136 (1):21-7.

29. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. Blood. 2008;112 (5):1570-80.

30. Hardy RR, Hayakawa K. B cell development pathways. Annu Rev Immunol. 2001;19:595-621.

31. Martensson IL, Keenan RA, Licence S. The pre-B-cell receptor. Curr Opin Immunol. 2007;19 (2):137-42.

32. Hardy RR, Li YS, Allman D, Asano M, Gui M, Hayakawa K. B-cell commitment, development and selection. Immunol Rev. 2000;175:23-32.

33. Samitas K, Lotvall J, Bossios A. B cells: from early development to regulating allergic diseases. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010;58 (3):209-25.

34. Nelson Textbook of Pediatrics te, Philadelphia, 2020: p. 1103-1107.

35. Hayakawa K, Hardy RR. Development and function of B-1 cells. Curr Opin Immunol. 2000;12 (3):346-53.

36. Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. Nat Rev Immunol. 2009;9 (11):767-77.

37. Lopes-Carvalho T, Kearney JF. Development and selection of marginal zone B cells. Immunol Rev. 2004;197:192-205.

38. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. Immunol Rev. 2009;229 (1):152-72.

39. Vos Q, Lees A, Wu ZQ, Snapper CM, Mond JJ. B-cell activation by T-cell-independent type 2 antigens as an integral part of the humoral immune response to pathogenic microorganisms. Immunol Rev. 2000;176:154-70.

40. Abbas AK, Lichtman, A.H., Pillai, S. Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları. Dördüncü Baskı ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

41. Natvig JB, Kunkel HG. Human immunoglobulins: classes, subclasses, genetic variants, and idiotypes. Adv Immunol. 1973;16:1-59.

42. Butler JE, Zhao Y, Sinkora M, Wertz N, Kacskovics I. Immunoglobulins, antibody repertoire and B cell development. Dev Comp Immunol. 2009;33 (3):321-33.

43. van Egmond M, van Garderen E, van Spriel AB, Damen CA, van Amersfoort ES, van Zandbergen G, et al. FcalphaRI-positive liver Kupffer cells: reappraisal of the function of immunoglobulin A in immunity. Nat Med. 2000;6 (6):680-5.

44. Rich RR. Clinical Immunology: Principles and Practice: Elsevier; 2019.

45. Tiller TL, Jr., Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. J Pediatr. 1978;92 (3):347-53.

46. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. Clin Exp Immunol. 2019;198 (2):224-32.

47. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97 (5):590-5.

48. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21 (5):843-51.

49. Siegel RL, Issekutz T, Schwaber J, Rosen FS, Geha RS. Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. N Engl J Med. 1981;305 (22):1307-13.

50. Fudenberg HH, Fudenberg BR. Antibody to Hereditary Human Gamma-Globulin (Gm) Factor Resulting from Maternal-Fetal Incompatibility. Science. 1964;145 (3628):170-1.

51. Nathenson G, Schorr, J.B., and Litwin. Gm factor fetomaternal gamma globulin incompatibility. Pediatr Res 1971;5:2–9.

52. Kowalczyk D, Baran J, Webster AD, Zembala M. Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinaemia of infancy (THI) and selective IgA deficiency (SIgAD). Clin Exp Immunol. 2002;127 (3):507-12.

53. Rutkowska M, Lenart M, Bukowska-Strakova K, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A, Kobylarz K, et al. The number of circulating CD4+ CD25high Foxp3+ T lymphocytes is transiently elevated in the early childhood of transient hypogammaglobulinemia of infancy patients. Clin Immunol. 2011;140 (3):307-10.

54. Soothill JF. Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypogammaglobulinaemia. Transient hypogammaglobulinaemia: a possible manifestation of heterozygocity. Lancet. 1968;1 (7550):1001-3.

55. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. J Clin Immunol. 2006;26 (1):7-11.

56. Dogu F, Ikinciogullari A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. Turk J Pediatr. 2004;46 (2):120-4.

57. Dressler F, Peter HH, Muller W, Rieger CH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. Acta Paediatr Scand. 1989;78 (5):767-74.

58. Yorulmaz A AH, Kara R, Keles S, Reisli I. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Astım Allerji Immunoloji. 2008;6:127-34.

