

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İZOLE İGA EKSİKLİKLERİNİN DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLERİ, KLİNİK VE LABORATUVAR  
BULGULARININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI ARSLAN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YILDIZ CAMCIOĞLU

İstanbul 2018

## TEŞEKKÜR

*Tezimin hazırlık sürecinin her aşamasında bana yol gösteren, bilgisi ve duruşu ile hayran olduğum, iyi bir akademisyen olabilmek için her zaman örnek alınması gereken, beni bu süreçte hep desteklemiş olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Yıldız Camcıoğlu'na,*

*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'ni ilk kazandığımı öğrendiğim zaman yaşadığım heyecanı hiçbir zaman kaybetmememi sağlayan, bana her zaman yol göstermiş olan, bilgileri ve vizyonları ile bize yeni kapılar açan, öğrencileri olmaktan onur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet T. Arvas olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,*

*Asistanlığa birlikte başladığımız ve birlikte büyüdüğümüz tatlı eş kıdemlerime, bilgilerini ve tecrübelerini bizimle paylaşarak asistanlık sürecinde sabırla bizi eğiten, bana değer katmış tüm kıdemlilerime,*

*Birlikte aynı koridorları yürüdüğümüz, nöbetlerde birlikte uykusuz kaldığımız, birçok zorlukların yanında çok fazla güzelliği paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,*

*İşlerini severek yapan, gece yarısı telefonlarımıza bile cevap vererek her zaman yanımızda olan, çok fazla şey öğrendiğimiz ve paylaştığımız değerli yandal uzmanlarımıza,*

*Cerrahpaşa Çocuk Kliniği'ni bizim için aile haline getiren tüm hemşirelerimize, yardımsever ve hoş sohbet sekreterlerimize ve personellerimize,*

*Her zaman sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim, çocukları olmaktan gurur duyduğum canım annem ve babama, biricik kardeşim Elif'e,*

*Asistanlığa başladığımız ilk günlerden beri arkadaşlığını, sevgisini, desteğini hiç esirgemeyen, eş kıdemim, en iyi arkadaşım ve sevgili eşim Dr. Emrullah Arslan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Aslı Arslan*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
TABLolar LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	10
TANIM .....	10
EPİDEMİYOLOJİ .....	11
IGA’NIN FONKSİYONU VE YAPISAL NİTELİKLERİ .....	11
İMMUNOPATOGENEZ.....	13
GENETİK .....	15
ÇEVRESEL ETMENLER- GEÇİCİ IGA EKSİKLİĞİ .....	16
KLİNİK.....	17
ENFEKSİYONLAR .....	17
IGA EKSİKLİĞİ VE IGG ALT GRUP EKSİKLİĞİ BİRLİKTELİĞİ.....	18
OTOİMMÜN HASTALIKLAR .....	19
ALERJİ .....	22
TANI .....	23
ANTİ-IGA ANTİKORLARI .....	25
IGA EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ .....	25
PROGNOZ.....	26
3.GEREÇLER VE YÖNTEM .....	27
4.BULGULAR .....	34
5.TARTIŞMA .....	51
6.SONUÇLAR ve ÇIKARIMLAR .....	60
7.KAYNAKLAR.....	63

## TABLULAR LİSTESİ

- Tablo 1. Primer immün yetersizlikler sınıflandırması Grup III
- Tablo 2. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG değerleri
- Tablo 3. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgA değerleri
- Tablo 4. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgM değerleri
- Tablo 5. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG1 alt grup değerleri
- Tablo 6. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG2 alt grup değerleri
- Tablo 7. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG3 alt grup değerleri
- Tablo 8. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG4 alt grup değerleri
- Tablo 9. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş lenfosit alt grup değerleri
- Tablo 10. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş B lenfosit alt grup yüzdeleri
- Tablo 11. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş B lenfosit alt grup salt değerleri
- Tablo 12. Olguların tanımlayıcı nitelikleri
- Tablo 13. Olguların boy ve kilo değerlendirmeleri
- Tablo 14. İmmünglobulin A eksikliği olan hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı
- Tablo 15. Hastaların başvuru yakınmaları
- Tablo 16. Semptomların başlama yaşlarına göre dağılımı
- Tablo 17. Hastaların başvuru öncesi ve izlemlerinde geçirdikleri enfeksiyonların dağılımı
- Tablo 18. Alerjik hastalıkların dağılımı
- Tablo 19. Alerjik hastaların ilaç kullanım dağılımı
- Tablo 20. Alerjik hastalar ve IgE ilişkisi
- Tablo 21. IgA eksikliği olan hastalarda eşlik eden otoimmün ve diğer hastalıklar
- Tablo 22. İzole ve parsiyel IgA eksikliklerinin IgG, IgM ve IgG alt gruplarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

Tablo 23. İzole IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliği olan hastaların özellikleri

Tablo 24. Lenfosit alt grupları yüzdeleri ortalama ve standart sapma, ortanca değerleri

Tablo 25. B lenfosit alt grupları yüzdeleri ortalama ve standart sapma, ortanca değerleri

Tablo 26. B lenfosit alt grupları yüzdeleri ortalama ve standart sapma, ortanca değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 27. B hücre alt grup anomalisi olan hastaların nitelikleri

Tablo 28. Olguların kültür sonuçları

Tablo 29. Hastaların izlem süresi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. IgA'nın yapısı

