

*T.C.
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı*

*TEKRARLAYAN, KRONİK ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA HUMORAL İMMÜNİTENİN
ARAŞTIRILMASI*

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Yavuz COŞKUN

*Dr. Abdulkadir YILMAZ
(Uzmanlık Tezi)*

Gaziantep, 1995

1) İÇİNDEKİLER	
2) TABLO - ŞEKİL LİSTESİ	2
3) TEŞEKKÜR YAZILARI	4
4) KISALTMALAR	5
5) METİN	
a. GİRİŞ VE AMAÇ	7
b. GENEL BİLGİLER	9
1.B lenfositlerin İmmünglobulin sentezinin ontojenik gelişimi	9
2.Immünglobulinlerin genel yapısal özellikleri	12
3.Immünglobulin gruplarının spesifik özellikleri	18
4.Immün yetersizlik sendromları	24
5.Humoral immün yetmezliklerde tedavi	37
c. GEREÇ VE YÖNTEM	42
d. BULGULAR	45
e. TARTIŞMA	54
f. SONUÇLAR	62
6) TÜRKÇE ÖZET	64
7) YABANCI DİLDE ÖZET	65
8) KAYNAKLAR	66

TABLO VE ŞEKİLLER

Sayfa

Tablo:

1) Başlıca insan immunglobulin sınıflarının fizik özellikleri	17
2) IgG alt sınıflarının özellikleri	20
3) İmmün yetmezliklerin klinik görünümü	25
4) Başlıca humoral immün yetmezlikler	26
5) IgG Subgrup eksikliği ve klinik bulguları	35
6) Hastaların yaş ortalaması, yaş grupları ve cinse göre dağılımı	45
7) Sağlıklı Türk çocuklarında serum İmmünglobulinlerin yaşa göre normal değerleri	47
8) İmmünglobulinlerin tüm yaşlar ve yaş gruplarına göre aritmetik ortalaması	48
9) Selektif IgA eksikliği olan hastalar	48
10) Parsiyel IgA eksikliği olan hastalar	49
11) Parsiyel IgA+ IgG3 eksikliği olan hastalar	50
12) Parsiyel IgA+IgG2 eksikliği olan hastalar	50
13) Tüm İmmunglobulin eksikliği olan hastalar	51
14) Total IgG eksikliği olan hastalar	51
15) IgG2 eksikliği olan hastalar	52
16) IgG3 eksikliği olan hastalar	52
17) IgG2+IgG3 eksikliği olan hastalar	53

*Şekil:**Sayfa*

1) <i>B lenfositlerin ontojenik gelişimi</i>	11
2) <i>IgG molekülünün şematik yapısı</i>	15
3) <i>IgG subgruplarının şematik yapısı</i>	16
4) <i>Serum IgA ve sekretuar IgA nin şematik yapısı</i>	21
5) <i>IgM nin şematik yapısı</i>	22
6) <i>Hastaların yaş grupları ve cinse göre dağılımı</i>	46
7) <i>Hastaların yaş ortalaması grafiği</i>	46

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan sayın Doç. Dr. Yavuz Coşkun'a, Yrd. Doç. Dr. Ziya Bayraktaroğlu'na, yardımlarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma, pediatrik hematoloji laborantı Hanife Kocabak'a içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Abdulkadir YILMAZ

KISALTMALAR

Ig: İmmünglobulin

Fab: Fragment antigen binding

Fc: Fragment Crystallizable

V: Variable (Değişken)

C: Constant (Değişmez)

ELİZA: Enzim Linked İmmüno Sorbent Assay

RİD: Radio İmmüno Difüzyon

RİA: Radio İmmüno Assay

CVID: Common Variable İmmüno Deficiency

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

EBV: Epstein-Barr Virüs

EBNA: Epstein Barr Virüs Nükleer Antijeni

İMİg: İntramüsküler İmmünglobulin

İVİg: İntravenöz İmmünglobulin

VZİG: Varisella- Zoster İmmünglobulin

RİG: Rabies İmmünglobulin

TİG: Tetanoz İmmünglobulin

HBIG: Hepatit B İmmünglobulin

CMV-İVİG: Sitomegalovirüs İntravenöz İmmünglobulin

GBS-İVİG: Grup B Streptokok İntravenöz İmmünglobulin

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

RP: Reccurent Pnömoni

DKÇ: Doğuştan Kalça Çıkığı

AR: Allerjik Rinit

ROM: Recurrent Otitis Media

GE:Gastroenterit

SZ:Sinüzit

PEM:Protein Enerji Malnutrisyonu

T:Tonsillit

SS:Standart Sapma

GİRİŞ VE AMAÇ

Organizmanın yabancı maddelere, özellikle de enfeksiyonlara karşı korunması immün sistem tarafından sağlanmaktadır. İmmün mekanizmayı sağlayan 4 ana sistem:

- 1) Hücresel immünite (T hücre bağımlı)
- 2) Humoral immünite (B hücre bağımlı)
- 3) Fagositer sistem
- 4) Kompleman sistemidir.

Bu 4 ana sistemin her biri kendi başına bağımsız olmayıp hepsi karşılıklı etkileşim içindedir. Hücresel immünite primer olarak T lenfositler aracılığı ile, humoral immünite B lenfositlerle, fagositer sistem polimorfonükleer lökositler, monosit ve makrofajlarla, kompleman sistemi ise kompleman komponentleri ile sağlanmaktadır.

Primer ya da sekonder nedenlerle immün sistemin çeşitli basamaklarında oluşan bozukluklar immün cevabın yetersizliği ile sonuçlanır. Primer immün yetmezlikler ön planda yukarıda sayılan 4 ana sistemden birini veya birkaçını kapsayabilir. Diğer yandan primer olarak bu sistemlerden birini ilgilendiren immün yetmezliklerde, diğer sistemlere ait çeşitli derecelerde bozukluklar da tespit edilebilir.(1)

Ön planda humoral immüniteyi (B lenfositleri) ilgilendiren yetmezlikler B lenfositler tarafından sentezlenen immunglobulinlerdeki kantitatif ya da kalitatif (fonksiyonel) bozukluklar olarak karşımıza çıkarlar.

Ağır zincirlerin farklılığına dayanılarak başlıca IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE olmak üzere 5 insan immunglobulin grubu ve bunlardan IgG ve IgA nın da subgrupları tanımlanmıştır. IgA nın A1 ve A2, IgG nin ise polipeptit ağır zincirindeki farklılıklara göre 4 subgrubu tanımlanmıştır. Bu subgruplar IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 olarak isimlendirilmiştir(2,3,11,13).

Humoral immün yetmezliği olan hastalarda klinikte en çok görülen tablo tekrarlayan, kronik, özellikle de solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren enfeksiyonlardır. Bu açıdan yılda 6-8 kez üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu ve yine yılda 2 den fazla gastroenterit geçiren çocuklarda immün sistem özellikle de humoral immün sistem incelenmelidir(67). Humoral immün sistemi ilgilendiren bozuklukların başında selektif IgA eksikliği gelmektedir. Bunun yanı sıra X linked Agamaglobulinemi, genel değişken tip hipogamaglobulinemi ve diğer humoral immün yetmezlik hastalıklarının da tespiti immünolojik inceleme sonucu mümkün olmaktadır. Diğer yandan klinik olarak immün yetmezliği düşündüren kişilerde kantitatif immunglobulin ölçümleri normal bulunsa bile bu hastalar özellikle IgG subgrup eksikliği yönünden araştırılmalıdır(61). Son yıllarda giderek artan çalışmalar ve IgG subgruplarının ölçümüne yönelik teknolojik gelişmeler bu tür hastaların değerlendirilmesine imkan sağlamıştır.

Biz de bu çalışmada tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda humoral immün sistemin değerlendirilmesini ve bu sistemle ilgili bozuklukları tespit etmeyi amaçladık.

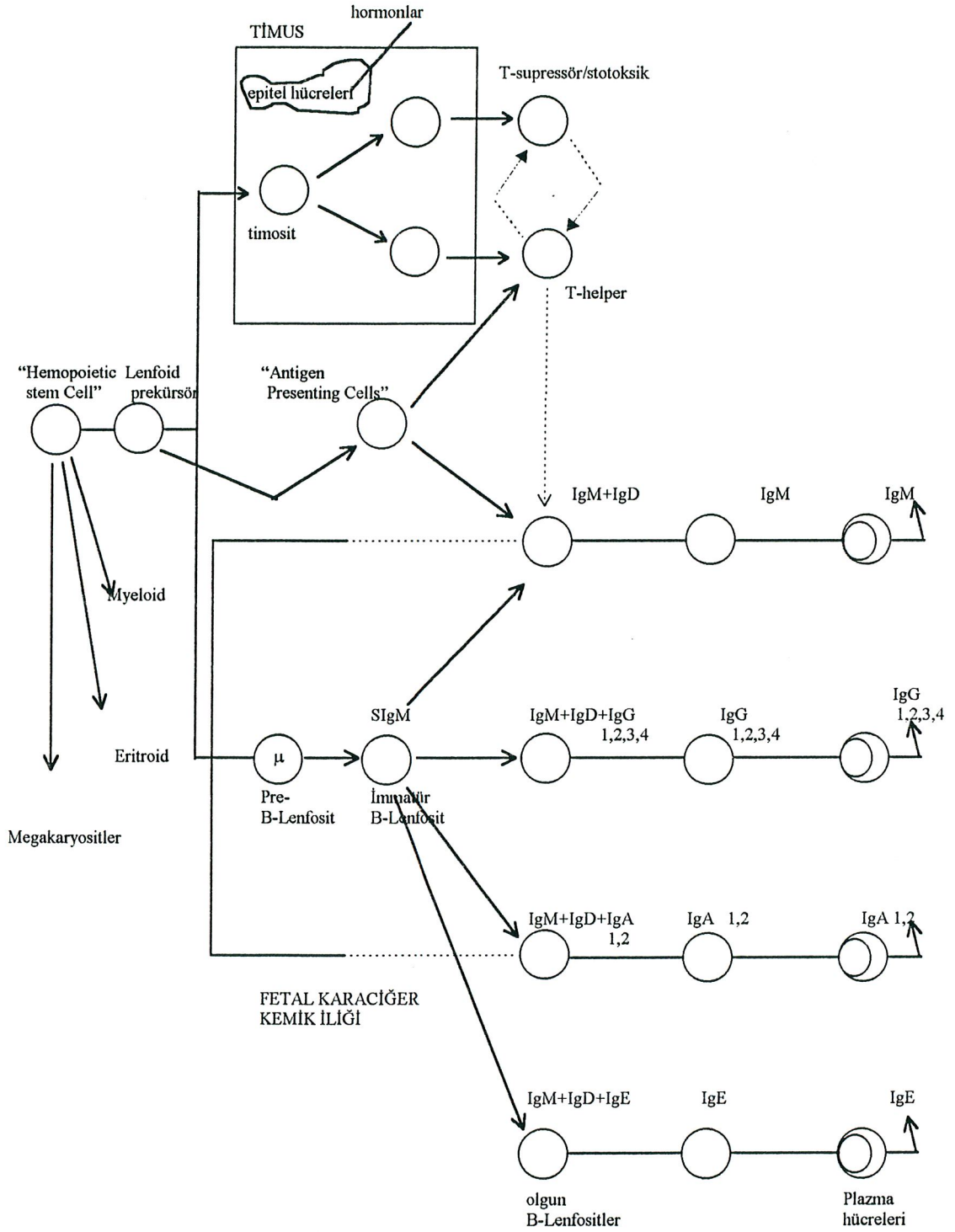
- GENEL BİLGİLER -

B Lenfositlerin İmmünglobulin Sentezinin Ontojenik Gelişimi :

Kemik iliği ana hücrelerinden (stem cell) kökenini alan lenfosit prekürsörlerinden bir kısmı kemik iliğini terkettikten sonra timusa giderek burada T lenfositlere diferansiye olurken, diğer bir kısım lenfosit prekürsörleri de Bursa ekivalanlarına giderek B lenfositlere diferansiye olur. Kuşlarda B lenfosit diferansiyasyonunun spesifik lenfoepitelyal bir organ olan “Bursa Fabricius”ta olduğu bilinmektedir. İnsanda böyle spesifik bir organ tespit edilememiştir. Ancak B lenfosit diferansiyasyonunun fetal karaciğer ve kemik iliğinde tamamlandığı görüşü giderek kesinlik kazanmaktadır(1,6,7). Gebeliğin 8. haftasından itibaren fetal karaciğer ve sonra da kemik iliğinde, doğumdan sonra da başlıca kemik iliğinde olgun hale gelen B lenfositler sirkülasyona katılır ve bir kısmı periferik lenfoid dokulara giderek (Tonsiller, lenf nodları, Peyer plakları, dalak gibi) orada kendilerine özgü bölgelere yerleşirler. Diferansiyasyonun kemik iliğinde başlayıp bu dokularda devam ettiği yönünde görüşler de mevcuttur(6). Embriyonal dönemde başlayan B lenfositlerin bu maturasyonu, embriyoya yabancı bir antijen stimülasyonu olmaksızın gerçekleşir. Diğer bir deyişle B lenfosit maturasyonu antijene bağımlı değildir(8,9). Bu olgunlaşma sırasında B lenfositler ilk olarak intrastoplazmik μ zinciri ihtiva eder ve bunu yüzey IgM taşıyan lenfositlere dönüşüm izler. Yüzey IgM taşıyan bu lenfositlerin büyük bir çoğunluğu ek olarak yüzey IgD taşırlar. Yüzey IgM (+) ve IgD(+) bu hücreler “Virgin” (öncü, genç) B lenfositlerdir(6-9). Olgunlaşmanın bundan sonraki basamağında, lenfositler yüzey IgM ve yüzey IgD ye ek olarak diğer immünglobulin gruplarından birini yüzey immünglobulin şeklinde taşımaya başlarlar.

Bu lenfositler artık belirli bir Ig grubunun sentezi ile ilgili “memory” (hafıza, bellek) hücreleridir(9). Daha sonra yüzey immünglobulinlerinin biri dışında diğerleri kaybolarak yalnızca o yüzey immünglobulini taşıyan hücrelere dönüşüm olur ve sonuçta bu lenfositler de antijen ile karşılaştığında plazma hücrelerine diferansiye olarak spesifik Ig sentezini gerçekleştirirler.

Ig lerin sentezinde ontojenik gelişim $IgM \rightarrow IgG \rightarrow IgA$ sırasını izler. Yani ilk olarak IgM, daha sonra da sırası ile diğer Ig ler sentezlenir. “Virgin” (öncü, genç) B lenfositlerin belli bir Ig grubu için spesifik “memory” B lenfositlerine dönüşümü “izotip dönüşümü” olarak adlandırılmaktadır. “İzotip dönüşümü” aşamasından sonra B lenfositlerin ait olduğu Ig grubu dışında bir Ig grubuna yönelik farklılaşması mümkün değildir(1,9,10). “İzotip dönüşümü” olayı immatür B klonlarının genetik olarak taşıdığı özellikler çerçevesinde olur ve bu dönemde regülatör T lenfositlerinin (Helper, Supressör) B lenfositlerinin maturasyonu üzerine herhangi bir etkisi söz konusu değildir(9). Ancak regülatör T lenfositler, B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümünde ve Ig lerin sekresyonunda etkilidirler. B lenfositlerin bu olgunlaşma sürecinin değişik kademelerinde ortaya çıkan intrinsek veya ekstrinsek defektler, sonuçta çeşitli primer immün yetmezlik hastalıklarının oluşumuna yol açar(46).



Şekil 1 : B-lenfositlerin ontojenik gelişimi (14)

İMMÜNGLOBULİNLER

İmmünglobulinler antikor aktivitesine sahip proteinlerdir ve humoral immünitinin mediatörleri olarak kan akımında, dokularda ve ekzokrin sekresyonlarda serbest moleküller olarak bulunur. Serbest Ig lerin antijen bağlama dışındaki fonksiyonları:

- B lenfosit yüzeyinde membran bütünlüğünü korumak
- B lenfosit yüzeyindeki antijeni tanıma
- Fagositozun kolaylaştırılması
- Transplasental geçiş
- Kompleman fiksasyonu
- Opsonizasyon
- Nötralizasyon
- Sekresyonlar içine transport
- İmmün kompleks yapımı

olarak özetlenebilir (11,13).

İMMÜNGLOBULİNLERİN GENEL YAPISAL ÖZELLİKLERİ

İmmünglobulinler % 82-96 polipeptit ve % 4-18 karbonhidratlardan oluşan glikoproteinlerdir. Polipeptit komponent daima antikor aktivitesine sahiptir(12). 1937 de Tiselius (11) elektroforezi geliştirerek proteinleri elektriksel şarj temeline göre ayırarak globulin zincirleri Gamma, Beta, Alpha 2, Alpha 1 adında 4 fraksiyonda toplamıştır. pH 8.6 da gamma fraksiyonunun en yavaş ve alpha 1 fraksiyonunun en hızlı ilerlediğini göstermiştir. İmmünglobulinler primer olarak gamma fraksiyonunda lokalizedir, fakat aynı zamanda beta ve alpha 2 fraksiyonunda da olabilir. Elektroforetik mobilitedeki bu değişiklikler Ig molekülleri üzerindeki farklı yükten de ileri gelebilir. Farklı yüklerin sebebi aminoasit yapısındaki değişikliklerdir(2,11,13). Ig lerin heterojenitesi ve yapısını daha iyi tanımlamak için nişasta jel veya akrilamid jel elektroforezi de kullanılabilir.

Röntgen difraksiyon yöntemi kullanılarak Ig moleküllerinin yapısı 3 boyutlu olarak tanımlanabilir. İmmünglobulin molekülü iki ağır zincir ve iki hafif zincirin birleşmesi ile meydana gelmiş 4 zincirli bir yapıdır. Hafif zincirler kappa veya lambda tipinde olup sırasıyla 2 ve 22. kromozomlarda kodlanan genetik kontrol altındadır. IgM, IgD, IgG, IgE ve IgA'nın ağır zincirleri sıra ile Mu, Delta, Gamma, Epsilon ve Alpha olarak isimlendirilmiştir. IgG'nin subgrupları IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olarak, IgA'nın subgrupları ise IgA1 ve IgA2 olarak bilinmektedir. Karakteristik marker'ların varlığı veya yokluğuna bağlı olarak Lambda hafif zincirinin de subtipleri tanımlanmıştır: Bunlar; O2, Kern ve Mcg'dir (Salamon 1976)(2,3,11,13).