59. Aldirmaz S, Yucel E, Kiykim A, Cokugras H, Akcakaya N, Camcioglu Y. Profile of the patients who present to immunology outpatient clinics because of frequent infections. Turk Pediatri Ars. 2014;49 (3):210-6.

60. Sutcu M, Acar M, Akturk H, Hancerli-Torun S, Salman N, Somer A. Recognizing immunodeficiency in children with recurrent infections: What are the predictive factors? Turk J Pediatr. 2016;58 (6):609-15.

61. Schatorje EJ, Gathmann B, van Hout RW, de Vries E, Ped PADc. The PedPAD study: boys predominate in the hypogammaglobulinaemia registry of the ESID online database. Clin Exp Immunol. 2014;176 (3):387-93.

62. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2009;20 (7):693-8.

63. Qian JH, Zhu JX, Zhu XD, Chen TX. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. Chin Med J (Engl). 2009;122 (16):1877-83.

64. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. Arch Dis Child. 1994;70 (3):183-6.

65. Kilic SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. Pediatr Int. 2000;42 (6):647-50.

66. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. J Pathol. 2006;208 (2):270-82.

67. Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. Clin Immunol. 2010;137 (3):374-83.

68. Eroglu FK, Aerts Kaya F, Cagdas D, Ozgur TT, Yilmaz T, Tezcan I, et al. B lymphocyte subsets and outcomes in patients with an initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. Scand J Immunol. 2018;88 (4):e12709.

69. Singh S, Rawat A, Suri D, Gupta A, Garg R, Saikia B, et al. X-linked agammaglobulinemia: Twenty years of single-center experience from North West India. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;117 (4):405-11.

70. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked Agammaglobulinemia. Indian J Pediatr. 2016;83 (4):331-7.

71. Yorulmaz A AH, Reisli I. Evaluation of patient follow-up with transient hypogammaglobulinemia in ınfancy diagnosis Journal of Contemporary Medicine 2019.

72. 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 (4):237-43.

73. Tezcan I BA, Ersoy F, Sanal O.. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immünoglobülin düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996:649-56.

74. Kendirli T, Ikinciogullari A, Dogu F, Babacan E. Peripheral blood lymphocyte subsets in children with frequent upper respiratory tract infections. Turk J Pediatr. 2008;50 (1):63-6.

75. Dilara Fatma Kocacık Uygun SF, Olcay Yeğin. Evaluation of Patients Prediagnosed with Transient Hypogammaglobunemia of Infancy The Journal of Pediatric Research. 2015.

76. Hsueh KC, Chiu HH, Lin HC, Hsu CH, Tsai FJ. Transient hypogammaglobulinemia of infancy presenting as Staphylococcus aureus sepsis with deep neck infection. J Microbiol Immunol Infect. 2005;38 (2):141-4.

77. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. Scand J Immunol. 2010;71 (5):317-28.

78. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carsetti R, Marconi M, La Rocca M, et al. 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;21 (2):343-52.

79. 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.

80. Sutcu M, Akturk H, Salman N, Ozceker D, Gulumser-Sisko S, Acar M, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: predictive factors for late recovery. Turk J Pediatr. 2015;57 (6):592-8.

81. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. J Clin Immunol. 2013;33 (1):74-83.

82. Artac H, Kara R, Gokturk B, Reisli I. Reduced CD19 expression and decreased memory B cell numbers in transient hypogammaglobulinemia of infancy. Clin Exp Med. 2013;13 (4):257-63.

83. Cipe FE, Dogu F, Guloglu D, Aytekin C, Polat M, Biyikli Z, et al. B-cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency, and selective IgM deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2013;23 (2):94-100.

84. de Melo KM, de Moraes-Pinto MI, Andrade LEC, Salomao R, Brunialti MKC, Ferreira VS, et al. Hypogammaglobulinemia in children: a warning sign to look deeply? APMIS. 2017;125 (10):902-9.

85. Karaman S, Erdem SB, Gulez N, Genel F. The Significance of B-cell Subsets in Patients with Unclassified Hypogammaglobulinemia and Association with Intravenous Immunoglobulin Replacement Requirement. Iran J Immunol. 2018;15 (1):1-13.

86. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Immunol. 2007;124 (3):294-303.