Şekil 2. B lenfosit olgunlaşması

Şekil 3. Cinsiyet dağılımı

Şekil 4. Akrabalık ilişkisi dağılımı

Şekil 5. İzlem sürecinde boy ve kilo persentil ortalaması

Şekil 6. Ailede primer immün yetersizlik dağılımı

Şekil 7. IgA eksikliği olan hastaların başvuru yaşlarının dağılımı

Şekil 8. Geçirilen enfeksiyonların dağılımı

Şekil 9. Alerjik yakınmaları olan hastaların dağılımı

## KISALTMALAR LİSTESİ

IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IgE	İmmünglobulin E
YDİY	Yaygın değişken immün yetersizlik
CVID	Common variable immunodeficiency
SLE	Sistemik lupus eritamotozus
JİA	Juvenil idiopatik artrit
sIgA	salgısal IgA
HLA	Human lökosit antijen
AGA	Anti gliadin antikor
EMA	Anti endomisyum antikor
SD	Standart sapma
MHC	Majör histokompatibilite kompleks
NK	Natural killer
IVIG	İntravenöz immunglobulin
Tip 1 DM	Tip 1 diyabet
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
NHL	Non Hodgkin lenfoma
TBC	Tüberküloz
ESID	Avrupa İmmün Yetersizlik Derneği
PAGID	Pan-American İmmün Yetersizlik Grubu
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
AGE	Akut gastroenterit

## ÖZET

### **İzole IgA eksikliklerinin demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi**

İzole IgA eksikliği, en yaygın görülen primer immün yetersizliktir. Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar, alerjik belirtiler ve otoimmün hastalıklar ile erken tanı konulabilmektedir. Bu çalışmanın amacı IgA eksikliği olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini irdelemektir.

Çalışma popülasyonunu, Ocak 1989 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında Kliniğimiz Klinik İmmünoloji ve Alerji Polikliniği'nde 122 selektif ve 27 kısmi IgA eksikliği tanısı konulan toplam 149 olgu oluşturmaktadır. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri, klinik dosyaları retrospektif olarak incelenerek kaydedildi.

IgA eksikliği olan hastaların çoğunluğunun erkek (%55) olduğu görülürken, ailesel kalıtım her birinde iki kardeşi etkileyen iki ailede gözlemlendi. IgA eksikliği olan hastaların tanı sırasında yaş ortalaması  $6,82 \pm 3,79$  yıldır. Hastalar çoğunlukla enfeksiyonlardan (%56,3), alerjik belirtilerden (%47,7) ve otoimmün hastalıklardan (%14,1) yakınmaktaydı. Tiroidit en sık görülen otoimmün bozukluk idi. IgG alt grup eksiklikleri %20 hastada (n = 17/84) gözlemlendi, IgG4 eksikliği en yaygın olanı idi. Serum IgE değerleri, alerjik bulguları olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001). B hücre alt grupları analizinde, 2 hastada toplam bellek B sayısı azalırken, naif B hücrelerinin arttığı belirlendi. Bu olguların, birinde sınıf dönüştürmüş, diğerinde sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısı azalmıştı. Bir hastada naif B hücrelerini arttırdığı ve bir hasta sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısının azaldığı görüldü.

Semptomatik IgA eksikliği, değişen immünolojik laboratuvar verileri, komplike enfeksiyonlar ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle ciddi klinik bulgular ile seyredebilir. İzlediğimiz üç hastada YDİY'ye gelişmiştir. Bu nedenle hekimlerin IgA eksikliği konusunda farkındalıkları artırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler: IgA eksikliği, immün yetmezlik, otoimmünite, alerji, B lenfosit**

## ABSTRACT

### **Demographic features, clinical and laboratory findings of selective IgA deficiency**

Selective IgA deficiency, is the most common primary immunodeficiency. Early diagnosis is possible with recurrent sinopulmonary and gastrointestinal infections, allergic manifestations and autoimmune diseases. The aim of this study was to evaluate demographic, clinical and laboratory features of patients with IgA deficiency.

The study population comprised 122 selective and 27 partial IgA deficiency. Total 149 cases were selected among patients referred to our Clinical Immunology and Allergy outpatient clinic from January 1989 to July 2018. Data were recorded from the patients' files retrospectively.

IgA deficient patients were mostly male (%55), familial inheritance was observed in two families affecting two siblings each. The mean age of patients during diagnosis was  $6,82 \pm 3,79$  years. Patients mostly suffered from infections (56,3%), allergy (47,7%) and autoimmunity (14,1%). Thyroiditis was the most common autoimmune disorder. IgG subgroup deficiencies were observed in 20% patient (n:17/84), IgG4 deficiency was more prevalent. Serum IgE values were significantly higher in patients with allergic manifestations ( $p=0,001$ ). B cell subpopulation analysis revealed low memory B cell count in 2 patients with high naive B cells in both, one with reduced non-switched and one with reduced switched memory B cell count. One patient had increased naive B cells, one had reduced non-switched memory B cell count.

Symptomatic IgA deficiency can be a serious condition due to variable immunological laboratory values, complicated infections and associated diseases. During follow-up period three patients progressed to COVID. Therefore, awareness of IgA deficiency among physicians should be increased.