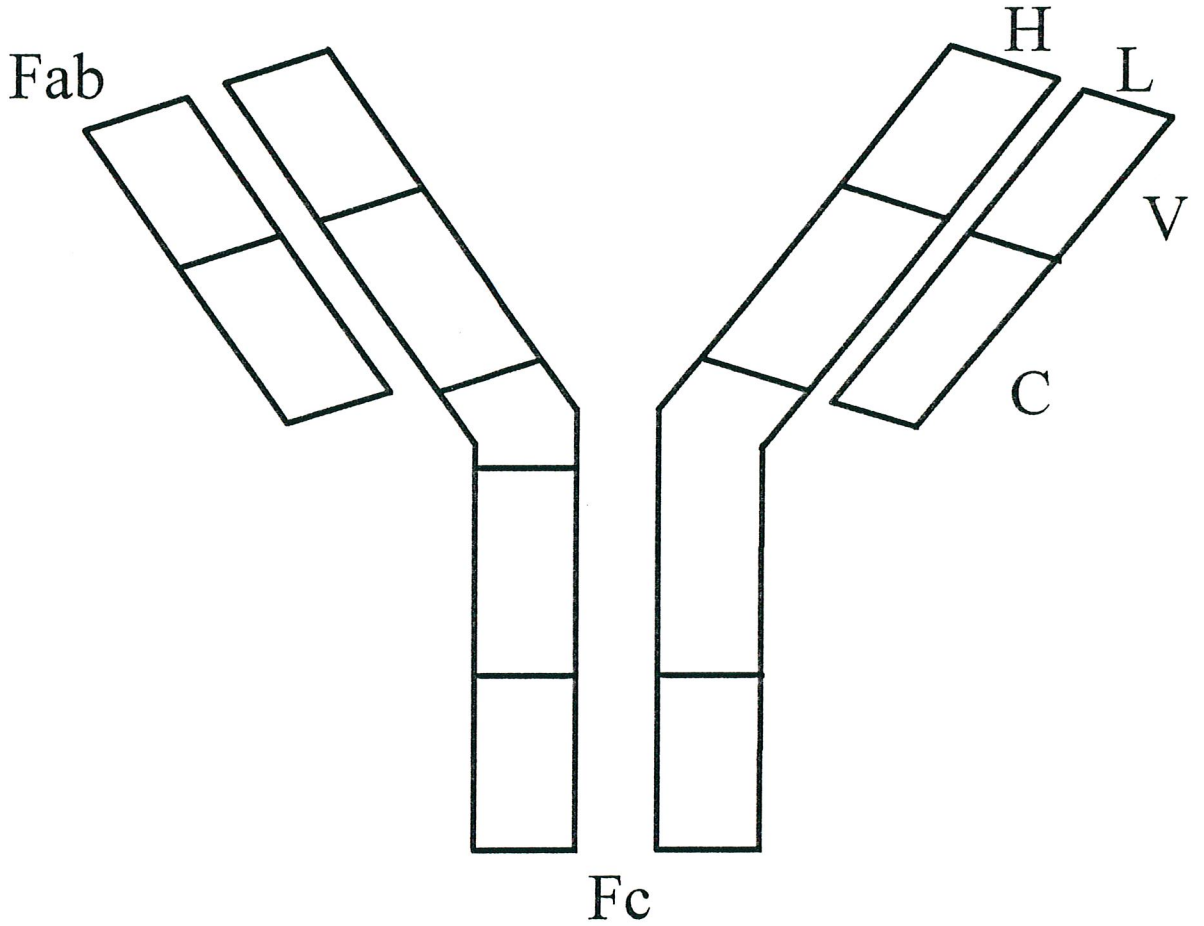
İmmünglobulinler ilk olarak papain ile parçalanmış ve IgG molekülü üçe ayrılabilmiştir. Elde edilen parçalardan ikisinin eş molekül ağırlığında ve aynı zamanda antijen bağlama yeteneğinde olduğu saptanmıştır. Bu parçalara Fab (antijen bağlayan fragman) ismi verilmiştir. Buna karşılık üçüncü parçanın kolaylıkla kristalize olabildiği görülmüş ve Fc (kristalize olabilen fragman) olarak isimlendirilmiştir (Şekil 2). Fc parçasının molekül ağırlığı 48000, Fab parçasının molekül ağırlığı ise 52000 Dalton'dur. Fc parçasının; Kompleman fiksasyonu, transplasenter geçiş ve mast hücrelerine bağlanma fonksiyonları vardır ve immünglobulinin vücuttaki çeşitli hücrelere bağlanma ve dağılımını tayin eder (13). Papain ile Fab ve Fc parçalarına ayrılmaya karşı IgG3 en hassas, IgG1 ve IgG4 orta derecede hassas ve IgG2 ise relatif olarak dirençlidir. 7S IgG molekülünün pepsin ile muamele edilmesi sonucunda moleküller ağırlığı 100.000 Dalton olan 5S katsayısında $F(ab')_2$ kalır. $F(ab')_2$, 2Fab subünitinin birbirine bağlanması ile oluşur ve bivalan antikor aktivitesi vardır (11,13).

IgG subgrupları fonksiyonel yönden farklılıklar gösterir. IgG1 ve IgG3 komplemanı iyi, IgG2 daha zayıf bağlar. IgG4 de bu özellik yoktur. Monosit ve makrofajlar IgG1, IgG3 ve IgG4 için reseptörler taşır, IgG2 reseptörleri yoktur(2,74,75).

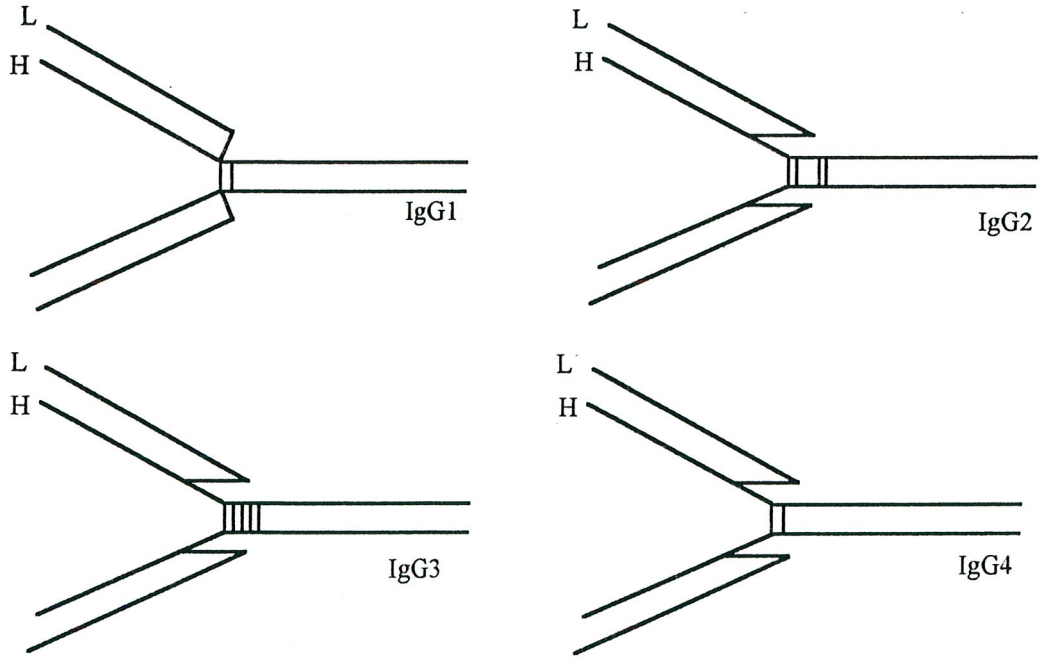
Değişik proteolitik enzimler kullanılarak immünglobulinler daha ufak parçalara ayrılabilirler. Aminoasit zincirlerinden oluşan bu parçalarda değişken (V, Variable) ve değişmez (C, Constant) bölgeler vardır. Değişken bölgelerde aminoasit dizileri farklı olabilmektedir. Değişmez bölgelerde ise aminoasit dizileri hep aynıdır. Değişken bölgelerde antikor birleşme kısımları vardır, değişmez bölgeler ise immünglobulinlere ilişkin spesifik özellikleri taşırlar. Aminoasit dizisi immünglobulinlerin değişik gruplarında ve alt gruplarında farklılık gösterir. Değişken bölgelerin dışında ve özellikle sistemin, aminoasitlerin çevresinde yer alan bükülebilir bölgeleri aracılığı ile immünglobulinler kendi etrafında bükülerek spiral şeklinde yumaklar oluştururlar. Böylece fazla sayıda antijeni spesifik olarak bağlayabilirler. Bağladıkları antijenin yapısına göre de bu spiraller farklı şekilde açılır ve değişik antijenik determinantlar ortaya çıkar(3,11,12,13,45).

İmmünglobulinlerde allotip olarak isimlendirilen Gm, Am, Km gibi kalıtsal markerler vardır. Allotipler bir tek lokus üzerindeki birbirinin yerine geçebilen gen veya alleller tarafından şifrelenen çeşitlerdir. Gm, IgG nin gamma ağır zincirinde; Am, IgA nın alpha 2 ağır zincirinde; Km faktörleri ise kappa hafif zincirinde lokalizedir. Km allotipi olan çocuklarda H.influenzanın polisakkarit kapsülüne karşı gelişen antikorlar bu determinantları eksik olan çocuklara göre 5-10 kez daha fazladır(Granoff ve arkadaşları 1984).(11,12,13). Bazı antijenlere karşı IgG cevapları selektif olarak belirli bir IgG sub grubunda olur. Örneğin; polisakkarit antijenlerine (H.influenza tip B ve pnömokok gibi) olan IgG antikor cevabı başlıca IgG2 sub grubunda, protein antijenlerine (difteri ve tetanoz toksoidleri gibi) olan IgG antikor cevabı da başlıca IgG1 ve IgG3 sub grubunda bulunur.

Yapılan çalışmalar H. influenza tipB ve pnömokok polisakkaritlerine karşı yapılan antikorların %50 sinden fazlasının IgG1 komponentinde olabileceğini göstermiştir (88,89,90,91,92). IgG subgrup düzeyleri IgG nin genetik (Gm) faktörleri ile ilişkilidir(81,82). G2m(n) alleli için homozigot olan kişilerde IgG2 düzeyleri G2m(n) negatif olanlardan, G3m(b) alleli için de homozigot olanlarda IgG3 düzeyleri G3m(b) negatif kişilerden daha yüksektir. Heterozigot şahıslarda bu subgrup düzeyleri ara bir değer gösterir(75,81,83).



Şekil 2 : IgG molekülünün şematik yapısı



Şekil 3 : IgG Subgruplarının şematik yapısı.

İmmünglobulinler, plazma hücrelerinde ve daha küçük, daha az farklılaşmış B lenfosit hücrelerinde sentezlenir. Ig sentez eden hücreler vücutta dağılmıştır, ancak dalak, lenf nodları, karaciğer, kemik iliği ve gastrointestinal sistemin lenfatik dokusu, solunum yolu ve ekzokrin glandlarda daha yoğun bir şekilde bulunurlar. Her hücre yalnızca bir grup veya subgrupun ağır zincirini ve bir tipin hafif zincirini sentez eder. Ağır ve hafif zincirler ayrı olarak sentez edilir. IgM üreten plazma hücreleri morfolojik olarak diğer immünglobulin gruplarını üreten hücrelerden farklıdır. Bu hücrelerin sitoplazmaları dar ve endoplazmik retikulumları daha az gelişmiştir. Bunlar büyük lenfosit gibi göründüklerinden lenfositoid plazma hücresi olarak adlandırılmıştır. IgA ve IgE üreten plazma hücreleri başlıca respiratuar mukoza ve gastrointestinal sistemdeki lenfoid dokuda yerleşmiştir. Yeni sentez edilen Ig ler endoplazmik retikulumun membranları arasında lokalize olur ve Russel cisimciği olarak adlandırılan inklüzyonlarda birikir. Periferik IgM ve IgA polimerik yapıda olduğundan hücreler tarafından sekresyonundan hemen önce IgA ve IgM molekülleri bir J zinciri ile bağlanıp polimerik yapıya kavuşurlar.

Normalde hafif zincir sentezinde biraz fazlalık olduğu için az miktarda hafif zincir serbest kalır. İmmünglobulinlerin büyük bir kısmı vücuda giren bakteri ve diğer antijenik partiküllere bağlanıp antijen-antikor kompleksi meydana getirdikten sonra fagosite edilip Retiküloendotelyal sistem hücrelerinde, özellikle karaciğerde ve gastrointestinal yolda yıkıma uğrarlar. immünglobulinlerin %40 kadarı ise intestinal lümen içerisinde yıkılır, az miktarda immünglobulin ise böbrekler yolu ile kaybedilir(11).

TABLO-1. Başlıca insan immun globulin sınıflarının fizik özellikleri

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Sedim. Katsayısı	6 - 7	7	19	7 - 8	8
Mol. Ağırlığı	150.000	60.000	900.000	80.000 400.000	190.000
Kompl. Fiksasyon	+	0	++++	0	0
Serum Konst.	1000	200	120	3	0.05
Temel 4 Peptit ünitelerinin sayısı	1	1.2	5	1	1
Ağır Zincirler	Gamma	alpha	mu	delta	epsilon
Serum Yarılanma zamanı (Gün)	23	6	5	3	2
Plasental Transfer	+	0	0	0	0
Reaginic Aktivite	?	0	0	0	++++
Antibakteriyel Liziz	+	+	+++	?	?
Antiviral aktivite	+	+++	+	?	?

İMMÜNGLOBULİN GRUPLARININ SPESİFİK ÖZELLİKLERİ

IgG:

IgG moleküllerine elektron mikroskobu ile bakılacak olursa Y biçiminde oldukları ve Y'nin iki kolunun 180 dereceye kadar açılabilirdiği görülür(13). Gerçekte şekli T ve Y arasındadır. Horizontal uzunluğu 120 Angström, vertikal boyu 80 Angström ve genişliği 35 Angströmdür(11)(Şekil2). Molekül ağırlığı 150.000 Dalton, sedimentasyon katsayısı ise 7S dir(13). IgG serum Ig seviyesinin %80'ni oluşturur, vücudun serolojik savunmasının ana komponentidir. IgGnin antibakteriel, antiviral, antiprotozoal ve antitoksik aktiviteleri vardır. IgG aynı zamanda kompleman sistemini aktive eder, opsonizasyonu artırır ve antikor bağımlı reaksiyonlara katılır.

Annenin infanta plasenta yolu ile geçen immünglobulin yalnızca IgG'dir. Plasentadan geçen IgG subgruplarının derecelerinde de farklılıklar gözlenmiştir. Annenin IgG seviyesi düşük ise IgG transferi de az miktarda olmaktadır. Kord kanında IgG1 in ortalama konsantrasyonu anne serumu ile kıyaslandığında %61 oranında daha yüksektir. IgG3 ve IgG4 infant ve anne serumunda eşit miktarda bulunur. IgG2 ise kord serumunda %11 daha azdır. Yine anti tetanoz antikorları infantta, anne serumundan daha yüksek konsantrasyonda bulunurken A grubu streptokokal karbonhidratlara karşı gelişen IgG2 tabiatındaki antikorlar infant ve anne serumunda eşit konsantrasyonlarda bulunur(3,11,64,75,76,77). Yapılan bir çalışmada kolostrum ve sütteki IgG subgruplarının konsantrasyonları ELİZA ve fare monoklonal antikorları kullanılarak tespit edilmiştir. Sağlıklı erişkin ve anne serumundaki yüzde dağılımına oranla hem kolostrum hem de sütte IgG1'in önemli oranda yüksek olduğu ve IgG2 nin düşük olduğu tespit edilmiştir. Kolostrum, süt ve serumda IgG2 ve IgG4 düzeyleri aynı oranda bulunmuştur. Laktasyonun ilk haftası boyunca tüm IgG subgrup konsantrasyonlarının %90 oranında azaldığı ve bundan sonra değişmeden kaldığı tespit edilmiştir(19).

IgG metabolizması IgG nin serum seviyesi ile ayarlanır. Fraksiyone katabolik hız yüksek IgG seviyelerinde artarken düşük IgG seviyelerinde azalır. Normal şartlar altında IgG 35 mg/kg/gün hızında sentezlenir. Otolog ve homolog IgG ler arasında yıkım hızında farklılık yoktur. Yarılanma süreleri: Total IgG için 31-32 gün; IgG1 için 31-35 gün; IgG2 için 37-40 gün; IgG3 için 22-24 gün ve IgG4 için 33-36 gün olarak tespit edilmiştir(43,62). Agammaglobulinemili hastalarda IgG'nin yarılanma süresi 35-40 güne kadar uzarken multiple myeloma gibi hipergamaglobulinemik durumlarda ise IgG nin yarılanma süresi kısalır(11). Normal şartlarda IgG bileşimi %60-65 IgG1; % 20-25 IgG2, % 5-10 IgG3 ve % 3-6 IgG4 dür. Total IgG'de belirgin azalma olmaksızın IgG2, IgG3 ve IgG4'ü hiç olmayan kişiler tanımlanmıştır. IgG1 eksikliği olan hastaların çoğunda ise aynı zamanda total IgG seviyeleri de düşük bulunmuştur(2,3,60,61,75). IgG subgrup konsantrasyonları normal sınırlar içinde büyük farklılıklar gösterir ve bütün IgG subgrup konsantrasyonları yaşla değişiklik gösterir. IgG plasentadan geçebildiği için miadında yenidoğanı 6 ay kadar pasif olarak immünize eder(2,3,11,13,65). Miadında yeni doğanlarda hayatın ilk bir ayı boyunca tüm IgG subgrup seviyeleri azalır. İlk bir ayda IgG3, 3-6 aylar arasında ise diğer subgruplar azalır daha sonra IgG1 ve IgG3 konsantrasyonları artış göstererek 3-4 yaşlarında erişkin seviyesinin 2/3 ne ulaşır. IgG2 ve IgG4 seviyeleri süt çocukluğu dönemi boyunca yavaş yükselir ve 12 yaşından sonra erişkin seviyesine ulaşır(2,3,15). Sağlıklı Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada IgG1 ve IgG3 ün erişkin düzeyine 12 yılda eriştiği, IgG2'nin ise 16 yaşta erişkin düzeyinin %67'sine ulaştığı gösterilmiştir(75,78).

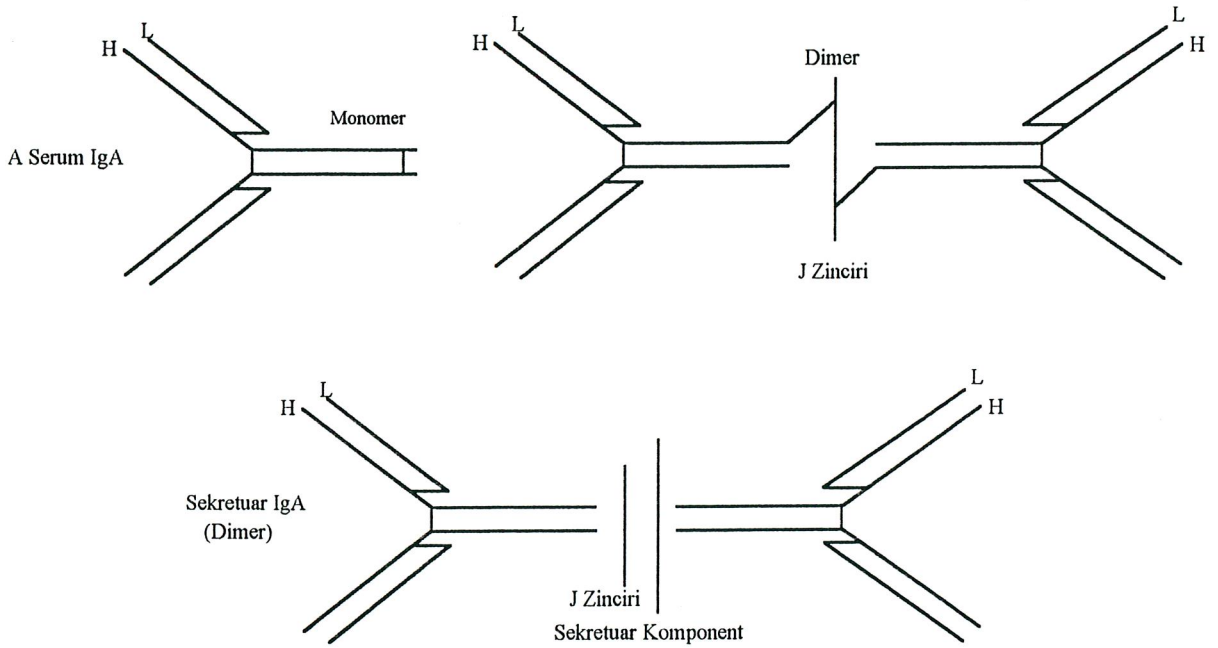
TABLO-2 IgG alt sınıflarının özellikleri

	<i>IgG1</i>	<i>IgG2</i>	<i>IgG3</i>	<i>IgG4</i>
<i>Total IgG'nin %</i>	70	20	6	4
<i>Serum Yarılanma Zamanı (Gün)</i>	31 - 35	37 - 40	22 - 24	33 - 36
<i>Plasental Geçiş</i>	+++	+	+++	+++
<i>Kompl. Fiksasyon</i>	++	+	+++	-
<i>Fc Reseptörlerine bağlanma</i>	+++	+	+++	-

IgA:

Diğer immünglobulinlerden farklı olarak IgA'nın en önemli özelliği, vücuttaki eksternal sekresyonlarda en çok bulunan ve en etkin immünglobulin grubu olmasıdır (26,27,28). Moleküler ağırlığı 160.000 Dalton olan serumdaki monomerik IgA yapısal olarak ekzokrin sekresyonlarda bulunan molekül ağırlığı 500.000 olan dimerik IgA'dan farklıdır. Serum IgA'nın % 90'ı IgA1 iken, sekretuar IgA'nın %60'ı IgA2 yapısındadır. Sekretuar IgA'sı eksik olan kişilerde genellikle serum IgA'sıda eksiktir. Sekretuar IgA eksternal sekresyonlardaki en önemli immünglobulin olup sekretuar organlarda antijenlere karşı cevapta primer rol oynar. Yalnızca gastrointestinal sekresyonlardaki günlük sentezlenen IgA miktarı yine bir günde sentezlenen serum IgA'sından fazladır. Ayrıca IgA sekretuar IgA olarak göz yaşında ve tükürükte de sentezlenir(11,29). Sekretuar komponent sekretuar IgA ya özel antijenik özellik verir ve stabilite sağlar. Sekretuar komponent polimerik IgA'nın Fc parçasına bağlanır ve epitelyal hücre membran reseptörü gibi hareket eder(Şekil 4). Böylece J zincirini içeren IgA'nın glandüler transportu gerçekleşir.

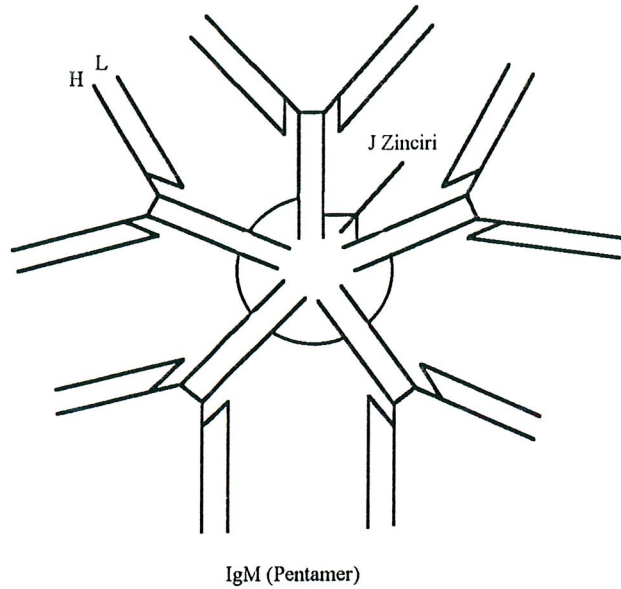
Sekretuar komponentin molekül ağırlığı ultrasantrifugasyon yöntemi ile 80 kilodalton iken, jel filtrasyonu ile 110 kilodalton olarak ölçülmüştür. Bu farklılık sekretuar komponentin yüksek karbonhidrat içeriğine bağlı olarak atipik filtrasyon davranışı ile açıklanabilir. Serbest sekretuar komponent en çok immün yetmezliği olan hastaların sekresyonlarında bulunur. Ayrıca normal kolostrumda, sütte, nazal sekresyonlarda, tükürükte ve idrarda da bulunur(29,66). IgA, IgG ile kıyaslandığında serum seviyesi daha düşüktür ve 25mg/kg/gün hızında sentezlenir. IgA'nın yarılanma süresi 7 gündür(11,29).



Şekil 4 : Serum IgA ve Sekretuar IgA'nın Şematik yapısı.

IgM:

Dört polipeptit zinciri ihtiva eden temel immünglobulin yapısının bir J zinciri ile bağlanmış pentameri şeklindedir(Şekil 5). IgM'nin molekül ağırlığı 900,000 dalton, J zincirinin molekül ağırlığı ise 15,000 daltondur. IgM %75 oranında intravasküler kompartmanda bulunur, opsonizasyon ve komplemanı fikse etme özelliği ile kan dolaşımındaki mikroorganizmaların karşılaştığı ilk savunma çizgisini oluşturur. IgM 7mg/kg/gün hızında sentezlenir, yarılanma süresi 7 gündür(11). Sekresyonlarda bulunan IgM küçük miktarlardadır, fakat selektif IgA eksikliği olanlarda ve genç infantlarda konsantrasyonu artar. Sekretuar IgM antikor aktivitesi gösterir ; örneğin duodenal sıvıdaki IgM E.coli'nin nötrofiller tarafından fagosite edilmesini artırır. Bu etki komplemanla belirgin olarak artar(29). IgM antikorları filogenetik olarak en erken oluşan ve antijenik stimülasyondan sonra ilk önce yapılan antikorlardır ve fetal dönemde de bu özellik geçerlidir. IgM transplasental olarak geçemez. Bu yüzden yeni doğan bir infantta IgM antikorlarının varlığı konjenital veya perinatal enfeksiyonun varlığını gösterir(11).



Şekil 5 : IgM'nin Şematik yapısı

IgD:

IgD'nin benzilpenisiloik asit, difteri toksoidi, sığır gamaglobulini ve hücre 7nükleusu gibi bazı antijenlere karşı antikor aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir(Heiner ve Roze 1970). Soluble efektör moleküller ve diğer immünglobulin sınıfları gibi primer biyolojik fonksiyonları yoktur. Son çalışmalar IgD nin normal B lenfositlerinin büyük bir kısmında bulunduğunu göstermiştir. IgD özellikle immün gelişme süresince lenfosit yüzeyindeki antijen reseptörleri gibi hareket eder. IgD'nin primer fonksiyonu B hücre gelişiminin düzenlenmesinde antijen reseptörü gibi etki etmesidir(11).

IgE :

Anaflaktik veya reagenik bir antikor olan IgE'nin molekül ağırlığı 190.000 Dalton'dur. IgE lenf nodu, dalak, kemik iliği, tonsiller ve ekzokrin bezlerde sentez edilir. IgE içeren plazma hücrelerinin büyük kısmı gastrointestinal sistem veya solunum sistemine ait lenfoid dokularda bulunur. IgE'nin primer fonksiyonu anaflaktik tipli hipersensitivite reaksiyonlarını başlatmaktır. IgE; akciğer, deri, periferik kan, tonsiller ve gastrointestinal sistemdeki bazofil ve mast hücrelerine çapraz olarak bağlanarak antijenik stimülasyonu veya birleşmeyi takiben histamin ve lökotrien gibi bir çok mediatörlerin salınmasına ve sentezlenmesine yol açar. IgE kompleman sistemini alterne yoldan aktive edebilme özelliğine de sahiptir. Lokal sentez ve difüzyonun artmasından dolayı IgE burun akıntısında beklenenden daha yüksek konsantrasyonlarda saptanır (11).

Serum immünglobulinlerinin ölçümü çeşitli metodlarla yapılabilir. IgG subgrup eksikliklerini tanımlamadaki karışıklık ve tartışmaların çoğu normal oranların değerlendirilmesindeki farklılıklardan, standardizasyon ve ölçümdeki teknik farklılıklardan kaynaklanır. Ig'ler Radioimmünodifüzyon (RİD), Radioimmünoassay (RİA), ELİZA ve Fare monoklonal antikorlar kullanılarak ölçülebilir.

Radioimmünodifüzyon yöntemi IgG1 ve IgG2 düzeyini ölçmede oldukça duyarlıdır, fakat IgG3 ve IgG4 seviyelerini ölçmede yeteri kadar duyarlı değildir(18).

İmmün Yetersizlik Sendromları:

İmmün yetersizlik sendromları enfeksiyon, malignansi ve otoimmüniteye duyarlılığı artıran bir grup hastalıktır. Konjental veya kazanılmış olabilir. İmmün sistemin dört majör komponenti vardır:

- 1)Humoral immünite (B hücre)
- 2)Hücresele immünite (T hücre)
- 3)Fagositer sistem
- 4)Kompleman sistemi

Burada humoral immün yetmezlikler kısaca gözden geçirecektir.

Humoral İmmün Yetmezlikler:

B veya T hücrelerinin veya her iki tip hücrenin birlikte defektif olması sonucu vücutta immünglobulin gruplarının tek tek veya kombine olarak eksikliği primer immün yetmezlik olarak tanımlanır. İmmünglobulinlerin eksikliği tam veya kısmi olabilir. Vücudun bağışıklık mekanizmasındaki bozukluğa bağlı sendromlar klinikte tekrarlayan ve çoğu kez tedaviye cevap vermeyen enfeksiyonlar şeklinde belirir. Bu enfeksiyonlar genellikle bakteriyeldir ve en sık olarak solunum yolları, deri ve merkezi sinir sistemini ilgilendirir. Virüsler, mantarlar ve mikobakteriler de enfeksiyon nedeni olabilir. Ağır immün yetersizliği olan çocuklarda büyüme gelişme geriliği ve kronik ishal de sıktır.

Transplasenter olarak anneden geçen IgG nedeni ile IgG eksikliği genellikle ilk aylarda görülmez, buna karşın fagosit fonksiyonunda bozukluk, kompleman eksikliği ve hücresele bağışıklık ile ilgili ağır defektler erken dönemde ortaya çıkabilir. Sekonder immün yetersizlik, konağın savunma sisteminin başka bir hastalık sonucu bozulmasıdır. Bu tip yetersizlik primer immün yetersizliğe kıyasla daha sıktır.

Çocuklarda tekrarlayan piyojen enfeksiyonlar, aşı reaksiyonlarının ve döküntülü hastalıkların çok ağır seyretmesi, kollagen hastalıklar, malabsorpsiyon, trombositopeni, hemolitik anemi gibi bozukluklar immün yetersizlik yönünden incelemeyi gerektiren klinik durumlardır(12,45).

Tablo3:İmmün Yetmezliklerin Klinik Görünümü(54) :

1)Sık görülen bulgular

- Tekrarlayan üstsolunum yolu enfeksiyonları(Özellikle otitis media)
- Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar
- Tedaviye kötü cevap veren persistan enfeksiyonlar

2)Daha az sıklıkta görülen bulgular

- Büyüme gelişme geriliği
- Nadir görülen mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar
- Deri lezyonları, sebore, piyodermi, nekrotik apseler, alopesi, ekzema,telenjektazi ,nonspesifik döküntüler
- İshal ve malabsorbsiyon
- Persistan sinüzit ve mastoidit
- Tekrarlayan bronşit , pnömoni ,bronşektazi
- Otoimmünite
- Hematolojik anormallikler:Aplastik anemiler ,hemolitik anemi, nötropeni , trombositopeni

B hücresi immün yetmezlikleri immünglobulinlerin azalmasından tamamen yokluğuna kadar çeşitli derecelerde olabilir.

Tablo 4: Başlıca humoral immün yetmezlikler şunlardır:

- 1) X'e bağlı infantil hipogamaglobulinemi (Bruton hastalığı).
- 2) Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi.
- 3) Yaygın, Değişken, sınıflandırılmayan immün yetmezlik (Akkiz immün yetmezlik).
- 4) Hiper IgM ile birlikte giden immün yetmezlik.
- 5) Selektif IgA eksikliği.
- 6) Selektif IgM eksikliği.
- 7) IgG subgruplarının selektif yetmezliği.
- 8) İlaçlar ve protein kaybettiren durumlar ile birlikte sekonder B hücre immün yetmezlikleri.
- 9) X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıklar (Duncan hastalığı).
- 10) Hiper IgE (12).

X'e Bağlı Infantil hipogamaglobulinemi (Bruton Hastalığı):

Genellikle belirtileri doğumdan 5-6 ay sonra anneden geçen IgG immünglobulinlerinin kaybolması ile başlayan ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterize kalıtsal bir immün yetersizlik sendromudur. Kanda IgG düzeyi 200 mg/dl nin altındadır. IgM, IgA, IgD ve IgE ise genellikle hiç yok bazen de çok düşük düzeydedir. Periferik kanda B hücreleri yoktur veya çok azdır.(73)

B hücrelerinin intrensek bir defektine bağlı olarak ontojenik gelişim bozukluğu söz konusudur. Son yıllarda pre B hücrelerinin bu çocuklarda var olduğu, ancak bu hücrelerin immünglobulin yapamadıkları gösterilmiştir. 1952 yılında Bruton bir erkek çocukta ilk kez bu hastalığı saptamıştır. Hastalık erkek çocuklarda görülür. 2 kız çocuğunda da bildirilmiştir.

Bu çocuklarda IgG yapımı defektiftir. IgG eksikliği, anneden geçen IgG sınıfı antikorların kaybolduğu 5-6. aylarda belirgin olur. Hastalık tekrarlayan otitis media, bronşit, pnömoni, menenjit, dermatit ve bazen de artrit veya malabsorbsiyon belirtileri ile ortaya çıkar.

Bu enfeksiyonlardan bir çoğu antibiyotik tedavisine cevap verir. En sık rastlanan mikroorganizmalar streptococcus pneumoniae ve Hemophilus influenza dır. Bu çocukların hücresel bağışıklık fonksiyonları normaldir. Su çiçeği, kızamık gibi viral enfeksiyonlara normal cevap verirler. Bununla birlikte bu vakalarda canlı polio aşısından sonra paralitik poliomyelit, progresif ensefalit ve fatal seyreden ekovirüs enfeksiyonları olabilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlara karşın çocukta lenfadenopatinin ve splenomegalinin olmayışı dikkati çeker. Beş immünglobulin sınıfının belirgin yokluğunun gösterilmesi ile tanıya gidilir. İmmünoelektroforezde gammaglobulinlerin görülemeyişi kabaca fikir verir. Total immünglobulin düzeyi 250 mg/dl altındadır ve spesifik antijenlere antikor yanıtı bozuktur, bu nedenle bu çocuklara canlı viral aşuların yapılması sakıncalıdır. Bağırsak biyopsisi ve bazen de lenf bezi biyopsisi tanıda yardımcıdır. Bağırsak lamina propriasında plazma hücrelerinin görülememesi karakteristiktir. Büyükçe çocuklarda röntgen filminde lateral nazofarinkste lenfoid dokunun görülmemesi karakteristiktir. Sinüs grafileri sinüziti gösterebilir. Her vakada dışkı Giardia Lamblia yönünden incelenmelidir. Hastalık uzamış fizyolojik hipogammaglobulinemiden ayırt edilmelidir. Fizyolojik hipogammaglobulinemi vakalarında 18 aydan önce normal immünglobulin yapımı olmaz, 3 aylık aralarla tekrarlanan immünglobulin tayinleri tanıda yol göstericidir. X'e bağlı hipogammaglobulinemide B hücreleri %0-2 arası, geçici hipogammaglobulinemide ise %6-12 arasındadır. Ağır malabsorbsiyonda da immünglobulin düzeyleri düşük bulunur. Ancak bu bulgu albümin düzeyinde azalma ile beraberdir. Bu hastalarda bağırsak biyopsilerinde plazma hücreleri normaldir. Ayırıcı tanıda poliartrit ve kronik akciğer hastalıkları da düşünölmelidir.(44,45)

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi:

Genelde 5-6. aylarda tüm süt çocuklarında hafif bir hipogamaglobulinemi görülür. Maternal IgG, gestasyonun 16 ıncı haftasından itibaren plasenta yolu ile çocuğa geçer. Doğumda çocuğun IgG düzeyi genellikle annesininkinden hafifçe yüksektir. IgA, IgM, IgD ve IgE ise plasentadan geçmezler. Bu immünglobulinler kordon kanında çok az miktarda bulunabilir.

Yeni doğanda yüksek IgM veya IgA düzeyi intrauterin bir enfeksiyonu düşündürür. İlk 4-5 ayda IgG düşerken IgM ve IgA yükselir. Çocuk bu ilk aylarda kendi IgG'sini sentezlemekte gecikirse geçici hipogamaglobulinemi gelişir. Bu ilk aylarda normal çocuklarda izoaglutinin de henüz yapılamadığından tanı zordur ve 3 ay aralarla kan IgG düzeyi izlenmelidir. Hipogamaglobulinemi 2 yıl kadar sürebilir, nedeni iyi bilinmemektedir. Annelerde gebeliğin son aylarında anti IgG antikorlar saptanmıştır. Bu antikorların çocuğa geçerek IgG yapımını baskıladığı düşünülmektedir. Bu hastalarda B lenfosit sayıları normal ancak yardımcı T lenfosit sayıları ve fonksiyonları düşük bulunmuştur. Zamanla yardımcı T lenfosit sayısı yükselir. Tedavi olarak 18 ay süre ve 3-4 hafta ara ile gamaglobulin uygulanması önerilir. Bu sürede rutin aşılarda yapılmaz. Çocuğun IgG düzeyi normale geldiğinde primer aşılama programına alınır.(44,45)

Genel Değişken İmmün Yetersizlik(Common Variable İmmünodeficiency) (CVID):

Bu terim değişken derecelerde immünglobulin eksikliklerinin, spesifik antikor cevabının bozulması ile birlikte oluşuna verilen isimdir. Süt çocukluğu döneminde olabileceği gibi genellikle geç çocukluk ve erişkin dönemde başlayabilen, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterize, her iki cinste de görülebilen ve otoimmün hastalığın görüldüğü nadir bir immün yetersizlik sendromudur. Otosomal resesif geçiş bildirilmiştir. Bu vakalarda hastalık ilerledikçe daha belirginleşen T hücre bozuklukları da vardır. Patogenez tam olarak bilinmemekle birlikte sendromun intrinsek bir B hücre defekti sonucu geliştiği düşünülmektedir. Süpresör T hücrelerde artışın antikor yapımını baskıladığı ileri sürülmüştür. Bir grup hastada da 51-nükleotidaz eksikliği bildirilmiştir. Antijen stimülasyonundan sonraki spesifik antikor üretimi normalin altında veya yoktur. Matür B hücreleri normal seviyede olup, matür B hücrelerinin matür plazma hücrelerine dönüşümünde defekt vardır. İlk şikayetler sinopulmoner enfeksiyonlardır. Kronik enfeksiyonlarda etken olarak pnömokoklar ve Hemofilus influenza saptanır.

Kronik bakteriel konjonktivit ile ağır malabsorbsiyon belirtilerden en önemlileridir. Bazı vakalarda otoimmün bir hastalık gelişir. Romatoid artrite benzer belirtiler, Sistemik lupus eritematosus, İdiopatik trombositopenik purpura, dermatomyozit, hemolitik anemi ve pernisiyöz anemi oluşabilir. Lenfadenopati ve splenomegali siktir. Bulgulara genellikle kronik akciğer hastalığı veya intestinal malabsorbsiyon eklenir. Total immünglobulinler 300 mg/dl den düşüktür. IgG 250 mg/dl'nin altındadır. IgM ve IgA ya hiç yoktur ya da çok düşüktür. Schick testi aşılarmaya karşın pozitif kalır. Spesifik antikor yapımı defektiftir ve bu hastalarda canlı viral aşilar kontrendikedir. Periferik B lenfosit sayısı normaldir. Hücresel bağışıklık deri testleri azalmış reaktivite verir.(44,45,73)

Hiper IgM ile Birlikte Giden İmmün Yetersizlik: Bu nadir sendrom IgM yüksekliği (150-1000 mg/dl) ile karakterizedir ve ağır malabsorbsiyon ile birlikte görülür. IgG ve IgA düşüktür. Cinse bağıli genetik geçiş gösterir. Asıl etyolojinin bilinmemesine rağmen son zamanlarda aktive olmuş T hücrelerinde beliren membran glikoproteinini kodlayan gende X'e bağıli bir mutasyon olduğu bulunmuştur. Bu gen B hücre immünglobulinlerinin sırasıyla IgM den IgG ye kadar ve diğeri izotiplerine kadar üretiminden sorumludur. Bu normal proteinin (CD 40 ligand) eksikliğinde T ve B hücreleri arasındaki iletişim inkomplet olur ve sadece IgM üretilir. Bu gen X kromozomu üzerinde lokalizedir ve bu bozukluk kalıtsaldır. Hastaların çoğunda T lenfosit sayısı normaldir ve normal hücresel immünite vardır. IgM bozukluğu sonucu tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, otitis media, pnömoni, septisemi gözlenir. Bazı hastalarda nötropeni, hemolitik anemi veya aplastik anemi oluşur. Geç olarak bu hastalarda IgM yapan hücrelerin malign hastalıkları gelişebilir.(44,45)

Selektif IgA Eksikliği :Bir yaşından büyük çocuklarda serum IgA seviyesinin 5 mg/dl veya altında olması ile karakterize selektif IgA eksikliği tüm primer immün yetmezlikler içerisinde en sık görülenidir(6). IgA'nın normalden çok düşük ancak 5mg/dl nin üzerinde olduğu durumlarda parsiyel IgA eksikliğinden söz edilir. IgA eksikliklerinde çoğunlukla sekretuar IgA sentezi de yoktur ya da yetersizdir. Ancak bazen sekretuar komponentin sentezlenememesinden dolayı serum IgA düzeyi normal olduğu halde yalnızca sekretuar IgA'nın eksikliği söz konusu olabilir(6,26). Yapılan çalışmalarda selektif IgA eksikliğinin toplumdaki insidansı 1/700 olarak bulunmuştur(11,3). Bu kişilerde allerji, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malabsorbsiyon sendromları sık görülür.