**Key words: IgA deficiency, immunodeficiency, autoimmunity, allergy, B lymphocyte**



## GİRİŞ VE AMAÇ

İzole veya selektif immünglobulin A eksikliği, diğer immünglobulin izotiplerinin yapılabilmesine karşın IgA yapımındaki kusur sonucu ortaya çıkmaktadır ve toplumda en sık görülen primer immün yetersizliktir (1-4). İlk defa 1964 yılında Rockey ve ark. tarafından tanımlanmıştır, klinik bulguları 1974 yılında Heremans tarafından ortaya konulmuştur (5-7).

Toplumlar arasında sıklığı çok değişken olup 1/300 ila 1/15 000 arasında değişebilmektedir (1,2,5,8,9). IgA sentezi bozuk olan bireylerin yaklaşık üçte ikisi asemptomatik olarak tanı almamakta, ya da tesadüfen başka nedenlerle immünglobulin değerlendirilmesi sırasında tanı almaktadır (10). Olguların üçte biri ise tekrarlayan enfeksiyonlar, alerjik yakınmalar, eşlik eden hastalıklar nedeniyle başvurmakta, sonuç olarak klinik yansımalar çok çeşitli olabilmektedir (2,4,9). Selim seyirli olduğu düşünülen IgA eksikliği; tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı gelişen komplikasyonlar, süregen alerjik yakınmalar, otoimmün hastalıklar ile seyredebilmesi nedeniyle yakından izlenmesi gereken bir primer immün yetersizliktir.

Primer immün yetersizlikler; öykü ve fizik muayene bulguları ile şüphe edilen ve laboratuvar değerlendirilmeleri ile tanı konulan hastalıklardır. İmmün yetersizliğe yol açan patogenizin anlaşılmasında immünolojik tetkikler yol göstermektedir. En sık görülen primer immün yetersizlik olan IgA eksikliğinde de laboratuvar bulguları hastaların tanı, klinik izlem ve prognozları için öngörüle bulunabilmek için yardımcı olmaktadır. Özellikle B lenfosit alt grup değerlendirilmesi son yıllarda büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızın amacı Ocak 1989-Temmuz 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Çocuk Kliniği, Klinik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurarak IgA eksikliği tanısı almış hastaların dosyaları incelenerek demografik özelliklerini, başvuru yakınmalarını, klinik bulgularını, eşlik eden hastalıklarını, geçirdikleri enfeksiyonlar ve komplikasyonlarını, laboratuvar bulgularını incelemek; 29 yıl boyunca edinilen klinik deneyimi vurgulamaktır.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM

İzole / selektif IgA eksikliği, serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin altında, IgM ve IgG değerlerinin yaşa göre normal sınırlarda olması ile 4 yaşın üstündeki bireylerde tanımlanır. Serum IgA düzeyinin 7 mg/dl üstünde olmasına rağmen yaşa göre normal sınırların 2 SD (standart sapma) altında olması ise parsiyel IgA eksikliği olarak tanımlanır (2,3,11).

Hastalığın tanısının 4 yaşından önce konulmamasına özen gösterilmesi gerekmektedir çünkü immünglobulin düzeylerinin zamanla artarak normal seviyelere ulaşması mümkündür (2).

IgA eksikliği çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen tekrarlayan enfeksiyonlar, alerjik bulgular, otoimmün hastalıklar ile bulgu veren bir primer immün yetersizliktir (2,4,12). Primer immün yetersizlikler 9 başlık altında sınıflandırılmaktadır, antikor eksikliklerini 3. grup oluşturmaktadır. IgA eksikliği sınıflandırmada bu başlık altında yer alır (13,14).

Tablo 1. Primer immün yetersizliklerin sınıflandırması Grup III

<b>III-Antikor eksikliğine bağlı primer immün yetersizlikler</b>
Süt çocuğun geçici hipogammaglobulinemisi
X'e bağlı ve otozomal resessif agammaglobulinemi
<b>Selektif IgA eksikliği</b>
Değişken immün yetersizlik
IgG alt grubu eksikliği
Spesifik antikor eksikliği
PI3KR1 fonksiyon kaybı
IgM eksikliği
Hiper IgM

## EPİDEMİYOLOJİ

IgA eksikliği toplumda en sık görülen primer antikor eksikliği olarak bildirilmektedir (1-4). Semptomatik olan grubun tüm immün yetersizlikler içindeki oranı %10-15 arasındadır (5). Toplumlar arasında sıklığı çok değişken olup 1:300 ila 1:15 000 (ortalama 1:660) arasında değişebilmektedir (1,2,5,8,9). Beyaz ırkta sık olarak görülürken; Asya kökenli toplumlardaki insidansın Avrupalı toplumlardan az olduğu bilinmektedir (2,10). Türkiye’de 2011 yılında sağlıklı okul çocuklarında yapılan çalışmada prevalans 1: 188 olarak hesaplanmıştır. En yüksek sıklık Marmara Bölgesi’nde (1:128) görülürken, Karadeniz Bölgesi’nde düşük sıklıkta, Akdeniz Bölgesi’nde ise en düşük sıklıkta görülmüştür (5,15). Prevelans Arap Yarımadası’nda 1:143 iken, Japon toplumunda oldukça düşük (1:18 500) olabilir (2,16,17). Amerika Birleşik Devletleri’nde toplumsal taramalarda prevalansın 1;223 ile 1:1 000 arasında, sağlıklı kan donörlerinde ise 1:333 ile 1:3 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). Semptomatik IgA eksikliği erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (4,18).