IgA eksikliği asemptomatik te olabilir. Hem otozomal resesif hem de otozomal dominant tipte IgA eksikliği bildirilmiştir. Diğer serum immünglobulinleri ve hücrel immünite normaldir. Bu hastalarda 18 numaralı kromozomun uzun veya kısa bacağına delesyon veya halka kromozom görülebilir. Dolaşımda IgA yapan normal B hücreleri mevcuttur. Bu nedenle bu hastalarda IgA'nın sentezinde veya salınmasında bir defekt olduğu düşünülür. Lenfosit kültürleri ile B hücrelerinin IgA sentezi yaptıkları ancak bunu salgılayamadıkları gösterilmiştir. IgA yapımının bir sıra düzeni içinde olduğu (IgM → IgG → IgA) dikkate alınarak IgM ve IgG'nin sentezinden sonraki bir duraklamanın sonuçta IgA sentezinin gerçekleşmemesine yol açtığı düşünülmektedir(46). B lenfositlerdeki bu defektin bazı vakalarda "isotype switching" sırasında veya hemen sonra meydana geldiğini gösteren çalışmalar vardır. Yapılan çeşitli araştırmalarda IgA eksikliği olan hastaların intestinal biyopsileri ve sekresyonları incelenmiş ve sonuçta IgA ihtiva eden hücrelerde sekretuar IgA'nın bulunmadığı ya da azalmış olduğu, bunun yanı sıra IgM içeren B lenfositlerin ve sekretuar IgM miktarının arttığı gösterilmiştir. Sekretuar IgA'nın yetersizliğine yol açan nedenler, serumda olduğu gibi ya subepitelyal olarak yerleşmiş bulunan B lenfositler ile ilgili bir intrinsek defektten ya da supressör T hücre aktivitesindeki artıştan kaynaklanmaktadır(47,48,49).

Son yıllarda bu hastaların bir bölümünün HLA-A1, HLA-B8 ve DW3 doku tipleri taşıdığı ve bozukluğun IgA yetersizliği ve otoimmün hastalık ile bir arada görülebildiği saptanmıştır. Edinsel IgA yetersizliği ise fenitoin veya penisilamin ile tedavi edilenlerde görülür. Sinopulmoner enfeksiyonlarla kendini gösterir ve ilaç tedavisi kesildiğinde IgA düzeyi normale döner(45). Bir çok araştırmada IgG subgrup eksikliklerinin selektif IgA eksikliğine eşlik ettiği gösterilmiştir. Selektif IgA eksikliği ile birlikte IgG'nin 4 subgrubundan en sık IgG2, bazı vakalarda ise ek olarak veya yalnız IgG4 subgrubunda eksiklik saptanmıştır. Subgrup eksikliği ile birlikte selektif IgA eksikliği olan hastalarda klinik bulgular daha fazla ve şiddetli olmaktadır(24,33,47,50,53,54).

Yapılan bir çalışmada yaşları 3-22 arasında değişen 11 tane semptomatik IgA eksikliği olan hastada IgG subgrup seviyeleri ölçülmüş ve 2 hastada kombine IgG2-IgG4 eksikliği, 1 hastada IgG2 eksikliği ve 2 hastada IgG4 eksikliği tespit edilmiştir(32,73).

Selektif IgA Eksikliğinde Klinik Bulgular:

-Tekrarlayan Enfeksiyonlar: Tekrarlayan sinopulmoner bakteriyel ve viral enfeksiyonlar saptanır. Sağ akciğer orta lobunda pnömoni sık görülür. Bu hastalarda pulmoner hemosiderozis sıklığı da yüksektir ve kronik akciğer hastalığı ile karışır. Kronik otit, bakteriyel, viral ve giardia enfeksiyonuna bağlı kronik tekrarlayan enteritler sık görülür.

-Allerjik Hastalıklar: Selektif IgA eksikliği olan hastalarda başta astım olmak üzere allerjik rinit, atopik dermatit, kronik ürtiker gibi allerjik hastalıklar normale oranla çok daha sık görülmektedir(30,47).

Hastalarda allerjik bulgular serumda IgA eksikliği ile antijenle bağlanacak antikor miktarının azalması, aynı zamanda sekretuar IgA yokluğunun antijenin emiliminde artmaya neden olması ile ilgilidir. Hastaların bir bölümünde anti IgA antikorları gelişir. Duyarlılık anne sütü, maternal IgA'nın pasif transferi veya inek sütü immünglobulini ile çapraz immün reaksiyonla olur.

Bu hastalarda anafilaktoid reaksiyon eğilimi vardır ve en fazla tranfüzyon veya gammaglobulin verilenlerde görülür(45).

-Gastrointestinal Hastalıklar: Başta çölyak hastalığı olmak üzere ülseratif kolit, rejional enterit gibi hastalıklar IgA eksikliğinde daha sıktır. Bağırsak biyopsileri IgM yapan hücrelerde artış gösterir. Anti bazal membran antikoru da yüksektir(45).

-Otoimmün Hastalıklar: Son yıllarda kombine IgA-IgG2 eksikliği olan hastaların selektif IgA eksikliği olan hastalara göre daha çok otoantikora sahip olduğu bulunmuştur. En sık görülen otoantikorlar anti IgA ve anti kardiolipindir(33). Selektif IgA eksikliği ile birlikte otoimmün hastalık yüzdesi de artar. Sistemik lupus eritematosus, Romatoid artrit, Dermatomyozit, Pernisiyöz anemi, Sjögren sendromu, Kronik aktif hepatit en sık görülen otoimmün hastalıklardır(45).

-IgA Eksikliği ve Malignite : Selektif IgA eksikliğinde retikulum hücreli sarkom, özofagus ve akciğerde skuamöz hücreli karsinom ve timoma bildirilmiştir.

Ayırıcı Tanı: IgA eksikliği diğer immün yetersizliklerden ataxia-telenjektazia, kronik mükokutanöz kandidiasis, anormal immünglobulin sentezi ile birlikte giden hücresel immün yetersizlik (Nezelof sendromu) ile karışabilir. Ayırıcı tanıda sekonder ve ilaca bağlı IgA yetersizliği de düşünölmelidir(45).

Selektif IgM Yetersizliği: Nadir bir immün yetersizlik sendromudur. Serum IgM seviyesi 20 mg/dl den düşük veya yoktur(34). Diğer immünglobulinler ve hücresel bağışıklık normaldir, her iki cinste de görölebilir. Otoimmün hastalıklara eğilim çöktür. Hastaların polisakkarit içeren mikroorganizmalara (H. influenza ve pnömokok) karşı dirençleri düşük olduğundan sepsise karşı hassasiyet mevcuttur(12). Bu hastalara splenektomili hastalara uygulanan tedavi uygulanır. Devamlı antibiyotik profilaksisi yapılır. Spesifik antijenlere antikor yanıtı defektif ise gammaglobulin uygulanabilir.(15)

IgG Subgruplarının Selektif Yetmezliği :

Açıklanamayan tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda total Ig seviyeleri normal olduğunda IgG subgrup eksikliği düşünölmeli ve bu yönde incelenmelidir(15,17,52,57). 4 IgG alt sınıfından biri veya birkaçı eksik olabilir. Bu durumda total serum IgG'si normal veya düşük, serum IgM ve IgA düzeyleri normaldir. Antijenik uyarıya antikor yanıtı da normal veya düşük olabilir.

Normal kişilerde değişik yaşlarda saptanan ortalama IgG subgrup düzeyinin 3 standart sapma altındaki değerler, IgG subgrup eksikliği olarak kabul edilmektedir. Çünkü 2 standart sapmanın (veya 5 persentilin) altındaki değerler subgrup eksikliği kriteri olarak alınır, sağlıklı kişilerin %2.5 kadarında bu eksiklik var gibi görünecektir. IgG subgrup eksikliği olan hastalar çok değişik klinik tablo ve semptomatoloji gösterebileceği gibi, asemptomatikte olabilir(16,55,75,79,80).

Özellikle süt çocukluğu çağında saptanan IgG subgrup eksikliği (IgG2, IgG4 gibi) ontojeniye bağlı olabilir. Gerçek eksiklik uzun süreli izlemden sonra anlaşılabilir. IgG subgrup eksikliği var diyebilmek için 2 yaşından büyük çocuklarda anlamlı IgG1 değer 280 mg/dl den düşük, IgG2 değer 70 mg/dl den düşük, IgG3 değer 30 mg/dl'den düşük ve IgG4 değer tespit edilemeyecek değerde (0.005 mg/dl'den küçük olmalıdır)(15). IgG subgrup eksikliğinin mekanizması tam aydınlanamamıştır. İmmünglobulin geninin delesyonu son derece seyrek olup, IgA1 eksikliği ile birlikte, birden fazla IgG subgrup eksikliği bir kaç sağlıklı kişide gözlenmiştir(75,80,84). Bu tip delesyonlar IgG subgrup eksikliği olan semptomatik kişilerde gösterilmemiştir. Tek IgG subgrup ağır zincir bölgelerine ait izole delesyonlar da bulunmamıştır(86). Dolayısıyla defektin muhtemelen B lenfositlerinden immünglobulin gen ekspresyonunun regölasyonu düzeyinde olduğu akla gelmektedir. IgG subgrup eksikliği immün regölasyona bağlı olan vakalarda antikor cevabı düşük olduğundan, bu kişilerde tekrarlayan enfeksiyon riski fazladır. Gen delesyonu nedeni ile IgG subgrup eksikliği olanlar ise asemptomatiktir(75).

IgG subgrup eksiklikleri klinikte, hipogamaglobulinemi, ataxia-telenjektazia, wiskott aldrich sendromu ve izole IgA eksikliği gibi çeşitli immün yetmezlik sendromlarında sıklıkla görülmektedir (87,93,94,95). IgG subgurplarından birinin veya birkaçının selektif eksikliği, klinikte tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömokoksik sinopulmoner enfeksiyonlar veya hemofilus influenza ve Staph. aureus enfeksiyonlarıdır(75,96,97).

Çocukluk yaşlarında tekrarlayan otit, sinüzit, bronkopnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları ve bronşektazi hikayesi veren hastalarda IgG subgrup eksikliği saptanmaktadır. Düşük IgG2 düzeyi olan çocukların H.influenza ile daha sık tekrarlayan otitis media geçirdikleri gözlenmiştir(98). Selektif IgA eksikliği olan kişilerin %15-40'ında, sık solunum yolu enfeksiyonu olan astım ve allerjili hastaların büyük bir kısmında IgG subgrup eksikliği bildirilmiştir(75,99,100,101,102).

IgG1 Eksikliği:

Total IgG nin % 60-65'ini oluşturan IgG1 eksikliğinde genellikle serum total IgG seviyesi de azalır(2). Bu hastaların çoğunda uzun süreli piyojenik enfeksiyonlara eğilim ve persistan progressif akciğer hastalığı vardır(15). IgG1 antikoları, H.influenza tip B'nin kompleman bağımlı olarak öldürülmesinde IgG2'den 100-1000 kat daha etkilidir(2,21,68). Yapılan çalışmalarda IgG1 ve IgG3'ün monosit ve nötrofiller üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanmasının IgG2 ve IgG4'e göre daha fazla olduğu gösterilmiştir(3).

IgG2 Eksikliği :

Çocuklarda en yaygın olarak bulunan subgrup eksikliğidir. İlk defa Oxelius IgA eksikliği ile birlikte IgG2 eksikliğini rapor etmiştir(2-15). Daha sonra selektif IgA eksikliği olan hastaların bir kısmında aynı zamanda IgG2 eksikliğinin de eşlik ettiği ve bu hastalarda solunum yolu enfeksiyonları ve sekonder akciğer hasarının bulunduğu tespit edilmiştir(2).

IgG3 Eksikliği :

IgG3 eksikliği sıklıkla erişkinlerde görülür. IgG3 eksikliği olan hastaların çoğunda tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, bronşial astma veya obstruktif hava yolu hastalığı rapor edilmiştir(2).

IgG4 Eksikliği :

Normal populasyonun % 20-30'unda IgG4 seviyeleri RID yöntemi ile tespit edilemediği için IgG4 eksikliğini saptamak zordur. Yalnızca RIA ve ELİZA gibi daha duyarlı metodların kullanıldığı çalışmalarla selektif IgG4 eksikliği olan hastalar saptanabilir. IgG4 eksikliği olan hastaların çoğunda total IgG ve diğer IgG subgrupları, IgA, IgM ve IgE konsantrasyonları normal veya yükselmiştir(15). Tedavi edilmeyen IgG4 eksikliği ciddi destrüktif pulmoner hastalıkla birlikte bulunabileceği için enfeksiyona eğilimli IgA eksikliği olan hastaların IgG4 eksikliği yönünden de araştırılması önemlidir. IgG4 eksikliği olan kişiler önemli bakteriyel antijenlere karşı yetersiz antikor üretebilir. Bazı vakalarda çocukluk çağında IgG2 veya IgG4 eksikliği olan hastalarda erişkin dönemde ek olarak IgG3 eksikliği de ortaya çıkmaktadır(15,24).

Tablo 5 : IgG subgrup eksikliği ve klinik bulguları

<u>Subgrup eksikliği tipi</u>	<u>Klinik bulgular</u>
<i>IgG1</i>	Sağlıklı kişide,tekrarlayan enfeksiyon,asthma diğer immün yetmezliklerle birlikte
<i>IgG2</i>	Sağlıklı kişide,tekrarlayan solunum yolu enf. ataxia-telenjektazia,tekrarlayan otitis media,SLE
<i>IgG3</i>	Sağlıklı kişide, KOAH,asthma
<i>IgG4</i>	Sağlıklı kişide,tekrarlayan solunum yolu enf., sinüzit,otitis media.

X'e BAĞLI LENFOPROLİFERATİF SENDROM (DUNKAN SENDROMU)

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları ile birlikte görülen bir immün yetersizliktir. Bu hastalarda EBV enfeksiyonu ile ;

- 1)Fatal enfeksiyöz mononükleoz
- 2)Lenfoma ile birlikte fatal enfeksiyöz mononükleoz
- 3)İmmün yetersizlik ile birlikte enfeksiyöz mononükleoz
- 4)Lenfoma

gibi çeşitli tablolar ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda EBV ye karşı antikor gelişmezken, bazı hastalarda EBV nükleer antijeni (EBNA) ya karşı antikor oluşumu bozuktur. Bu hastalarda agranulositoz ve kardiovasküler veya merkezi sinir sistemi ile ilgili doğumsal defektler bildirilmiştir.

TRANSKOBALAMİN 2 EKSİKLİĞİ

Transkobalamin 2, Vitamin B12 yi bağırsak epitelyumundan hücreye taşır. Bu bozuklukta hipogamaglobulinemi, ishal, pnömoni görülür. Megaloblastik anemi gelişir. B12 vitamini tedavisi ile hem megaloblastik anemi hem de hipogamaglobulinemi ve antijene antikor yanıtı düzelir.

HİPER IgE SENDROMU

Kemotaksis bozukluğu ile birlikte kronik dermatit, ekzema, tekrarlayan stafilokok apseleri ile seyreder. “ob sendromu” ile aynı klinik antite olduğu düşünülmektedir. Hastalarda ürtiker, allerjik rinit, fronküloz, sellülit, pnömoni, ampiyem, otitis media, derin apseler ve septisemi gözlenir. Staph. aureus en sık görülen etkendir. Kemotaksis defekti devamlı değildir. Tedavide antihistaminikler ile iyi sonuç alınır. Kemotaksiste bile düzelme olabilir. Uygun antibiyotiklerle enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir.(44,45)

HUMORAL İMMÜN YETMEZLİKLERDE TEDAVİ

İmmün yetmezliği olan hastaların enfeksiyonlarla karşılaşması önlenmelidir. Bu kişiler kendi odalarında ve kendi yataklarında uyumalı ve solunum yolu ve diğer enfeksiyonları olan kişilerden uzak tutulmalıdır. Eşlik eden mastoidit, sinüzit, bronşit ve bronşektazi gibi kronik enfeksiyonlar diğer hastalardaki gibi tedavi edilmelidir. Kronik pulmoner hastalığı olan kişilere düzenli aralıklarla pulmoner fonksiyon testleri yapılmalı ve kistik fibrozizdekine benzer şekilde inhalasyon tedavisi ve evde uygulanacak fizyoterapi önerilmelidir. Aşıya bağlı enfeksiyon riskinden dolayı bütün ciddi humoral veya sellüler immün yetmezliklerde, canlı atenüe aşılarından (çiçek, poliomiyelit, kızamık, kabakulak, kızamıkcık, BCG) kaçınılmalıdır. Selektif IgA eksikliği, mukokütanöz kandidiazis, fagositik ve kompleman immün yetmezliklerinde canlı viral aşılar verilebilir. Hastalarda riski artırdığı için anne-baba, kardeşler ve diğer ev halkı üyelerine oral poliomiyelit aşısı verilmemelidir.(35)

Antibiyotik ve Antiviral Tedavi : İmmün yetmezlikli hastaların enfeksiyon ataklarının tedavisinde antibiyotikler hayat kurtarıcıdır. Antibiyotiğin seçimi ve dozajı normal kişilerin spesifik enfeksiyonlarında kullanıldığı gibidir. Tedaviden önce kan kültürü, boğaz kültürü ve diğer kültürler alınmalıdır. Eğer enfeksiyon antibiyotiklere cevap vermezse fungal, mikobakteriyel, viral veya protozoal enfeksiyonlar düşünülmelidir. İmmün yetmezliklerde sürekli antibiyotik profilaksisi faydalı olabilir. Bu amaçla penisilin, ampisilin veya dikloksasilin kullanılabilir. Bazı immün yetmezliklerde antiviral tedavi efektif olarak kullanılabilir. Örneğin; influenza ile temas veya erken semptomatik influenza enfeksiyonlarında Amantadin verilebilir(35).

Gammaglobulin: Humoral immün yetmezliklerin bir çoğu tekrarlanan gammaglobulin enjeksiyonları ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Bu tedavi, insülin tedavisi altındaki iyi kontrollü diabetik hastaların bir kısmını asemptomatik yaparken diğer immünolojik ve hematolojik defekti olan hastalara verilen gammaglobulin hastalığın kronikleşmesine veya daha da kötüleşmesine sebep olabilir. Proflaktik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen IgG subgrup eksikliği olan hastalar gamaglobulin ile tedavi edilmelidir(16,59,72).

IgG subgrup eksikliği olan bir çocuğa polisakkarit protein konjuge aşısı yapılmalıdır. Subgrup eksikliği olan çocuklarda bu aşılar genellikle koruyucu antikor cevabını temin eder(3,35,39,55,59). Yapılan bir çalışmada tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalara Ig ve aşı verilmesi veya yalnızca aşı verilmesi ile IgG2, CD4 lenfositler ve pozitif gecikmiş deri testi cevabında artış gözlenmiştir(25). IgG subgrup eksikliği olan hastalar Ig proflaksisinden fayda görürken, selektif IgA eksikliği olan hastalar gamma globulin ile tedavi edilemezler. Çünkü terapötik gamma globulin preparatlarında yeterli düzeyde IgA yoktur. Diğer yandan IgA eksikliği olan hastalar gamma globulin verildikten sonra az miktarda IgA üretebildiğinden dışarıdan gelen IgA'ya karşı antikor oluşturabilir, bu da anaflaktik reaksiyonlara yol açar. Gammaglobulinlerin İMIg ve IVIg olmak üzere iki formu vardır.(35)

Intramusküler immünglobulin (IMIg) : İMIg Thimersol gibi bozulmayı önleyici maddelerle % 16.5'luk (165 mg/ml) steril solusyonlar şeklinde hazırlanır. % 95 IgG, eser miktarda da IgM ve IgA içerir. İMIg tüm IgG allotiplerini içerir. Humoral immün yetmezlikte İMIg'nin mutad kullanım dozu 100 mg/kg/aydır. İMIg yalnızca intramusküler veya subkutan olarak kullanılır, intravenöz kullanımı kontrendikedir. İMIg de bulunan güçlü antikomplementer özelliği olan 9.5-40 S molekül ağırlığına sahip agregatlar nedeni ile İMIg'ye karşı nadiren sistemik reaksiyonlar olabilir.

IMIg bir bölgeye 5 ml'den fazla verilmemek şartı ile multiple bölgelere yapılabilir. Kalçalar tercih edilen bölgelerdir, fakat uyluğun ön kısımları da kullanılabilir. Enjeksiyon yapılan bölgelerde hassasiyet, steril apseler, fibrosis ve siyatik sinir zedelenmeleri oluşabilir. İMIg hematoma ve enfeksiyon riskinden dolayı trombositopenik hastalara yapılmamalıdır. Enjeksiyonlar başlangıçta aylık intervallerle yapılır, eğer hastada sürekli enfeksiyon varsa veya enjeksiyon periyodunun sonunda öksürük, konjonktivit, diare, artralji veya pürülan burun akıntısı gibi karakteristik semptomlar tekrarlarsa dozlar arasındaki interval 2-3 haftaya indirilir. İMIg'nin 100 mg/kg intramusküler enjeksiyonundan 2-4 gün sonra serum IgG seviyeleri 100 mg/dl yükselir.

Tekrarlanan enjeksiyonlarda %19 oranında anksiyete, bulantı, kusma, kırıklık, flushing, yüzde ödem, siyanoz ve şuur kaybı gibi yan etkiler görülebilir. Bu durumlarda epinefrin ve antihistaminiklerle acil tedavi gerekir. Bu reaksiyonların görüldüğü kişiler yeniden enjeksiyon yapılmadan önce değerlendirilmeli ve IMIg bir kaç tane deri testi yapılarak verilmelidir. Bu hastaların bazısına aspirin, dimenhidrinat veya kortikosteroidlerle premedikasyon yapılırsa IMIg'nin tekrarlanan küçük dozlarını tolere edebilirler.

Stiehm ve Fudenberg (1965) tek doz gamaglobulin enjeksiyonu yapılan normal çocuklarda ve tekrarlanan gamaglobulin enjeksiyonu yapılan hipogamaglobulinemik çocuklarda anti Gm antikorları buldular. IMIg ye alternatif olarak immün yetmezliği olan hastalara IMIg 1-2 ml/kg/saat hızında subkutan enjeksiyonla verilebilir. Bu enjeksiyonlar iyi tolere edilir, hastaya daha çok IMIg verilebilir ve daha yüksek IgG seviyeleri elde edilir(35).

Intravenöz immünglobulin (I.V.Ig) : İmmünglobulinin intravenöz yoldan kullanılabilmesi için; Ultrasantrifugasyon veya jel filtrasyonu ile agregatların fiziksel olarak uzaklaştırılması, proteolitik enzimlerle tedavi, sülfidril bağlarının kimyasal maddelerle tedavi edilmesi ve düşük pH'da inkubasyon yapılır. IVIg immünojenik olmayan antijenlere karşı immün cevabı artırır ve B lenfosit diferansiasyonunu ve proliferasyonunu düzenler(40).

İmmünglobulinler immünomodülatuar olarak etki eder. İmmünglobuline cevap veren hastalarda supressör hücre fonksiyonlarında da artış olur. Amerikada lisans verilen 4 tane IVIg vardır. Bu preparatların hepsi 18-25 günlük serum yarılanma ömürleri, minimal antikomplementer aktivitesi, iyi antikor içeriği, HbsAg ve HIV antikorunun negatif olması ile kabul edilebilir olarak takdim edilmişlerdir(35). IVGG (Sandoglobulin) 3-4 haftada bir 300-400 mg/kg verilir. Antibiyotik proflaksisine cevap vermeyen IgG2 eksikliği, Agamaglobulinemi ve hipogamaglobulinemi de tekrarlayan enfeksiyonlar ve whezing sıklığını belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir(59,60). Ciddi bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyonlarda immünglobulin ve antibiyotik kombinasyonu etkili ve güvenilir bulunmuştur(72).

Lokal ağrıdan başka yan etkilerin (bulantı, kusma, flushing, göğüs ağrısı, öksürük ve üşüme) insidansı IVIg'de 3-4 kat daha fazladır fakat genellikle hayatı tehdit etmez. Bu yan etkilerin insidansı aspirin, dimenhidrinat veya kortikosteroid ile premedikasyon yapılarak azaltılabilir. Immünglobulinin intravenöz yolla verilmesinin bir takım avantajları vardır. Bunlar; daha büyük dozların kolaylıkla verilebilmesi, daha hızlı etki etmesi, dokularda proteolizle kayıp oluşmaması ve ağırlı intramüsküler enjeksiyondan kaçınılmış olması olarak özetlenebilir(35,64).

IVIg nin diğer kullanım alanları ise şöyle sıralanabilir: ITP, yenidoğan sepsisi, Adenovirüs pnömonisi, protein kaybettiren enteropati, immün nötropeni, kawasaki hastalığında vaskülit sıklığını azaltmak için, ciddi otoimmün bozukluk tedavisinde, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve pnömoni gelişme riski olan kemik iliği ve böbrek transplantasyon alıcılarında, kronik myeloid lösemi, multiple myeloma ve eritrosit otoantikörlerinin gelişmesini müteakiben kan tüketiminde artış olan Thalasia majorlu hastalardır(35,36,58,63,69,70,71).

Spesifik Serum İmmünglobulinler:

Intramüsküler kullanım için hazırlanan spesifik serum immünglobulinler bazı enfeksiyon hastalıklarından korunma ve tedavi için kullanılabilir. Bunlar; varisellazoster immünglobulin (VZIG), rabies immünglobulin (RIG), tetanoz immünglobulin(TIG) ve hepatit B immünglobulin (HBIG) dir. Spesifik intravenöz immünglobulin hazırlanması için klinik çalışmalar sürmektedir. Bunlar, sitomegalovirüs immünglobulin(CMV-IVIG), grup B streptokok IVIG(GBS-IVIG), psödomonas IVIG ve varisella zoster IVIG'dir. CMV-IVIG'nin kemik iliği transplantasyonunu takiben ortaya çıkan CMV pnömonisinin ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir.(35)

Plazma : Humoral immün yetmezliği olan hastalara intravenöz yolla IgG, IgM ve IgA periyodik plazma infüzyonları ile verilebilir. Plazma infüzyonları özellikle Wiskot-Aldrich sendromu, diare ile birlikte olan hipogammaglobulinemi ve ataxia-telenjektaziada faydalı olur. Plazma, aynı zamanda C5 (Kompleman5) disfonksiyonu gibi bazı kompleman immün yetmezliklerinde de kullanılır.

Plazma 20 ml/kg/ay dozunda verildiğinde 200mg/kg IgG, 40mg/kg IgA ve 20mg/kg IgM verilmiş olur. Eğer bu dozlar etkisiz ise daha büyük dozlar verilebilir. Bu durumda büyük miktarlarda plazma, plazmaferezis yolu ile verilmelidir. Plazma infüzyonları ile IgA eksikliği olan kişilerde anti IgA antikorları da gelişebilir. Bu nedenle normal kişilerden alınan plazma, muhtemel febril veya anafilaktik reaksiyonlardan dolayı anti IgA antikorları olan hastalara verilmemelidir.(35)

Komplikasyonlar:Bakteriyel enfeksiyonların dışındaki komplikasyonlar; Artrit, Amiloidozis ve Malignansidir. Eğer canlı aşılar verilirse sistemik BCG enfeksiyonu, vaksinia gangrenoza, paralitik poliomyelit veya dev hücreli pnömoni gelişebilir. Ataxia-telenjektazia, wiskot-aldrich sendromu ve yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) gibi primer immün yetmezliklerde lenforetiküler malignansi insidansı yüksektir.(35)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 1993-1994 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine tekrarlayan enfeksiyon şikayeti ile başvuran 74 çocuk alındı.

Çalışmaya alınan çocukların yaşları 6 ay - 14 yaş arasında ve yaş ortalaması 4.3 ± 0.4 yıl olup 40 erkek (%55) ve 34 kızdan (%45) oluşuyordu. Erkek çocukların yaşları (5ay-14 yaş) arasında ve yaş ortalamaları 4.45 ± 0.1 , kız çocukların yaşları (6ay-13 yaş) arasında ve yaş ortalamaları 4.22 ± 0.1 idi.

Çalışmaya alınan hastaların önce öz ve soy geçmişi sorgulanarak daha önce geçirdiği hastalıklar, ailede akrabalık olup olmadığı araştırıldı ve ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı.

Bu hastaların :

- 19'unda yılda 6-8 kez Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu(ÜSYE) veya Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu(ASYE) ve bunların 8'inde ek olarak yılda 2 kezden fazla gastroenterit geçirme öyküsü vardı.
- 32 hastada yılda 2-5 kez ÜSYE veya ASYE ve bunların 10'unda yılda 2 kezden fazla gastroenterit geçirme öyküsü mevcuttu.
- 16 hastada yılda 1-3 kez ÜSYE veya ASYE solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı.

Ayrıca inatçı veya tekrarlayan enfeksiyonları görülen 7 vaka çalışmaya dahil edildi. Bu vakalardan 1 hastada septik artrit, 1 hastada Abetalipoproteinemi, 1 hastada juvenil romatoid artrit, 1 hastada Akciğer tüberkülozu , 2 hastada Astım bronşiale, 1 hastada sık Akciğer enfeksiyonu + sepsis + idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi.

Bu hastalardan venöz yoldan EDTA'lı tüpe 2 cc. kan alındı. Tam kan tetkiki, Sysmex K-1000 (TOA Medical electronics Cobe, JAPAN) cihazı ile yapıldı, ayrıca total lenfosit sayısı ve kantitatif olarak immünglobulin düzeyleri ölçüldü.

Total Lenfosit Sayısı: Her hastadan yapılan periferik yaymalar Wright boyası ile boyanarak lenfosit yüzdesi mikroskopta 100 büyütme ile değerlendirilmiş ve tam kan tetkikinde bulunan total beyaz küre sayısı ile çarpılarak milimetreküp de lenfosit sayısı hesaplanmıştır.

İmmüoglobulinlerin Tayini:

Hastalardan IgG, IgA, IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 tayini için venöz kan alınıp serumları ayrılarak çalışma yapılana kadar -20 derecede saklandı. Çalışma yapılacağı zaman serumlar çözüldü. IgA, IgM, IgG, Radio İmmüodifüzyon yöntemi ile Behring-Werke firmasının (Germany), IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 Binding Site firmasının (England) immüodifüzyon plakları kullanılarak kantitatif olarak tayin edildi. Radio İmmüodifüzyon plakları üretici firmaların önerileri doğrultusunda saklanıp kontrol serumları da kullanılarak usulüne uygun olarak çalışma gerçekleştirildi. Radio İmmüodifüzyon plaklarının okunmasında Binding Site elektronik aid plate reader model: A D001. D (England) kullanıldı. Üretici firmaların sağladığı kontrol serumları ve kalibratörler kullanılıp IgG1 ve IgG2 plakla birlikte sağlanan BSA solusyonları ile 1/10 oranında sulandırılırken IgG3 ve IgG4 ise direkt olarak uygulandı. Serum IgA seviyesi yaşına göre ortalama iki standart sapmanın altında olan hastaların serumları Behring-Werke firmasına (Germany) ait Low concentrations (LC) partigen IgA plaklarına konularak düşük olan IgA düzeyleri de kantitatif olarak ölçüldü.

IgG, IgA, IgM, IgG1, IgG2 ve IgG3 düzeyleri için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarında belirli yaş grupları için saptanan ortalama normal değerler kontrol olarak alındı(107).

Serum IgA düzeyi 5mg/dl'nin altında olan vakalar selektif IgA eksikliği, Serum IgA düzeyi yaşa göre ortalama 2 standart sapmanın altında fakat 5mg/dl'nin üzerinde ise parsiyel IgA eksikliği olarak değerlendirildi. IgM, total IgG ve IgG subgrup düzeyi yaşa göre ortalama 2 standart sapmanın altında olan vakalar IgM, total IgG ve IgG subgrup eksikliği olarak kabul edildi.

İstatistik Yöntemleri:

Her iki cinsiyette her yaş için total IgG,IgA,IgM ve IgG subgrupları RID yöntemi ile tespit edildikten sonra istatistiki analizler bilgisayarda Statgraphics V 5.0 (STSC, Inc, U.S.A) yazılımı ile yapıldı.

BULGULAR

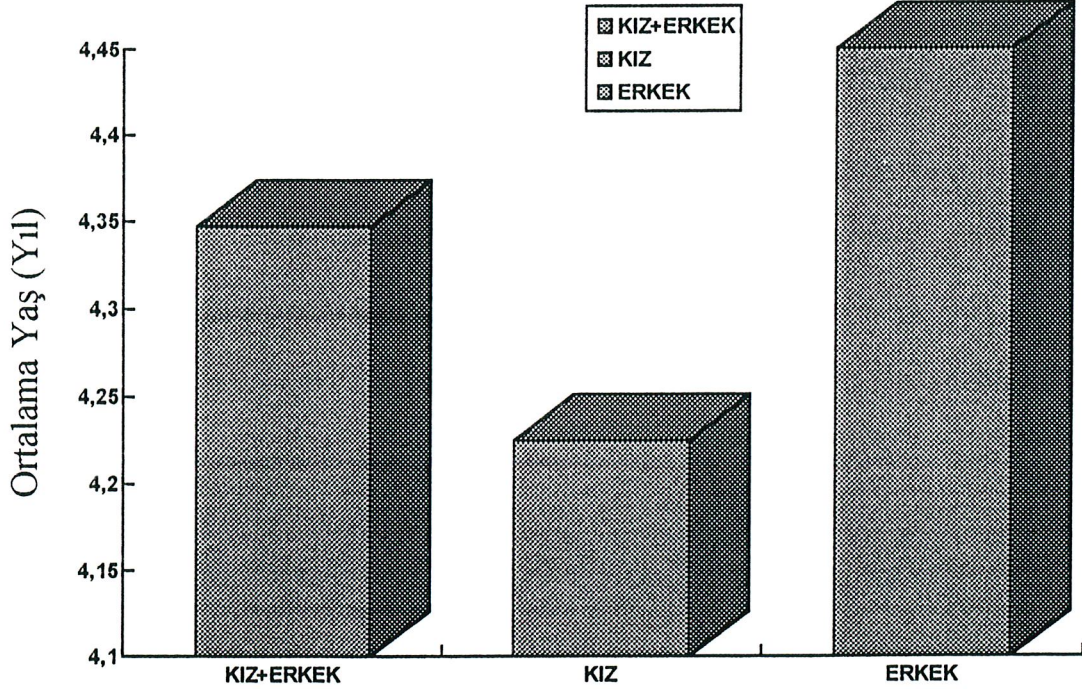
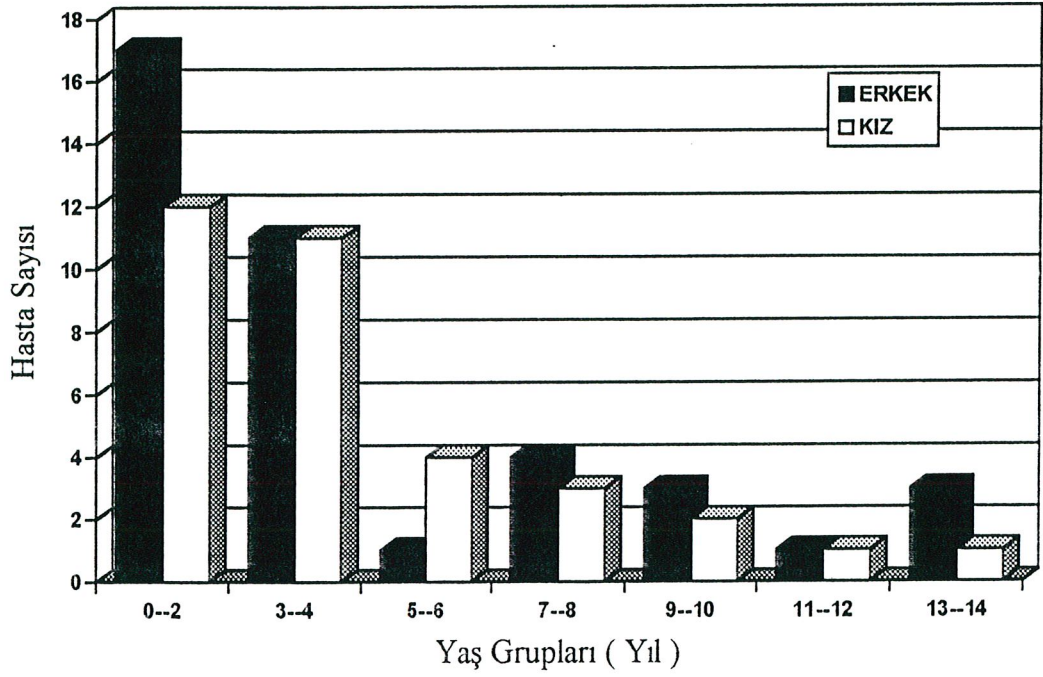
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 1993-1994 yılları arasında tekrarlayan enfeksiyon şikayeti ile başvuran, 6ay-14 yaş arasında 74 çocuk humoral immün yetmezlik açısından araştırıldı. Hastaların yaş ortalaması 4.3 ± 0.4 yıl olup 34 kız (%45) ve 40 erkek'ten (%55) oluşuyordu. Kızların yaş ortalaması: 4.22 ± 0.1 (6ay - 13 yaş), erkeklerin yaş ortalaması: 4.45 ± 0.1 (5ay - 14 yaş) idi. (Tablo 6, Şekil 6,7).

Çalışmaya alınan 74 hastanın 12'sinde (%16.2), anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık tesbit edildi. Hastaların total lenfosit sayısı $1558-9980/\text{mm}^3$ arasında olup, lenfosit sayısı $1500-2000/\text{mm}^3$ arasında 4 hasta tespit edildi. Tüm hastaların ortalama lenfosit sayısı $4376/\text{mm}^3$ bulundu. Araştırmaya alınan hastaların hiç birisinde lenfopeni mevcut değildi. Hastaların beyaz küre sayıları $4200-21300/\text{mm}^3$ arasında değişiyordu. Hastalardan her yaş grubu ve tüm yaşlar için IgG, IgA, IgM ve IgG subgruplarının aritmetik ortalaması hesaplandı(Tablo 7).