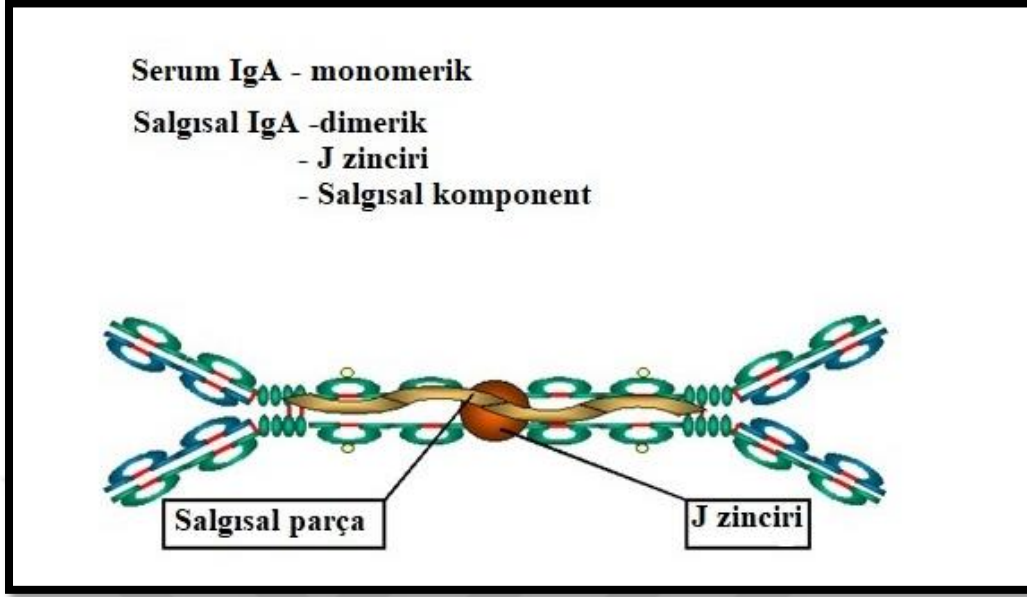
## IGA’NIN FONKSİYONU VE YAPISAL NİTELİKLERİ

IgA antikoru mukozal lenfoid dokularda yapılır, epitel içerisinden aktif olarak geçerek mukozal organlardan giren antijenleri bağlayıp nötralize eder. İn hale edilen ya da gastrointestinal yollarla alınan antijenlere karşı üretilen antikorlar ile gelişen konak savunması mukozal immünite olarak adlandırılır. Mukozal immünitede temel antikor sınıfı IgA’dır. Mukozal lenfoid dokularda yüksek düzeyde ‘transforming growth factor  $\beta$ ’ (TGF-  $\beta$ ) salgılanması izotip dönüşümünü IgA yönünde uyarır (19).

IgA’nın konak savunmasındaki görevleri;

- Mukozal savunmada başlıca rol alır, mikroorganizmaların penetrasyonunu önler.
- Antijen-antikor birleşimi ile aglütinasyon oluşur, oluşan immun kompleksler ile antijen dolaşımdan uzaklaştırılır.
- Antiinflamatuvar özelliği ile enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına bağlı organizmanın uğrayabileceği zararları önler.
- Hücre içi virüslerin ve toksinlerin nötralizasyonunu sağlar.
- Anne sütünde yüksek oranda bulunan salgısal IgA (sIgA) yenidoğan bebeğe geçerek antijenlere karşı pasif immün koruma sağlar (2,20-22).

Şekil 1. IgA'nın yapısı



IgA diğer immünglobulinler gibi iki ağır zincir (alpha) ve iki hafif zincir (kappa yada lambda) içermektedir. Onu diğer immünglobulinlerden ayırarak eşsiz bir özellik katan ise serum dışında sIgA mukozal plazma hücreleri tarafından sentezlenmesidir (23). Serumda glikoprotein yapıdaki IgA monomerik formda bulunur iken salgılarda sIgA dimerik formda bulunur. Sekretuar IgA anne sütü, beyin omurilik sıvısı, lenf, gastrik sıvı, mukus, nazal salgılar, plevral ve peritoneal sıvı, tükürük, semen, vajinal salgı ve ter gibi çok çeşitli vücut salgılarında bulunmaktadır (5,23). Dimerik olan salgısal formunda iki ekstra zincir bulundurur; salgısal parça ve J zinciri. Salgısal parça salgılanmayı düzenlerken, J zincirinin görevi dimerizasyonu sağlamaktır. J zinciri diğer polimerik immünglobulin olan IgM yapısında da bulunur. Salgısal parça epitelyal hücrelerce yapılır ve IgA salgılara geçerken immünglobulin molekülüne eklenir, IgA'nın mukozadan transportuna yardım eder ve salgılar içinde yıkılmasını önler (Şekil 1) (23).