Tablo : 6 Hastaların yaş ortalaması, yaş grupları ve cinse göre dağılımı

YAŞ (yıl)	ERKEK (sayısı)	%	KIZ (sayısı)	%	TOPLAM (sayısı)
0-2	17	22,9	12	16,2	29
3-4	11	14,86	11	14,86	22
5-6	1	1,3	4	5,4	5
7-8	4	5,4	3	4,05	7
9-10	3	4,05	2	2,7	5
11-12	1	1,3	1	1,3	2
13-14	3	4,05	1	1,3	4
TOPLAM	40	54	34	46	74
YAŞ ORTALAMASI	4,45 (yıl)		4,225 (yıl)		4,347(yıl)

Şekil 6 : Hastaların yaş grupları ve cinse göre dağılımı



Şekil 7 : Hastaların Yaş Ortalaması Grafiği

Tablo 7 : SAĞLIKLI TÜRK ÇOCUKLARINDA SERUM İg'LERİNİN YAŞA GÖRE NORMAL DEĞERLERİ (mg/dl.)(107)						
Yaş Grupları	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3
	30	81	612	381	62	48
6-8 AY (2 SS)	(7-123)	32-283	324-1231	152-951	18-216	18-129
3SS	(4-258)	20-322	215-1745	96-1504	10-488	11-212
	34	86	683	402	46	46
9-12 AY (2 SS)	17-69	46-159	463-1006	243-662	16-124	26-91
3SS	99-12	34-215	381-1221	190-851	10-285	20-100
	56	123	931	645	93	60
13-24 AY (2 SS)	30-107	66-228	685-1430	409-1018	42-206	37-97
3SS	21-148	49-310	488-1774	326-1279	28-307	29-124
	88	129	1082	716	110	55
25-36 AY (2 SS)	26-296	73-235	604-1941	442-1159	45-271	29-103
3SS	14-544	52-317	451-2599	347-1474	29-425	21-141
	103	124	1135	797	137	60
37-48 AY (2 SS)	44-244	52-297	640-2010	474-1348	64-298	26-136
3SS	28-376	33-459	481-2675	365-1739	43-439	18-285
	126	143	1160	740	161	56
49-72 AY (2 SS)	57-282	78-261	745-1884	447-1224	75-350	28-110
3SS	38-421	50-410	598-2250	347-1575	51-515	20-154
	146	169	1277	768	191	78
7-8 YIL (2 SS)	70-303	69-387	764-2134	468-1262	95-438	32-191
3SS	49-437	44-644	591-2760	365-1518	30-644	22-368
	156	145	1279	881	238	86
9-10 YIL (2 SS)	62-390	54-392	842-1943	431-1803	126-449	45-164
3SS	39-616	33-644	683-2394	301-2528	92-618	30-226
	170	151	1322	1026	216	89
11-12 YIL (2 SS)	67-433	47-484	835-2094	519-2028	107-437	28-287
3SS	42-692	30-747	663-2635	369-2852	75-530	15-516
	211	178	1334	800	209	86
13-14 YIL (2 SS)	96-465	83-282	907-1958	509-1258	186-535	40-184
3SS	64-690	56-560	748-2380	406-1522	60-790	14-269
	211	183	1387	898	233	93
15-16 YIL (2 SS)	100-447	75-448	876-2197	547-1474	77-706	36-239
3SS	69-649	48-700	696-2765	426-1889	44-121	14-240

SS : Standart Sapma

***=Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bölümü**

Tablo 8 : Immunglobulinlerin tüm yaşlar ve yaş gruplarına göre aritmetik ortalaması (mg/dl)

	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Tüm Yaşlar	104	198	1105	778	146	66	26
0 - 1(yıl)	97	210	952	715	104	70	15
2 - 3	78	185	1049	717	125	53	25
4 - 5	126	245	1068	752	124	56	23
6 - 7	103	188	1346	908	187	73	48
8 - 9	156	159	1242	894	247	80	28
10 - 11	181	157	1855	1296	372	86	62
12 - 14	153	185	1442	883	226	93	33

IgA Eksikliği:

Araştırmaya alınan 74 hastanın 15'inde (%20.2) IgA eksikliği tespit edildi. Bu hastalardan 2'si selektif IgA eksikliği (A.Ç-Ö.Ö), 10'u parsiyel IgA eksikliği, 2'si Parsiyel IgA+IgG3, 1'i ise parsiyel IgA+IgG2 eksikliği olarak değerlendirildi. Selektif IgA eksikliği olan 2 hastanın IgA düzeyleri 0 mg/dl, parsiyel IgA eksikliği olan 10 hastanın IgA düzeyleri 6-50 mg/dl arasında değişiyordu. Selektif IgA eksikliği olan 2 hasta erkek ve yaşları (3-3.5 yıl), parsiyel IgA eksikliği olan 10 hastanın 6'sı erkek, 4'ü kız idi. Bu hastaların yaşları ise (6ay-8 yıl) arasında idi. Selektif IgA eksikliği olan hastalardan A.Ç.'nin kliniğinde yılda 3 kez tekrarlayan pnömoni, Ö.Ö de ise yılda 3-4 kez tekrarlayan pnömoni ve bronşiolit öyküsü vardı. Bu hastada IgG3 değeri de 2 standart sapmanın altında bulundu.(Tablo 9) .

Tablo 9 : Selektif IgA eksikliği olan hastalar

<i>Serum İmmünglobulin Seviyesi mg/dl</i>										
ADI SOYADI	YAŞ (ay)	Teşhis	T.L.S.	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Ö.Ö.	42	RP,Bronşiolit	3893	0	152	1070	972	96	*22	21
A.Ç.	36	RP	3981	0	226	963	636	126	46	1

Kısaltmalar : RP=Recurent Pnömoni, *=2standart sapmanın altı

Parsiyel IgA eksikliği olan 10 hastanın 4'ünde (A.T.-Ş.N.S.-H.Ç.-M.Y.) ilaveten RİD yöntemi ile ölçülen IgG4 düzeyleri yaşlarına göre ortalama iki standart sapmanın altında bulundu. Bu hastaların kliniğinde tekrarlayan pnömoni, Ş.N.S.'de ek olarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, M.Y. de allerjik rinit, H.Ç.'de ise tekrarlayan gastroenterit öyküsü vardı. Parsiyel IgA eksikliği olan 5 hastanın (A.H.-M.İ.A.-A.H.-MS.-HK) kliniğinde ise tekrarlayan pnömoni, tekrarlayan otitis media, 2 hastada (A.H.-M.S.) ek olarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada (M.İ.A.) ise bunlara ilave olarak giardia lamblia enfeksiyonu, 1 hastada (H.K.) tekrarlayan sinüzit vardı. Ayrıca 1 hastada (S.Y.) tekrarlayan sinüzit atakları vardı(Tablo 10).

Tablo 10 : Parsiyel IgA eksikliği olan hastalar

Serum İmmünglobulin Seviyesi mg/dl

Adı SOYADI	YAŞ (ay)	Teşhis	T.L.S.	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
M.Y.	6	AR-RP	5657	*12	138	508	399	37	50	1
A.T.	6	RP-DKÇ	4446	*16	271	700	443	169	82	1
M.S.	10	RP-İYE	3981	*15	261	751	610	46	85	3
A.H.	32	RP,İYE	5714	*17	138	908	688	126	46	11
M.İ.A.	5	Sık enf, Giardiasis	6532	*15	208	700	610	86	85	40
A.H.	8	RP,Krup	4388	*16	116	555	443	31	79	5
H.Ç.	12	RP,GE	2769	*14	176	602	466	26	66	4
ŞNS.	10	RP,İYE	9980	*15	200	963	466	76	48	4
H.K	84	RP,SZ	3111	*50	160	1250	942	180	41	57
SY.	108	Astım	2527	*50	77	855	537	192	88	27

Kısaltmalar : RP=Recurrent Pnömoni, ROM=Recurrent otitis media, GE=Gastro enterit, İYE=İdrar yolu enfeksiyonu, DKÇ= Doğuştan kalça çıkığı, AR=Allerjik rinit, SZ=Sinüzit, ÜSYE= Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu *=2standart sapmanın altı

Parsiyel IgA+IgG3 eksikliği olan hastalar;

2 hastada %2,7 (İ.Y.-R.T.) parsiyel IgA eksikliği ile birlikte IgG3 eksikliği vardı. Bu hastalardan birinde (İ.Y.) yılda 4 - 5 kez tekrarlayan pnömoni, yılda 2 kez tekrarlayan otitis media ve idrar yolu enfeksiyonu vardı. Diğerinde (R.T.) ise yılda 2-3 kez tekrarlayan pnömoni, tekrarlayan otitis media ve tekrarlayan gastroenterit vardı (Tablo 11).

Tablo 11 : Parsiyel IgA +IgG3 eksikliği olan hastalar

ADI SOYADI	YAŞ (ay)	TEŞHİS	T.L.S.	Serum İmmunglobulin Seviyesi mg/dl						
				IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
İ.Y.	20	RP,ROM,İYE	6845	*15	299	802	636	116	●24	6
R.T.	36	RP,ROM,GE	3378	*18	184	1070	883	54	*28	34

Kısaltmalar : RP=Recurrent Pnömoni, ROM=Recurrent otitis media, İYE=İdrar yolu enfeksiyonu, *=Standart sapmanın altında olan hastalar ●=3standart sapmanın altı

Parsiyel IgA+IgG2 eksikliği olan hastalar

1 hastada (S.A) parsiyel IgA eksikliği ile birlikte IgG2 eksikliği tespit edildi. Bu hastanın kliniğinde tekrarlayan pnömoniler ve idrar yolu enfeksiyonu vardı (Tablo 12).

Tablo 12 : Parsiyel IgA+IgG2 eksikliği olan hastalar

ADI SOYADI	YAŞ (ay)	TEŞHİS	T.L.S.	Serum İmmunglobulin Seviyesi mg/dl						
				IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
S.A.	24	RP,İYE	2682	*17	89	700	537	●22	48	0

Kısaltmalar: RP= Recurrent Pnömoni, İYE=İdrar Yolu Enfeksiyonu

Tüm İmmunglobulinlerde eksiklik olan hastalar:

3 hastada (M.S.-N.K.-B.C.K.) Tüm İmmunglobulin seviyelerinde düşüklük tespit edildi. Bu hastalardan (M.S.)'nin kliniğinde yılda 2 kez tekrarlayan pnömoni, otitis media, idrar yolu enfeksiyonu ve yılda 2 kez tekrarlayan gastroenterit, N.K.'de yılda 4 kez tekrarlayan pnömoniler, B.C.K.'de ise yılda 3-4 kez tekrarlayan Otitis Media vardı(Tablo 13).

Tablo 13 : Tüm İmmunglobulin seviyesi düşük olan hastalar

ADI SOYADI	YAŞ (ay)	TEŞHİS	T.L.S.	Serum İmmunglobulin Seviyesi mg/dl						
				IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
M.S.	33	RP,ROM,İYE,GE	5413	*13	*53	●332	●220	●25	43	1
N.K.	16	RP	2667	*21	*65	*602	443	52	●0.2	15
BCK.	11	ROM	3904	*42	65	●291	●202	67	●16	4

Kısaltmalar:RP=Recurrent Pnömoni, ROM:Recurrenttitis media, İYE=İdrar yolu enfeksiyonu, GE=Gastroenterit, *=2standart sapmanın altı,●=3standart sapmanın altı

Total IgG Eksikliği:

Çalışmaya alınan 74 hastanın 3'ünde %4 (M.A.-S.F.-H.K.) total IgG eksikliği vardı. Bunlardan M.A. ve S.F.'nin kliniğinde tekrarlayan pnömoni ve tekrarlayan otitis media, H.K.'nin kliniğinde ise tekrarlayan otitis media, protein enerji malnutrisyonu, giardiasis ve Abetalipoproteinemi vardı(Tablo:14).

Tablo 14 : Total IgG eksikliği olan hastalar

ADI SOYADI	YAŞ (ay)	TEŞHİS	T.L.S.	Serum İmmunglobulin seviyesi mg/dl						
				IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
M.A.	24	RP,ROM,G	5506	109	200	*651	*357	96	120	1
S.F.	48	RP,ROM	6588	55	116	*555	*378	76	48	3
H.K:	72	ROM,PEM,Giardiasis, Abetalipoproteinemi	2180	135	152	*751	*443	96	41	4

Kısaltmalar: RP=Recurrent Pnömoni, ROM:Recurrenttitis media, G=Gingivitis, PEM=Protein Enerji Malnutrisyonu *=2standart sapmanın altı

IgG2 Eksikliği:

Araştırılan 74 hastanın 1'inde (%1.3) (L.T.) izole IgG2 eksikliği vardı. Bu hastanın kliniğinde tekrarlayan pnömoni ve amibiiasis (*Entamoeba Histolitica*) vardı(Tablo 15).

Tablo 15 : IgG2 Eksikliği olan hastalar

ADI SOYADI	YAŞ (ay)	TEŞHİS	T.L.S.	Serum İmmunglobulin Seviyesi mg/dl						
				IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
L.T.	48	RP, Amip	3667	171	425	963	662	*63	68	20

Kısaltmalar: RP=Recurrent Pnömoni, *=2 Standart sapmanın altı,

IgG3 Eksikliği :

4 hastada (%5.4) (H.Ş. - Ş.N.A. - G.Ç. - E.T.) izole IgG3 eksikliği tespit edildi. Bu hastaların kliniğinde tekrarlayan pnömoniler vardı, H.Ş. ve G.Ç.'de ilave olarak tekrarlayan gastroenterit, ayrıca H.Ş.'de sinüzit, E.T.'de ise tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu vardı. Bu hastalardan - Ş.N.A.'da IgG3 değerleri 3 standart sapmanın altında H.Ş., G.Ç. ve E.T.'de ise iki standart sapmanın altında idi (Tablo 16).

Tablo 16 : IgG3 Eksikliği olan hastalar

ADI SOYADI	YAŞ (ay)	TEŞHİS	T.L.S.	Serum İmmunglobulin Seviyesi mg/dl						
				IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
H.Ş.	24	RP,GE,S	4981	181	168	1020	825	136	*34	27
Ş.N.A.	24	RP,ÜSYE	4941	109	145	1130	715	126	•26	34
G.Ç.	72	RP,ÜSYE, Giardiasis	2933	171	309	1190	660	147	*26	31
E.T	36	RP,ÜSYE,İYE	3560	62	160	908	769	147	*22	16

Kısaltmalar : RP=Recurrent Pnömoni,İYE=İdrar Yolu Enfeksiyonu, Üsye=Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, GE=Gastroenterit, *=2 Standart sapmanın altı,•=3standart sapmanın altı

IgG2+IgG3 Eksikliği :

1 hastada (S.Ş.) iki standart sapmanın altında IgG2 ve IgG3 değerleri bulundu. Bu hastanın kliniğinde tekrarlayan pnömoni, sinüzit, astım bronşiale ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu vardı(Tablo 17).

Tablo 17 : IgG2+IgG3 Eksikliği Olan Hastalar

ADI SOYADI	YAŞ (ay)	TEŞHİS	T.L.S.	Serum İmmunglobulin Seviyesi mg/dl						
				IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
S.Ş.	168	RP, Sinüzit, T, İYE, Astım	2284	241	176	908	513	*169	*34	6

Kısaltmalar : RP=Recurrent Pnömoni, T=Tonsillit, İYE=İdrar Yolu Enfeksiyonu,
*=2 Standart sapmanın altı.

Hastalarımızda ayrıca RID yöntemi ile IgG4 seviyeleri de ölçüldü, ancak RID yönteminin IgG4 seviyesini ölçmede yeterince duyarlı olmamasından dolayı IgG4 sonuçları değerlendirmeye alınmadı.

TARTIŞMA

Primer ya da sekonder nedenlerle immün sistemin çeşitli basamaklarında oluşan bozukluklar immün cevabın yetersizliği ile sonuçlanır. Malignansi, sitotoksik ilaçlar, malnutrisyon, metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar ve çeşitli patolojik durumlar sekonder immün yetmezliğe yol açarken, immün sistemin kendi içindeki konjenital veya akkiz nedenlerle embriyolojik gelişim bozukluğu ya da enzimatik defektler sonucu primer immün yetmezlik hastalıkları ortaya çıkar. B lenfositleri ilgilendiren yetmezlikler, B lenfositler tarafından sentezlenen immünglobulinlerdeki kantitatif ya da kalitatif (fonksiyonel) bozukluklar olarak karşımıza çıkar(46).

Humoral immünite bozukluğu olan çocuklar klinikte en çok polisakkarit kapsüllü organizmalarla (H.influenza tip B pnömokok ve meningokok) tekrarlayan, özellikle de solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren enfeksiyon geçirirler. Bu açıdan yılda 6-8 kez üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu (tekrarlayan pnömoniler, sinüzit, tekrarlayan otitis media vs.) ve yine yılda 2 den fazla gastroenterit geçiren çocuklarda humoral immün sistem incelenmelidir(75).

Biz de çalışmamızda tekrarlayan enfeksiyon şikayeti ile polikliniğimize başvuran 74 çocuk aldık. Bu çocukların 19 unda yılda 6-8 kez üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu ve bunların 8'inde yılda 2 den fazla gastroenterit geçirme öyküsü vardı. 32 hastada yılda 2-5 kez üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu ve bunların 10 unda yılda 2'den fazla gastroenterit geçirme öyküsü vardı.16 hasta ise yılda 1-3 kez üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmişlerdi. Hücrel immun sistemin eksikliğinde sözkonusu olabilen lenfopeni hiçbir hastada tespit edilemedi. Diğer yandan çalışmaya alınan 74 hastanın 28'inde (% 37.8) çeşitli derecelerde immünglobulin eksiklikleri tespit edildi. Yılda 6-8 kez enfeksiyon geçiren 19 hastanın 9 unda (%47), yılda 2-5 kez enfeksiyon geçiren 32 hastanın 14'ünde (% 43), yılda 1-3 kez enfeksiyon geçiren 16 hastanın 2'sinde (%12.5) çeşitli immünglobulin eksiklikleri tespit ettik.

İmmünglobulinlerin sentezinde ontojenik gelişimi IgM →IgG→IgA sırasını izler. Yani ilk olarak IgM daha sonrada sırası ile diğer immünglobulinler sentezlenir. B lenfositlerin olgunlaşma sürecinin değişik kademelerinde ortaya çıkan intrinsek veya ekstrinsek defektler sonuçta çeşitli primer immün yetmezlik hastalıklarının oluşumuna yol açar(46). Plasentadan geçebilen tek immünglobulin olan IgG miadında yeni doğanı 6 ay kadar pasif olarak immünize eder. Miadında yeni doğanlarda hayatın ilk bir ayı boyunca tüm IgG subgrup seviyeleri azalır. İlk bir ayda IgG3, 3-6 aylar arasında ise diğer subgruplar azalır. Daha sonra IgG1 ve IgG3 konsantrasyonları artış göstererek 3-4 yaşlarında erişkin seviyesinin 2/3 üne ulaşır. IgG2- IgG4 seviyeleri süt çocukluğu dönemi boyunca yavaş yükselir ve 12 yaşından sonra erişkin seviyesine ulaşır (2,3,15). Sağlıklı Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada IgG1 ve IgG3 ün erişkin düzeyine 12 yılda eriştiğini IgG2 nin ise 16 yaşta erişkin düzeyinin %67'sine ulaştığı gösterilmiştir(75,78). Özellikle süt çocukluğu çağında saptanan IgG subgrup eksikliği (IgG2-IgG4 gibi) ontojeneye bağlı olabilir. Gerçek eksiklik uzun süreli izlemeden sonra anlaşılabilir.