IgA serum immünglobulinlerinin %10-20 gibi bir kısmını oluşturmasına rağmen salgılardaki esas immünglobulin yapısıdır. Hatta submokozal lenfoid dokulardaki mukozal plazma hücre sayısının oldukça çok olmasına bağlı olarak vücúta günlük olarak en çok üretilen immünglobulin olma özelliğini taşır, bu rakam 66 mg/kg'a kadar çıkabilmektedir (5,8,22,23). Lenfoid dokuların çıkartılması, örneğin tonsillektomi sonrasında normal bireylere göre azalmış IgA seviyesi saptanmaktadır (5). Plasental immünglobulin transferi prenatal 12-16. gestasyon haftalarında başlamakla birlikte plasental geçişi olan tek immünglobulin IgG'dir (5). Anne sütünde ise IgG'nin yanında yenidoğanı enterik patojenlere karşı koruyan yüksek oranda IgA salgılanmaktadır (5).

sIgA iki alt gruptan oluşur, IgA1 ve IgA2 . Salgılardaki temel alt grup IgA2'dir (2). IgA ağır zincirini kodlayan iki gen tespit edilmiştir;  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  'dir. IgA2'nin salgılardaki formu bakteriel proteolitik enzim aktivitesine daha dayanıklıdır (5).

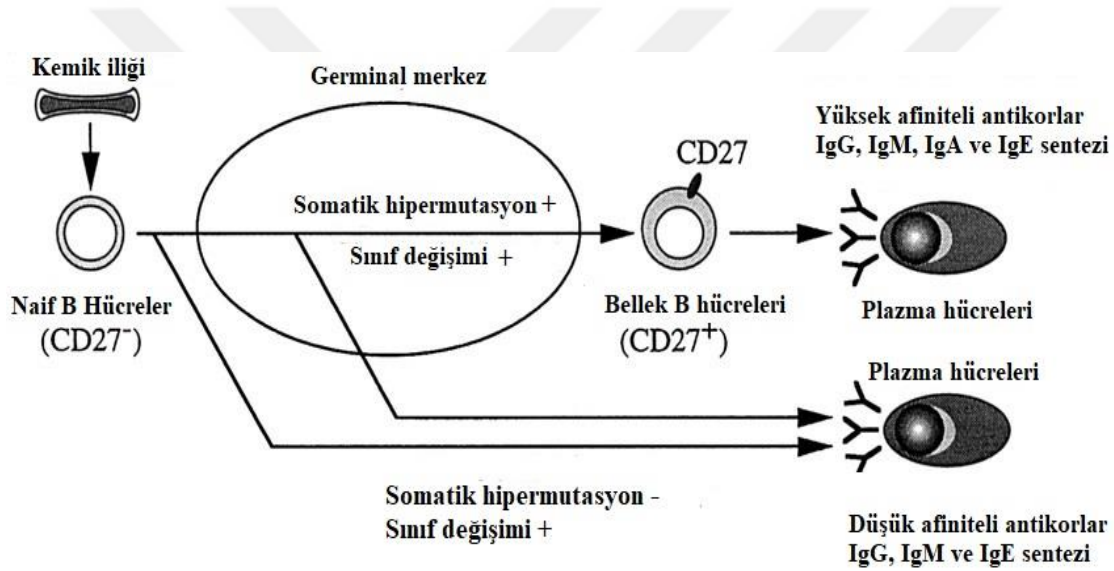
Fc $\alpha$ RI (CD89) ; IgA'ya özgü reseptördür. İmmünglobulin gen süper ailesine mensup bir transmembran glikoproteinidir. Nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, dendritik hücreler ve Kupffer hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Antijen-IgA kompleksi ile birleştiğinde çok çeşitli yolakların aktive olması ile antikora bağımlı hücrel toksisite, endositoz, fagositoz, antijen sunumu ve enflamatuar mediatörlerin salınımında rol alır (21,24).

## İMMUNOPATOGENEZ

Periferik dolaşımdaki lenfositlerin % 5-15'ini B lenfositler oluşturur. Primer fonksiyonları antikor üretimi ve salgılanmasıdır. B hücrelerin gelişiminde ilk basamaklar olan B hücre öncüllerinin pro- ve pre- B hücrelerine dönüşümü immünglobulin hafif ve ağır zinciri genleri düzenlenirken kemik iliğinde tamamlanır. Daha sonraki olgunlaşma ve değişim basamakları ise ikincil lenfoid organlarda tamamlanır (16,26-29). Primer enfeksiyon sırasında germinal merkezdeki antijene yanıt olarak naif hücreler, olgunlaşarak efektör B hücrelerine dönüşür. Antijenik uyarı bittiğinde antijene özgü B bellek hücresi sekonder foliküller içinde yaşamını sürdürür. Konak, aynı enfeksiyon ile tekrar karşılaştığında bellek hücreleri hızla çoğalarak antijene yanıt oluşturur (10,26-29).

Primer enfeksiyon sırasında oluşan plazma hücreleri düşük afiniteli antikorlar üretirken, bellek hücreleri oluştuğunda tekrarlayan enfeksiyon sırasında yüksek afiniteli antikorlar üretilir (10). Böylece tekrarlayan enfeksiyon durumunda daha hızlı ve antijene daha spesifik yanıt verme şansı olur. Bellek B hücreleri hücre yüzeyinde CD27 ekspresyonu ile karakterizedir, sekonder immün yanıt sırasında hızlıca tüm izotiplerde immünglobulinleri üretir (Şekil 2) (9). Bellek B hücrelerinin üretimindeki aksama immün yetersizliklerde tanımlanmışken; tam tersi olarak kontrolsüz üretimi ve bellek B hücrelerinin veya plazma hücrelerinin aktivasyonu otoimmün hastalıklara yol açabilir (25).