Bizim çalışma yaptığımız hastaların yaşları 0.5-14 yaş arasında olup yaş ortalaması 4.3 ± 0.4 yıl olarak tespit edildi. 0-2 yaş arasında 29 hasta, 3-4 yaş arasında ise 22 hasta vardı. Diğer hastaların yaşları daha büyüktü. 0-2 yaş arasındaki 29 hastanın 15'inde (% 51), 0-4 yaş arasında 22 hastanın 10'unda (% 45) çeşitli derecede immünglobulin eksiklikleri tespit edildi.

Pratikte immünglobulin düzeylerinin ölçülmesinde Radial immünodifüzyon (RID), İmmüno Enzimatik Assay (ELİZA), Nefelometri, İmmünometrik Assay, Elektro İmmüno Assay ve RİA uygulanan yöntemlerdir. Çalışmamızda biz de RID yöntemini tercih ettik.

Bir hastada immünglobulin eksikliği olduğuna karar vermek için o toplumdaki normal kişilerde o yaş grubu için saptanmış serum immünglobulin düzeyleri ile karşılaştırmak gerekir. Çeşitli toplumlarda normal sağlıklı kişilerde yapılan IgG subgrup serum düzeyi çalışmaları bunlara ait değerlerin her toplumda farklılıklar gösterdiğini doğrulamıştır (78,81,103,104). Değişik çalışmalarda sağlıklı kişilerdeki normal dağılımın farklılık göstermesi, bu çalışmalarda farklı yöntemler, farklı antiserum, farklı referans standartları ve değişik "Cut-off" kriterleri kullanılmasına bağlı olabilir. Bu nedenle ölçme teknikleri ve istatistik analizlerinin standartlaştırılması gerekmektedir(75). Biz de çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalınca hazırlanmış "Sağlıklı türk çocuklarında İmmünglobulinlerin normal değerleri" tablosu ile karşılaştırdık(107).

Çalışmamızda tüm yaş gruplarında ortalama IgM, IgA ve IgG seviyelerinin normal sağlıklı kişilerin düzeylerinden oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni bizim çalıştığımız gruptaki çocukların sağlıklı olmayıp sık enfeksiyon geçiren çocuklar olması ve buna sekonder immünglobulin cevabı ve sentezinin fazla olmasıyla açıklanabilir.

Primer immün yetmezlikler içinde en sık görülen selektif IgA eksikliği klinik bulgular ve etyolojide yer alan patogenetik mekanizmalar yönünden heterojen bir hastalıktır. Hastaların belirgin bir kısmı asemptomatik, bazılarında ise allerji, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, diare, otoimmün bozukluklar, malabsorbsiyon sendromları ve malignite sıklığı artmıştır.Coşkun ve arkadaşlarının (46) yaptıkları 14 hastalık bir çalışmada 12 hastada selektif IgA eksikliği, 2 hastada parsiyel IgA eksikliği saptanmıştır.Selektif IgA eksikliği olan 1 hasta asemptomatik., 6 hastada (4 ü selektif, 2 si parsiyel IgA eksikliği) allerjik hastalıklar (5 hastada bronşial astma, 1 inde besin allerjisi), 3 hastada hematolojik hastalıklar (2 si ITP, 1 hastada otoimmün hemolitik anemi), diğer 4 hastada ise kronik veya tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar tespit edilmiştir.

Hastalarda ITP dışında otoimmün hastalık bulunamamış. Ayrıca hastaların anti-nükleer antikor (ANA), anti-stoplazmik, anti-mitokondrial, anti-düz kas, anti-parietal antikorlar yönünden analizinde bu antikorların bulunmadığı gözlenmiştir(46).

Bizim hastalarımızın hiç birinde otoimmün hastalık ve malignite yönünden bir bulgu tespit edilemedi. Hasta grubunda asemptomatik vaka sayısının az oluşu, tekrarlayan enfeksiyon veya diğer şikayetlerle başvuran hastaların araştırılmaya kabul edilmesi nedeniyledir. Bazı hastaların neden asemptomatik olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte IgG ve IgM gibi immünglobulinlerdeki kompensatuar artışın, lizozimler gibi doğal humoral koruyucu faktörlerin hastalığın semptomatik hale geçişine imkan vermediği sanılmaktadır(26,48,49).

Ayrıca sık enfeksiyonu olan hastalarda semptomlar IgA eksikliğinden değil, belkide birlikte bulunan IgG subgrup eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Birçok çalışmada IgG subgrup eksikliklerinin selektif IgA eksikliğine eşlik ettiği gösterilmiştir. Selektif IgA eksikliği ile birlikte IgG'nin 4 sub grubundan en sık IgG2, bazı vakalarda ise ek olarak veya yalnız IgG4 sub grubunda eksiklik saptanmıştır. Subgrup eksikliği ile birlikte selektif IgA eksikliği olan hastalarda klinik bulgular daha fazla ve şiddetli olmaktadır(24,33,47,50,53,54). Yapılan bir çalışmada yaşları 3-22 arasında değişen 11 semptomatik IgA eksikliği olan hastada IgG subgrup seviyeleri ölçülmüş ve 2 hastada (%18) kombine IgG2-IgG4 eksikliği, 1 hastada (%9) IgG2 eksikliği ve 2 hastada (%18) IgG4 eksikliği tespit edilmiştir(32,73).

Oxelius (54) tarafından yapılan bir çalışmada IgA eksikliği olan 37 hastanın 7'sinde (%18) düşük IgG2 seviyesi tespit edilmiştir. Lorraine (24) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu geçiren 73 IgA eksikliği olan hastanın IgG subgrup seviyeleri ölçülmüş ve bu hastalarda %10 IgG1, %12 IgG2 ve %8 IgG3 eksikliği bulunmuşlardır.

Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan 74 hastanın 15'inde (%20.2) IgA eksikliği tespit edildi. Bu hastalardan 2'si (%13) selektif IgA eksikliği, 10'u (%66) parsiyel IgA eksikliği, 2'si (%13) parsiyel IgA+IgG3, 1'i (%6.6) parsiyel IgA+IgG2 eksikliği olarak değerlendirildi. Bu sonuçlarla bizim çalışmamız Lorraine tarafından yapılan 73 hastalık çalışma ile benzerlik gösteriyordu.

Bizim çalışmamızda Selektif IgA eksikliği olan hastalarda tekrarlayan pnömoni ve bronşiolit öyküsü vardı. Parsiyel IgA eksikliği olarak değerlendirilen hastalarda ise tekrarlayan pnömoniler, allerjik rinit, idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan otitis media ve gastroenterit gibi hastalıklar vardı.

Sharon ve arkadaşları (54) tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 267 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların hiç birinde immünglobulin izotiplerinin total yokluğunun olmadığını, en yaygın anormalliğin parsiyel IgA eksikliği olduğu tespit etmişler. Bizim çalışmamızda da en yaygın anormallik parsiyel IgA eksikliği idi.

Bu sonuçlar tekrarlayan, özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında IgA eksikliğinin önemli oranda sorumlu olduğunu göstermekte olup bu gibi hastalarda IgA eksikliğinin düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Parsiyel IgA eksikliği olan 2 hastada (M.S.-H.Ç.) IgM yüksekliği bulunmuş olup bu hastalarda bir hiper IgM sendromundan ziyade enfeksiyonlara sekonder IgM artışını düşündürmektedir.

IgG subgrup eksikliğinin gerçek prevalansı henüz saptanamamasına rağmen son yayınlar en sık görülen humoral immün yetmezlik olduğuna dikkati çekmekte ve çocuk yaş grubunda erkek, erişkinlerde ise kadınlarda daha sık olduğu belirtilmektedir(75,105,106). Bizim çalışmamızda ise total IgG ve IgG subgrup eksikliği tespit edilen 13 hastanın 6'sı erkek, 7'si kız idi.

Normal kişilerde değişik yaşlarda saptanan ortalama IgG subgrup düzeyinin 3 standart sapma altındaki değerler, IgG subgrup eksikliği olarak kabul edilmektedir. Çünkü 2 standart sapmanın altındaki değerler subgrup eksikliği kriteri olarak alınırsa sağlıklı kişilerin %2.5 kadarında bu eksiklik var gibi görünecektir. IgG subgrup eksikliği olan hastalar çok değişik klinik tablo ve semptomatoloji gösterebileceği gibi asemptomatikte olabilir(75,79,80). IgG subgrup düzeylerini etkileyen diğer önemli faktörler arasında; genetik faktörler, çevre faktörleri ve ontojeni sayılabilir. Çevre faktörleri arasında farklı sosyo-ekonomik durumlar, beslenme ve antijenlerle devamlı karşılaşma sayılabilir(75).

IgG subgruplarından birinin veya birkaçının selektif eksikliği, klinikte tekrarlayan piyojenik enfeksiyon ve kronik solunum yolu enfeksiyonlarına eşlik etmektedir. Çocukluk yaşlarında tekrarlayan otit, sinüzit, bronkopnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları ve bronşektazi öyküsü veren hastalarda IgG subgrup eksikliği saptanmaktadır. IgG subgrup eksikliği olan hastalar ayrıca tekrarlayan bakteriyemi, menenjit ve septik artrit ile de gelebilir(3).

Normalde IgG molekülünün %60-65'ini IgG1, %20-25'ini IgG2, %5-10'unu IgG3 ve %3-6'sını da IgG4 subgrubu yapar. Bir kişide Total IgG2, IgG3 veya IgG4 eksikliği olmasına rağmen total IgG düzeyi azalmamış olabilir. Total IgG'nin en büyük kısmını IgG1 yaptığından IgG1 eksikliği olanlarda total IgG düzeyinde de genellikle bir azalma gözlenir(75). Sharon ve arkadaşları (54) tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 267 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların hiç birinde immünglobulin izotiplerinin total yokluğunun olmadığını, en yaygın anormalliğin parsiyel IgA eksikliği olduğunu (1/3)tespit edilmişler, Ayrıca 26 hastada (%9.7) yalnızca parsiyel IgG subgrup eksiklikleri, 3 hastada (%1.1) IgG1'in parsiyel izole defekti, 5 hastada (%1.8) IgG3, 6 hastada (%2.2) ise IgG2-IgG4 eksikliği tespit etmişlerdir(54).

Tezcan ve arkadaşları (17) tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 2-12 yıl arasında değişen 12 çocukta IgG subgrup seviyeleri çalışılmış ve 1 hastada (%8.3) izole IgG2 eksikliği, 1 hastada ise (%8.3) IgG2+IgG4 eksikliği tespit edilmiş.

Shackelford ve arkadaşları (108) tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 30 çocuğun 7'sinde (%23.3) IgG2 eksikliği tespit etmişler. Stanlay ve arkadaşları (17) ise tekrarlayan veya kronik solunum yolu enfeksiyonu olan 100 erişkinde yaptıkları çalışmada 7 hastada (%7) IgG2 eksikliği tespit etmişler.

Bizim çalışmamızda ise tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenteriti olan 74 hastanın, 3'ünde (%4) total IgG ve IgG1 eksikliği, 1'inde (%1.3) IgG2 eksikliği, 4'ünde (%5.4) IgG3 eksikliği, 3'ünde (%4) immünglobulinlerin tümünde eksiklik vardı. Ayrıca 1 hastada (%1.3) kombine IgG2+IgG3 eksikliği bulundu. IgG2, IgG3 ve kombine IgG2+IgG3 eksikliği tespit ettiğimiz hastalarda serum total IgG seviyeleri normal sınırlar içinde idi. Bu sonuçlara göre izole IgG3 eksikliğin Sharon'un (54) çalışmasında tespit edildiği, diğer yandan bizim tespit ettiğimiz IgG2 düzeyinin ise Tezcan(17), Shackelford(108) ve Stanlay'in(17) çalışmalarına göre daha düşük oranda olduğu, Sharon ve arkadaşlarının(54) yaptığı çalışmayla benzerlik gösterdiği tespit edildi.

Tüm immünglobulin seviyeleri düşük olan 3 hastadan M.S.'de toplam immünglobulin seviyesi 350 mg. olup bu hasta klinik bulgularıyla da Common Variable tip hipogamaglobulinemi'yi düşündürmektedir. Bu hastamız izleme alınmış olup immunolojik olarak ayrıntılı bir şekilde incelenecektir.

Tüm immünglobulin seviyeleri düşük olan hastalardan B.C.K (11 aylık, kız) ve N.K. (16 aylık, erkek)'nin immünglobulin seviyeleri 2 standart sapmanın altında olup bu hastalarda immünglobulin düşüklüğü süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisini düşündürmektedir. Bu hastalar da incelenmeye alınmış olup 3'er aylık aralarla immünglobulin düzeyleri ölçülerek humoral immüniteleri açıklığa kavuşturulacaktır.

IgG4 ün selektif eksikliğinin rolü, sağlıklı kişilerde de sık bulunmasından dolayı bilinmez. IgG4 ün normal serumda çok düşük konsantrasyonlarda bulunmasından dolayı ölçümünde ciddi problemler vardır. Yapılan bir çalışmada sağlıklı immünoassay yöntemleri ile IgG4 ün 10 µ/ml'den düşük seviyeleri sağlıklı kişilerin %0.3'ünden azında gösterilmişken, yeterince duyarlı olmayan tekniklerle(RİD gibi) genel popülasyonun %25'inde tespit edilemeyecek düzeyde IgG4 seviyesi bulunmuştur(23).

Biz de çalışmamızda da RİD yöntemi ile IgG4 seviyelerini ölçtük ve 16 hastada izole IgG4 eksikliği, 3 hastada da diğer IgG subgrupları ile kombine IgG4 eksikliği tespit ettik. Ancak RİD yönteminin IgG4 için duyarlı olmamasından dolayı IgG4 eksikliğini değerlendirmeye almadık.

SONUÇLAR

1) Çalışmamızda tüm yaş gruplarında ortalama IgM, IgA ve IgG seviyelerinin normal sağlıklı kişilerin düzeylerinden oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni bizim çalıştığımız gruptaki çocukların sağlıklı olmayıp sık enfeksiyon geçiren çocuklar olması ve buna sekonder immünglobulin cevabı ve sentezinin fazla olmasıyla açıklanabilir.

2) Çalışmaya alınan 74 hastanın 15 (%20.2)'inde IgA eksikliği tespit ettik. Bunlardan 2'si (%13.3) selektif IgA eksikliği, 10'sı (%66.6) parsiyel IgA eksikliği, 2'si (%13.3) parsiyel IgA+IgG3, 1 hastada (%6.6) ise parsiyel IgA+IgG2 eksikliği tespit edildi. En yaygın immünglobulin eksikliği parsiyel IgA eksikliği idi.

3) Çalışmamızda IgA eksikliği olan hastaların klinik bulgular yönünden heterojen bir grup olduğu görülmüştür. IgA eksikliği olan vakaların çoğu asemptomatik olmasına rağmen çalışmamıza tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalar alındığı için 15 hastanın 13'ünde klinik olarak tekrarlayan pnömoniler vardı. Selektif IgA eksikliği tespit edilen 2 hastanın 1'inde akut bronşiolit, parsiyel IgA eksikliği olan hastaların 1'inde allerjik rinit, 1'inde Krup, 2'sinde tekrarlayan otitis media, 4'ünde idrar yolu enfeksiyonu ve 3 hastada asemptomatik giardia intestinalis tespit edildi.

4) IgG subgrup seviyelerinin değerlendirilmesinde; 1 hastada (%1.3) IgG2 eksikliği, 4 hastada (%5.4) IgG3 eksikliği, 3 hastada (%4) tüm immünglobulin seviyelerinde eksiklik, 1 hastada ise IgG2+IgG3 eksikliği tespit edildi.

5) Çalışmamızda tüm immünglobulin seviyeleri düşük olan 3 hasta tespit ettik. Bunlardan 1'inde klinik bulgularıyla da Common Variable tip hipogamaglobulinemi diğer 2'sinde ise süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi düşünülerek hastalar izleme alındı.

6) IgG4 seviyesi normalde de çok düşük olduğundan çalışmamızda RİD yöntemi ile tespit ettiğimiz IgG4 eksikliği vakalarını değerlendirmeye almadık.

7) Hastaların total lenfosit sayısı 1558-9980/mm³ arasında olup hastaların hiç birinde lenfopeni mevcut değildi.

ÖZET

Bu çalışmamızda 1993-1994 yılları arasında tekrarlayan enfeksiyonlarla polikliniğimize başvuran 74 çocukta humoral immun sistemi değerlendirmek amacıyla Radioimmüno difüzyon yöntemi ile kantitatif olarak IgG, IgA, IgM ve IgG subgrup düzeylerini ölçtük. Çalışmaya alınan 74 hastanın 15'inde (%20.2) IgA eksikliği tespit ettik. Bunlardan 2'si (%13.3) selektif IgA eksikliği, 10'u (%66.6) parsiyel IgA eksikliği, 2'si (%13.3) parsiyel IgA+IgG3, 1 hastada (%6.6) ise parsiyel IgA+IgG2 eksikliği tespit edildi. En yaygın immünglobulin eksikliği parsiyel IgA eksikliği idi. IgG subgrup seviyelerinin değerlendirilmesinde : 1 hastada (%1.3) IgG2 eksikliği, 4 hastada (%5.4) IgG3 eksikliği, 3 hastada (%4) tüm immünglobulin seviyelerinde eksiklik, 1 hastada ise IgG2+IgG3 eksikliği tespit edildi. Çalışmamızda tüm immünglobulin seviyeleri düşük olan 3 hasta tespit ettik. Bunlardan 1'inde klinik bulgularıyla da Common Variable tip hipogamaglobulinemi diğer 2'sinde ise süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi düşünülerek hastalar izleme alındı. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında ortalama IgM, IgA ve IgG seviyelerinin normal sağlıklı kişilerin düzeylerinden oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni bizim çalıştığımız gruptaki çocukların sağlıklı olmayıp sık enfeksiyon geçiren çocuklar olması ve buna sekonder immünglobulin cevabı ve sentezinin fazla olmasıyla açıklanabilir. IgG4 seviyesi normalde de çok düşük olduğundan, çalışmamızda RID yöntemi ile tespit ettiğimiz IgG4 eksikliği vakalarını değerlendirmeye almadık. IgG2, IgG3 ve kombine IgG2+IgG3 eksikliği tespit edilen hastaların serum total IgG seviyelerinin normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Sonuç olarak, tekrarlayan, kronik enfeksiyonu olan çocuklarda immünglobulin veya IgG subgrup eksikliği düşünülmeli ve araştırılmalıdır.

SUMMARY

In this study we tried to measure quantitatively IgG, IgA, IgM and IgG subclass levels to assess humoral immune system of 74 children who admitted to our hospital with complaint of relapsing infections in 1993-1994. In 15 of 74 children (20.2%) we detected IgA deficiency. In 2 of this 15 patients (13.3%) was selective IgA deficiency, in 10 of 15 (66.6%) was partial IgA deficiency, in 2 of 15 (13.3%) was partial IgA+IgG3 deficiency and 1 of them (6.6%) is detected as partial IgA+IgG2 deficient. Most frequent immunoglobulin deficiency was partial IgA deficiency. In the evaluation of IgG subclass levels : In 1 patient (1.3%) IgG2 deficiency, in 4 patients (5.4%) IgG3, in 3 patients (4%) all immunoglobulins were deficient and in one patient we detected IgG2+IgG3 deficiency. In our study we detected 3 patients who were having deficiency of all immunoglobulins. One of these 3 patients was considered as Common Variable Hypogammaglobulinemia with clinical signs and the other 2 were considered as hypogammaglobulinemia of infancy and inquired to controls. In this study in all the age groups mean IgM, IgA and IgG levels were significantly higher than normal healthy levels. We thought that the children in our group were having frequent infection attacks and secondary to this there were increased immunoglobulin response and increased synthesis. As in healthy children levels of IgG4 were low, in our study we didn't consider the IgG4 deficient patients who were detected with RID technique. Serum total IgG levels were normal in patients who were having IgG2, IgG3 and combined IgG2+IgG3 deficiencies. As a result one must consider immunoglobulin or IgG subclass deficiencies in children who were having relapsing or chronic infections and must question it.