Şekil 2. B lenfosit olgunlaşması



IgA eksikliğinin patogenezi tam olarak açıklanamasa da B hücrelerinin terminal farklılaşması ya da IgA üreten plazma hücrelerine dönüşümdeki bozukluklar sorumlu tutulmaktadır (2,12,30). Bunun sonucunda IgA üreten plazma hücrelerinin periferik dolaşımında sayıca azalması, immatür B hücrelerinin (IgM ve IgD pozitif) artışı öngörülür (12). Ayrıca *Iα* germline transkripsiyonunun sınıf dönüşümü öncesinde ekspresyonundaki azalma selektif IgA eksikliğinin nedeni olarak gösterilmekte ve B hücre farklılaşmasının sınıf dönüşümü sonrasında engellenmesi ile parsiyel IgA eksikliğinin oluştuğu ileri sürülmektedir (23,30).

Başka bir görüş ise, B hücre alt gruplarının artan yıkımı, IgA eksikliğine neden olabilmektedir (4,23). Yapılan araştırmalarda IgA üretemeyen B hücrelerinin CD 40/CD40 ligand etkileşimi ve IL-10 ile, ayrıca caspase-1 inhibitörü ve apoptoz- 2 inhibitörü ile tekrar üretim sağlayabilmesi bu hastalarda sitokin ilişkili bir süreç olabileceğini düşündürmektedir (5,31). IgA eksikliği ve yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY) olan hastalarda IL-21, anti- CD40 ve IL-4 ile uyarı yapıldığında; sınıf dönüşümünün stimule edilebildiği gösterilmiştir (5,32).

TGF  $\beta$ 1'in, B hücrelerinin terminal farklılaşması ve sınıf dönüşümünde anahtar sitokin olduğu düşünülmekte, ve TGF-  $\beta$ 1 yolağı ile B hücrelerinin IgA izotipine dönüşümünü tetikleyebileceği düşünülmektedir (4,12,30).

## GENETİK

Hastalığın genetik temelleri uzun yıllardır araştırılmasına rağmen tek bir neden ortaya konulamamıştır. Çeşitli kromozomal anomaliler ve sitogenetik defektler sorumlu tutulmaya çalışılmış fakat kesin olarak ilişki gösterilememiştir. 18. kromozom ile ilişkisi bildirilmiş, IgA1 ve IgA2 genlerinde, IgG ağır zincirini kodlayan 14. kromozom üzerinde tanımlanmaya çalışılmıştır (33). Birçok monogenik mutasyon gösterilmiş fakat kesin ve tek bir gen ile ilişki saptanmamıştır (12,34). Hem IgA eksikliği hem YDİY için predispozan lokus olan IGAD1, IgA yetmezliği gelişimi için artmış risk oluşturabilen majör doku uyumu kompleksinin (MHC) proksimal kısmında tanımlanmıştır. Annesinde bu alleli taşıyan bireylerde babası taşıyıcı olanlara göre daha yüksek oranda vertikal geçiş görülmektedir (35).

IgA eksikliğinde hastalarda bulunan en yaygın haplotip Haplotip 8.1'dir, HLA-A1, B8, DR3, DQ2 haplotiplerini içerir. Bu haplotip ile, genel popülasyonda %16 oranında karşılaşılrken IgA yetmezliği hastalarının %45'inde karşılaşılmaktadır (3,5). Risk faktörleri olarak bulunan diğer HLA haplotipleri HLA-DR7, DQ2 ve HLA-DR1, DQ5 haplotipleridir. 8.1 haplotipin; otoimmün tiroidit, sistemik lupus eritematozus (SLE), Çölyak hastalığı, juvenil idiyopatik artrit (JİA), Tip 1 diyabet (Tip 1 DM) ve myastenia gravis dahil olmak üzere IgA eksikliği ile yüksek oranda ilişkili çeşitli otoimmün hastalıklar ile birlikteliği olduğu ortaya çıkar (3,5,36). DR15, DQ6 haplotiplerinin de hastalıktan koruyuculuğu bildirilmiştir (3,36).

Selektif IgA eksikliği ile YDİY'in ortak genetik temeli paylaştığına dair çalışmalar yapılmış (37,38) ve ortak bir gen olarak TACI (transmembran aktivator ve kalsiyum modulatör ve siklofilin ligand interaktör) kodlayan gen olan TNFRSF13B tanımlanmıştır (9,23,39,40) TACI geni tumor nekroz faktörü reseptör ailesinden olup B hücrelerinde eksprese olur, ligandlarına bağlanmaları sonucunda IgA ve IgG sınıf dönüşümünü kontrol eder (39,41). Bu gende mutasyona sahip olunması durumunda TACI geninin ligandı proliferasyon uyarıcı liganda (APRIL) karşı uyarı oluşamadığı için sınıf dönüşümü gerçekleşemez, IgA ve IgG sentezlenemez (9,42). Bu gendeki mutasyon YDİY hastalarının % 5'inde tanımlanmıştır. Ayrıca YDİY olan hastaların birinci derece akrabalarında IgA eksikliği saptanması durumunda ve bazı IgA eksikliği olan hastalarda da mutasyon saptanmıştır (9,42). IgA eksikliği, aile ağacında YDİY taşıyan bireylerde görülebildiği gibi YDİY olan hastalarda da IgA eksikliği görülebilmektedir. Bu durum 6. kromozomdaki MHC sınıf III bölgesinde bir duyarlılık geninin varlığını düşündürmektedir (43).