KAYNAKLAR

- 1) Rosen F.S, Wedgwood R.J, Aiuti F. et al. Meeting report. Primary. Immunodeficiency Diseases. Clin. Immunol. Immunopathol. 28 : 450, 1983.
- 2) Jefferis R., Kumararatne D.S. Selective IgG subclass deficiency. Quantification and clinical relevance. Clin. exp. Immunol. 81: 357, 1990.
- 3) Penelope G., Shaċbelfeid M.D. IgG Subclasses, importance in pediatric practice. Pediatrics in Review 14 : 291, 1993.
- 4) Atvater J.S. and Tomasi T.B. Suppressor cells and IgA deficiency. Clin. Immunol. Immunopathol. 9: 379, 1978.
- 5) Amir J., Scott M.G., Nahm M.H. et al. Bactericidal and Opsonic Activity of IgG1 and IgG2 Anticapsular Antibodies to Haemophilus influenzae Type b. The Journal of Infectious Diseases 162 : 163, 1990.
- 6) Rosen F.S., Cooper M.D., and Wedgood R.S.P. The Primary immunodeficiencies (first of two parts). N. Engl. J. Med. 311: 235, 1984.
- 7) Campane D., Janossy G., Bofill M. et al. Human B cell Development. I. Phenotypic Differences of B Lymphocytes in the Bone Marrow and Peripheral Lymphoid Tissue. J. Immunol. 134 : 1524, 1985.
- 8) Cooper M.D. and Lawton A.R. Circulating B cells in patients with immunodeficiency. Amer. J. Path. 69 : 513, 1972.
- 9) Mudde C.C, Van Dam. D., De Gast G.C. Human peripheral blood B cell subpopulations. Surface IgD+ cells respond to pokeweed mitogen with plasma cell differentiation. Clin. Exp. Immunol. 64 : 150, 1986.
- 10) Lawton A.R. Ontogeny of B cells and pathogenesis of humoral immunodeficiencies. Clin. Immunol. Immunopathol. 40 : 5, 1986.
- 11) Saxson A., Stiehm R. The B Lymphocyte system. Stiehm R.(ed). Immunologic Disorders in infants and children (3 rd ed) Los Angeles. pp : 69, 1989.
- 12) Stiks D.P., Terr A.I. Basic and clinical immunology. pp: 319, 1991.
- 13) Roitt I. Immunglobulinler Roitt I. (ed) Temel İmmünoloji (3 erd ed.) pp:19, 1975.
- 14) Coşkun Y. Selektif IgA eksikliğinde immünolojik özellikler , Uzmanlık Tezi. 5, 1987.

- 15) Ochs H.D., Wedgwood R.J. Disorders of the B-Cell System Stiehm R.(ed). Immunologic in infants and children (3 rd ed) Los Angeles. pp: 243, 1989.
- 16) French M.A., Harrison G., Serum IgG subclasses in patients with and increased susceptibility to respiratory tract infections. Aust. N. Z. J. Med. 17 : 402-6, 1987.
- 17) Grob M., Joller H.I., Grob P.J., Deficiency in immunoglobulin subclasses as cause of increased infection susceptibility. A family study, Schweiz. Med. Wochenschr. 2 : 133, 1991.
- 18) Meissner C., Reimer C.B., Black C. et al. Interpretations of IgG subclass values. A comparison of two assays, The journal of pediatrics. 117 : 726, 1990.
- 19) Mehta P.D., Mehta S.P., Isaacs C.E. Distribution of IgG subclasses in human colostrum and milk. Immunol-Left. 22 : 235, 1989.
- 20) De Baets F., Kint J., Pauwels R. et al. IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. Eur. J. Pediatr. 151 : 274, 1992.
- 21) Plebani A., Duse M., Monafò V. Recurrent Infections with IgG2 deficiency. Arch. Dis. Child. 60 : 670, 1985 .
- 22) Miyamoto T., Koya N., Suzuki S. et al. Clinical significance of specific IgG4 antibody in serum, Arerugi. 40 : 215, 1991.
- 23) Moss R.B, Carmock M.A and Esrig S. Deficiency of IgG4 in children: Association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection. The Journal of pediatrics. 120 : 16, 1992.
- 24) Beard L.J., Ferrante A. IgG4 deficiency in IgA-deficient patients, the pediatric infectious disease J. 8 : 705, 1989.
- 25) Guerro E., Papetti C., Rasso R. et al. The clinical and immunological efficacy of a combination of immunoglobulins and an oral polyvalent antibacterial vaccine in recurrent respiratory infections. Clin-Ter. 140 : 3, 1992.
- 26) Mestecky J., Russel M.W., Jajkson S. and Brown T.A. The Human IgA System. A Reassessment. Clin. Immunol. Immunopathol. 40 : 105, 1986.
- 27) Jonard P.P, Rambaud S.C., Dive C. et al. Secretion of Immunoglobuline and plasma proteins from the jejunal mucosa. Transportrate and origin of polymeric IgA.J. Clin. Invest. 74 : 525, 1984.

- 28) Andre C., Andre F. and Fargier M.C. Distributoin of IgA 1 and IgA 2 Plasma cells in various normal human tissues and in the jejunum of plasma IgA deficient patients. *Clin. Exp. Immunol.* 33 : 327, 1978.
- 29) Hanson L.A., Brandtzaeg P. The Mucosal Defense System. Stiehm R.(ed). *Immunologic Disorders in infants and children.* (3 rd ed) Los Angeles. pp : 116, 1989.
- 30) Ludviksson B.R., Eiriksson T.H., Ardol B. et al. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. *The Journal of pediatrics* 121 : 23, 1992.
- 31) Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 9 : 722, 1952.
- 32) Bartmann P., Urbanek R., Kleihauer E. Disorders of immune function in children with selective IgA deficiency. *Monatsschr-Kinderheilkd.* 137:780, 1989.
- 33) Jimenez A., Dofarno A.R., Rodriguez G. et al. Autoantibodies in patients with IgA and IgG2 Deficiencies, *APMIS.* 99 : 327, 1991.
- 34) Ochs H.D., Wedgwood R.J. Disorders of the B-Cell System. Stiehm (ed). *Immunologic Disorders in infants and children* pp : 242, 1989.
- 35) Stiehm R., Immunodeficiency disorders general considerations. Stiehm R. (ed). *Immunologic disorders in infants and children.* (3 rd ed) Los Angeles. pp :180, 1989.
- 36) Argiolu F., Diana G., Arnane M. et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of autoimmune hemolytic anemia complicating thalassemia major. *Acta-Haematol.*83:65, 1990 .
- 37) Besa E.C. Intravenous immunoglobulin A promising new therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura, *Postgraduate med.-* 86:189, 1989.
- 38) Longhi A., Businca L. Rapid infusion of sandoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency. *J.Allergy Clin. Immunol.* 88 : 61, 1991.
- 39) Galli E., Barbieri C., Cantani A. et al. Treatment with gammaglobulin prepatation for intravenous use in children with humoral immunodeficiency. Clinical and immunologic follow up, *Ann.Allergy* 64 : 147, 1990.

- 40) Simone C.D., Logu G.D., Carbetta G. Intravenous immunoglobulins in association with antibiotics. A therapeutic trial in septic intensive care unit patients, Crit.Care.Med.16 : 23, 1988 .
- 41) Çam M., Özhabeş E., Pekün F. Neonatal sepsis'te intravenöz immunoglobulinin etkinliği, Klinik gelişim 4 : 938, 1991.
- 42) Haktan M., Aydın A., Ilıkkın B. ve Çam H. IVIg'nin miadında yenidoğanlarda bakteriyel sepsis tedavisine etkisi. Klinik gelişim 4 : 936, 1991.
- 43) Mankarious S., Fischer M.L., Wedgward R.J. The half lives of IgG subclasses and spesific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. J. Lab.Clin.Med. 112: 634, 1988.
- 44) İserki M., Heiner D.C. İmmünodeficiency Disorders, Pediatrics in Review 14 : 6, 1993 .
- 45) Öneş Ü., Yalçın I. İmmün yetersizlik sendromları. Neyzi O. (ed). Pediatri Cilt 1, 2. baskı İstanbul. Sayfa 491, 1989.
- 46) Coşkun Y., Ersoy F., Sanal Ö. Clinical and İmmünological Evaluation of Patients With Selective IgA Deficiency. The Turkish Journal Of Pediatrics. 31 : 201, 1989.
- 47) Savilahti E. IgA deficiency in children. İmmünoglobulin Containing cells in the intestinal mucosa, immünoglobuline in secretions and serum IgA levels.Clin. Exp.immünol.13:395, 1973.
- 48) Plebani A., Nevio E., Monafı E. et al. IgM and IgD concentrations in the serum and secretions of children with selective IgA deficiency. Clin.Exp.İmmunol. 53 : 689, 1983.
- 49) Oxelius V.A., Laurell A.B., Lindquist B. et al.-IgG subclasses in selektif IgA deficiency, The New England Journal of Medicine 304 : 1476, 1981.
- 50) Douglas S.D., Hassan N.F., Blaese R.M. The Mononuklear Phagocytic system Stiehm (ed). İmmünolojik disorders in infants and children. (3 rd ed) Los Angeles. 80, 1989.
- 51) Stiehm R., İmmünodeficiency disorders in infants and children. İmmunologic disorders in infants children. (3 rd ed) Los Angles. 163, 1989.

- 52) Chau C.C., Hsieh K.H., Lin Y.Z. et al. Selective IgG subclass deficiencies in patient with recurrent sinopulmonary infections, report of two cases. *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* 6 : 129, 1988.
- 53) Beard L.J., Ferrante A. IgG4 deficiency in IgA - deficient patients. *Pediatr. infect. Dis. J.* 8 : 705, 1989.
- 54) Oxelius V.A., Laurelli A.B., Galebiowska H. et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency, *The New England Journal of Medicine*, 304 : 1476, 1981.
- 55) Gross S., Blaiss M.S. and Henry G. Role of Immunglobulin subclasses and spesific antibody determination in the evaluation of recurrent infection in children, *The Journal of Pediatrics*, 121 : 516, 1992.
- 56) Shackelford P.G., Palmer S.H., Magus J.L. et al. Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections. Prospective study. *J. Pediatr.* 108 : 647, 1986.
- 57) Verini M., Chiarelli F., Verratti A. et al. IgG subclass deficiency and recurrent respiratory infections in childrens. *Riv. Eur. Sci. Med. Farmakol.* 11 : 251, 1989.
- 58) Clapp D.W., Robert M., Baky J.E. et al. Use of intravenously administered immunoglobulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants. Report of a pilot study. *J. Pediatr.* 115 : 973, 1989.
- 59) Silk H., Gerha R.S. et al. IVGG Prophylaxis in children with IgG2 deficiency. *Allergy. Clin. Immunol.* 79 : 188, 1987.
- 60) Barbieri C., Ragno V., Gerardi R. et al. Evaluation of Clinical and immunological parameters in children with primary humoral immunodeficiency treated with intravenous immunoglobulins. *Academic Press London* : 436, 1991.
- 61) Kelsey S.M., Lawdell M.W., Newland A.C. IgG Subclass Levels and immune reconstution after Tcell depleted allogeneik bone-marrow transplantation. *Clin. Exp. Immünol.* 80 : 409, 1990.
- 62) Marell A., Slvaril F., Fischer S.H. et al. Survival of IgG subclasses following administration of intravenous gamaglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Clinical use of intravenous immunoglobulins proceedings of a conference.* 15 : 18, 1985.

- 63) Major R.V., High dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmun haemolytic anemia. Clin. Lab. Haemat. 10 : 391, 1988.
- 64) Yap P.L. Applications of intravenous immunoglobulin, Malays. J. Pathol. 12 : 1, 1990.
- 65) Cederquist L.L., Eward L.L., Litwin S.D. The effect of fetal age, birth weight and sex on cord blood immunoglobulin values . Am. J. Obstet. Gynecol. 131 : 520, 1978.
- 66) Reynolds H.Y. Identification and role of immunoglobulin in respiratory secretions. Eur . J. Respir. Dis. Suppl. 153 : 103, 1987.
- 67) Hang R. Recurrent infections. Pediatrics in Review 11 : 6, 1989.
- 68) Amir J., Scott M.G., Nahm M.H. et al. Bactericidal and opsonic activity of IgG1 and IgG2 anticapsular antibodies to haemophilus influenza type b. J. Infect. Dis. 162 : 163, 1990.
- 69) Kanakuadi F., Sakalidau T., Drassau V. et al. Prophylactic intravenous administration of immunoglobulin in preterm infants. Effect on serum immunoglobulin concentrations during the first year of life. The journal of pediatrics 119 : 624, 1991.
- 70) Bussel J., Giuliano M. and Lagamma E.F. Prophylaxis of neonatal sepsis with intravenous gamma globulin, clinical use of intravenous immunoglobulins. Academic press (London) 172, 1986.
- 71) Shulman S.T., Marlish M., Inove O. et al. Immunoglobulin allotypic markers in kawasaki disease. The Journal of pediatrics 122 : 84, 1993.
- 72) Matsumoto K., Masaoka T., Nakamura T. et al. Therapeutic evaluation of combination therapy with Ig (IG-100) and antibodies against severe infections. Clinical use of IVIG Academic Press (London) :363, 1986.
- 73) Oxelius V.A., Quantitative and Qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases. Clin. Exp. Immunol. 36 :112, 1979.
- 74) Sohur P.H. IgG subclasses, a review. Ann Allergy 58 : 89, 1987.
- 75) Berkel A.İ. IgG sınıfları ve çocuk hekimliğinde IgG sınıfı eksikliğinin önemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 37 : 509, 1994.

- 76) Morell A., Skvaril F., Hitzig W.H. et al. IgG subclasses. development of the serum concentrations in normal infants and children. *J. Pediatr.* 80 : 960, 1972.
- 77) Black C.N., Plikaytis B.D., Wells T.W. et al. Two. site immunoenzymometric assays for serum IgG subclass infant/maternal ratios at full-term. *J. Immuno. Met.* 106 : 71, 1988.
- 78) Berkel A.İ., Tezcan İ., Ersoy F. et al. IgG subclass levels in healthy Turkish children and adults. *Turk J. Pediatr.* 36 : 197, 1994.
- 79) Hammarström L., Smith C.I.E. IgG2 deficiency in a healthy blood donor, concomitant lack of IgG2, IgA and IgE immunoglobulins and specific anti-carbohydrate antibodies. *Clin. Exp. Immunol.* 51 : 600, 1983.
- 80) Plebani A., Ugazio A.G., Meini A. et al. Extensive deletion of immunoglobulin heavy chain constant region genes in the absence of recurrent infections. When is IgG subclass deficiency is clinically relevant? *Clin Immunol Immunopathol.* 68 : 46, 1993.
- 81) Morell A., Skvaril F., Steinberg A.G. et al. Relations between the concentrations of the four subclasses of IgG and Gm allotypes in normal human sera. *J. Immunol.* 108 : 185, 1972.
- 82) Oxelius V.A., Serum IgG and IgG subclass concentrations in different Gm phenotypes. *Scand. J. Immunol.* 37 : 149, 1993.
- 83) Granoff D.M., Suarez B.K., Pandey J.P. et al. Genes associated with the G2m(23) immunoglobulin allotype regulate the IgG subclass responses to Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. *J. Infect Dis.* 157 : 1142, 1988.
- 84) Franc M.P., Franc G. Rabbits 2 Inherited deletion of immunoglobulin heavy chain constant regions in normal human individuals. *Nature.* 302 : 760, 1982.
- 85) French M.A.H. IgG subclasses in acquired immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J.* 9 : 546, 1990.
- 86) Smith C.I.E., Hammarström L. Detection of immunoglobulin genes in individuals with immunoglobulin class or subclass deficiency. Evidence for a pre - translational defect. *Monogr. Allergy.* 20 : 18, 1986.

- 87) Yount W.J., Hong R., Seligmann M. et al. Imbalances of gammaglobulins subgroups and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J. Clin. Invest.* 49 : 1957, 1970.
- 88) Riesen W.F., Skvaril F., Braun D.G. et al. Natural infection of man with group A Streptococci : levels, restriction in class, subclass and type, clonal appearance of polysaccharide group - specific antibodies. *Scand. J. Immunol.* 383, 1976.
- 89) Siber G.R., Sohur P.H., Aisenberg A.C. et al. Correlation between serum IgG2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N. Engl. J. Med.* 383 : 178, 1980.
- 90) Stevans R., Dichok D., Keld B. et al. IgG1 is the predominant subclass of in vivo and in vitro produced antitetanus toxoid antibodies and also serves as the membrane IgG molecule for delivering inhibitory signals to anti-tetanus toxoid antibody-producing B cells. *J. Clin. Immunol.* 3 : 65, 1983.
- 91) Shackelford P.G., Granoff D.M., Nelson S.J. et al. Subclass distribution of human antibodies to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide. *J. Immunol.* 138 : 587, 1987.
- 92) Shackelford P.G., Granoff D.M., Polmer S.H. et al. Subnormal serum concentrations of IgG2 in children with frequent infections associated with varied patterns of immunologic dysfunction. *J. Pediatr.* 116 : 529, 1990.
- 93) Berkel A.I. Studies of IgG subclasses in ataxia telangiectasia patients. *Monogr Allergy.* 20 : 100, 1986.
- 94) Oxelius V.A., Laurell A.B., Lindquist B. et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency, importance of IgG2-IgA deficiency. *N. Engl. J. Med.* 304 : 1476, 1981.
- 95) Tezcan İ., Ersoy P. Sanal Ö. IgG subclasses in symptomatic IgA deficiency. *Turk J. Pediatr.* 34 : 1, 1992.
- 96) Oxelius V.A. Immunoglobulin G subclasses and human diseases. *Am. J. Med.* 76 : 7, 1984.
- 97) De Baets F., Pauwels K.J., Leroy J. IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *Eur. J. Pediatr.* 151 : 274, 1992.

- 98) Freijid A., Oxelius V.A., Dagöö R. Prospective study demonstrating an association between plasma IgG2 concentrations and susceptibility to otitis media in children. *Scand. J. Infect. Dis.* 17 : 115, 1985.
- 99) Beard L.J., Ferrante A., Oxelius V.A., et al. IgG subclass deficiency in children with IgA deficiency presenting with recurrent or severe respiratory infections. *Pediatr. Res.* 20 : 937, 1986.
- 100) Berkel A.İ, Barnett S.L., Milier G., et al. IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections. *J. Oklahoma. State. Med. Assoc.* 82 : 11, 1989.
- 101) Noyes J., Woodmansee D., Chervisky P. IgG subtype abnormalities with normal total IgG in a clinical allergy practice. *Ann. Allergy.* 57 : 273, 1986.
- 102) Loftus B.G., Price F., Vergany D. IgG subclass deficiency in asthma. *Arch Dis Child.* 63 : 1434, 1988.
- 103) Schackelford P.G., Granoff D.M., Nahm M.H. et al. Relation of age, race and allotype to immunoglobulin subclass concentration. *Pediatr. Res.* 19 : 846, 1985.
- 104) Berger M. Immünoglobulin G subclass determination in diagnosis and management of antibody deficiency syndrome. *J. Pediatr.* 110 : 325, 1987.
- 105) Morgan G., Levinsky R.J. Clinical significance of IgG subclass deficiency. *Arch Dis. Child.* 63 : 771, 1988.
- 106) Aucouturier P., Maiault M., Lacombe C. et al. Frequency of selective IgG subclass deficiency; a reappraisal. *Clin immünol immünopathol*, 63 : 289, 1992.
- 107) Tezcan İ., Berkel I. Sağlıklı Türk Çocuklarında Serum immünglobulinlerinin yaşa göre normal değerleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmunoloji Bilim Dalı.
- 108) Shackelford P.G., Polmar S.H., Mayus J.L. et-al. Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: prospective study. *J. Pediatr.* 108 : 647, 1986.