Ailesel geçiş açısından yapılan çalışmalarda IgA eksikliği ve YDİY hastaların ve birinci derece akrabalarının incelenmesi sonucu, ailede primer immün yetersizlikler saptanmış, bu akrabaların çok önemli kısmında immünoglobulin değerlerinin yaşa göre normal sınırların altında olduğu görülmüş ve aile hikayesi olan hastaların da sporadik olgulara göre çok daha sık enfeksiyon geçirdiği görülmüştür (18). IgA eksikliği olan hastaların aileleri tarandığında bu hastalık prevalansı %7,5, normal popülasyonun 38 katı kadardır (12). Bu araştırmalar ile ailesel geçişin ve birinci derece akrabaların immünolojik açıdan incelenmesinin ve izleminin önemini vurgulanmıştır (18).

## **ÇEVRESEL ETMENLER- GEÇİCİ IGA EKSİKLİĞİ**

İzole IgA eksikliğinde çok görülmesi de parsiyel eksikliklerde çevresel etmenlerin rolü olabilmektedir. Fenitoin, sülfasalazin, altın tuzları, D- penisilamin gibi ilaçların kullanımı IgA eksikliğine yol açabilmektedir (35,43,44). İlaç kullanımı nedeniyle IgA eksikliği ortaya çıkan hastalarda sık enfeksiyon geçirmek ilaç kesmek için endikasyon olabilir, ilacın kesilmesi ile düzelir. Sporadik IgA eksikliği olan olgularda prenatal dönemde geçirilen rubella enfeksiyonu ya da çocukluk çağındaki Epstein-Barr virüs enfeksiyonu sorumlu olabilmektedir. Splenektomi, tonsillektomi olan hastalarda veya kemik iliği transplantasyonu sonrasında IgA eksikliği oluşabilir (44,45).



İzole IgA eksikliği olan hastaların yaşla IgA seviyelerinde bir miktar yükselme olabilirken tam olarak normal seviyelere gelmesi beklenmez. Parsiyel IgA eksikliği olarak tanımladığımız grupta ise bazı hastalarda yaşa göre normal seviyelere çıktığı bildirilmiştir (46,47). Geçici olarak adlandırabileceğimiz bu grupta olgunlaşma sürecinin geciktiği düşünülmektedir, erken yaşta tanı alan hastaların geç yaşta tanı alanlara göre daha yüksek oranda yükselme ihtimali olduğu gösterilmiştir (48). İzole IgA eksikliğindeki ölçülemeyen ve oldukça düşük değerlerin aksine parsiyel eksiklik olan hastalarda düşük de olsa IgA düzeyleri ölçülür, fakat parsiyel eksiklik olarak başlayıp daha sonrasında tam eksikliğe dönen olgular da bildirilmektedir. Bu nedenle parsiyel ve izole IgA eksiklik arasında geçişler söz konusu olmakta, kesin ve net bir ayırım söz konusu olamamaktadır.

## **KLİNİK**

IgA düzeyleri düşük olan bireylerin çoğu asemptomatik olmaktadır. Semptomatik olan üçte bir oranındaki grup ise sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve gastrointestinal sorunlar otoimmün hastalıklar, alerjik yakınmalar ile klinik verir (1-3,9,46,49). Hastaların bir bölümü otoimmün hastalıklar, Çölyak hastalığı ya da alerjik hastalıklar açısından araştırılırken tesadüfen tanı alır (4,10).

## **ENFEKSİYONLAR**

IgA eksikliği olan hastalar özellikle mukozal savunmanın bozulması nedeniyle sık enfeksiyon geçirmektedir. Sinopulmoner enfeksiyonlar, gastrointestinal, cilt enfeksiyonları, sinüzit, otit, menenjit ve mastoid, üriner sistem enfeksiyonu sıklığı artmıştır (50).

Sinopulmoner enfeksiyonlar selektif IgA eksikliği olan hastaların en sık başvuru yakınmasıdır (1,46). Enfeksiyon etmenleri genellikle kapsüllü ekstrasellüler bakterilerdir, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae vb (1,2). Sinopulmoner enfeksiyonlar, özellikle IgG alt grup eksikliğinin eşlik ettiği hastalarda daha sık ve daha ağır gidişli olabilmektedir (10,46). İzole IgA eksikliği olan hastalarda parsiyel IgA eksikliğine göre daha ciddi ve komplikasyon gelişen enfeksiyonlar görülebilmektedir (47).

IgA eksikliğine kompanseuar olarak mukozal savunmaya yardımcı sekretuar IgM ya da IgG sentezinde artış olmasına rağmen, IgA'nın tam olarak yerini doldurmamaktadır (25). Çoğunlukla tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ile karşılaşılmasının yanı sıra çok daha ciddi ve sonunda bronşektazi ile sonuçlanabilen enfeksiyonlar da görülebilmektedir (12). IgA düzeyi düşüklüğüne ek olarak otoimmün hastalık, alt grup eksikliği veya başka bir immünolojik anomali bulunan hastalarda özellikle alt solunum yolu sistemi enfeksiyonlarının (ASYE) ve bronşektazi gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiştir; enfeksiyonların daha hafif geçiren grupta ise belirgin yüksek olan sekretuar IgM'in koruyuculuğu olabileceği düşünülmüştür (1).

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda sıklıkla görülen gastrointestinal sistem hastalıkları; mukozal savunma sisteminin bozulmasına bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar ve otoimmünite ile ilişkili hastalıklardır (1). Giardiazis gibi enfeksiyöz etkenler ishal ataklarına neden olabilmektedir. Noduler lenfoid hiperplazi, malabsorbsiyon, laktoz intoleransı, Çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) sıklığında artış saptanmıştır (2,49).

## **IGA EKSİKLİĞİ VE IGG ALT GRUP EKSİKLİĞİ BİRLİKTELİĞİ**

Selektif IgA eksikliğinin IgG alt grup eksiklikleri ile birlikteliği bildirilmektedir (10,51). Avrupa İmmün Yetersizlik Derneği (ESID) ve Pan-Amerikan İmmün Yetersizlik Grubu (PAGID) kriterlerine göre selektif IgA eksikliği ile birlikte olan IgG alt grup eksikliği; 7 yaşın üstündeki hastalarda IgA 5 mg/dl altında olması ve IgG alt gruplarından en az birinin yaşa göre normal sınırlarının 5 persentil altında olması ile tanımlanır (11,36,52). Selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgG alt grup eksikliği olması durumunda daha ciddi bir klinik oluşabileceği için tanı ve izleminde araştırılması gerekir (10,46). IgG alt grup eksikliği, B hücrelerin olgunlaşma ve farklılaşma sürecinin son basamaklarındaki IgG alt grup sınıf dönüşümünü etkileyen bir defekti yansıtır olabilir (53).

IgG1 eksikliği tam bir alt grup eksikliği olarak kabul edilmemekte, daha çok hipogamaglobunemiye görülmektedir (10). Fakat IgG1 grubu eksikliği olan IgA eksikliği hastalarında viral enfeksiyon sıklığının, alt grup eksikliği olmayanlara göre belirgin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum viral antijenlere karşı oluşan yanıtta IgG tipi antikorların daha çok IgG1 tipinde olmasından kaynaklanır (22). IgG3 eksikliğine genellikle diğer grup eksiklikleri de eşlik etmektedir (10). Protein yapıdaki antijenlere karşı IgG1 ve IgG3 yapıda

antikorlar üretilirken; polisakkarit antijenlere karşı oluşan antikorlar ise daha çok IgG2 ve IgG4 yapısında oluşmaktadır (53,54).

IgG2 alt grup eksikliğinde kapsüllü bakteriler ile oluşan enfeksiyonlara yatkınlık oluşmakta ve sıklıkla tekrarlayan ÜSYE ve ASYE ile klinik vermektedir. IgG2 düzeyinin hayatın ilk yıllarda genellikle düşük olabileceği ve yaklaşık 10 yaşına kadar kendiliğinden yükselebileceği düşünülmektedir (10,46,54). Semptomatik IgG2 alt grup eksikliği olan hastalarda eşlik eden spesifik polisakkarit antikor eksiklikleri araştırılmalıdır (10,55). IgG4 eksikliği, IgG2 eksikliği ile birlikte ya da tek başına tekrarlayan ve ciddi seyreden enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir (53). IgG2 eksikliği olan hastaların bir kısmında IgA eksikliği gelişebilirken bir kısmında da YDIY gelişebilmektedir. Bu durum IgG alt tiplerindeki eksikliğin daha genel bir immün yetersizliğin bulgusu olabileceğini gösterebilir (43). IgA eksikliği ile IgG2 alt grup eksikliği arasındaki ilişki %5,4 ile %9,8 olarak bildirilmiştir (4).

## **OTOİMMÜN HASTALIKLAR**

Selektif IgA eksikliği tanısı alan hastalar tarandığında otoimmün hastalık sıklığında topluma göre artış saptanmakla birlikte, ilk olarak otoimmün hastalıklar ile başvuran hastalarda IgA eksikliği saptanma oranı artmıştır (3,5,12,31,56). Bu birliktelik içinde otoimmün tiroditler, otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni, SLE, JİA, Çölyak hastalığı, sklorezan kolanjit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, vitiligo, psöriazis, Sjögren Hastalığı, poliartritis nodosa, sarkoidoz, Behçet hastalığı, myastenia graves vb. sayılabilir (3-5,31). Bu hastalar çocukluk döneminde otoimmünite tanısı alabildiği gibi özellikle yetişkin çağlarında otoimmünite geliştirme riski yüksektir. Abolhassani ve ark. yaptığı çalışmada çocuklarda otoimmünite birlikteliği %29 oranında saptanmışken, bazı yayınlarda bu oran %7 ile %36 arasında bulunmuştur (31). Özellikle anne babası arasında akraba evliliği olan hastalarda bu oran akraba evliliği olmayanlara göre daha yüksektir (31). Bir çalışmada erişkinlerde bu birliktelik %25 kadar varabilmekte, normal popülasyonda %5 sıklığında görülen otoimmün hastalıkların IgA eksikliği tanısı olan hastaların birinci derece akrabalarında %10'lara kadar arttığı bildirilmektedir (2,56,57). Bu birlikteliğin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da etnik köken, ailesel geçiş ve belirli HLA haplotiplerinde artmış risk, nedenlerin genetik zeminde araştırılması gerektiğini düşündürmektedir (57).

Mukozal korunmada önemli etken olarak rol alan IgA'nın eksikliğinde allerjenler kolaylıkla mukozadan geçerler. Moleküler benzerlik ve çapraz reaksiyon sonucu otoimmün süreç başlar. Bu hastalarda otoantikör seviyelerinde bir artış gözlemlenirken hangi hastalarda ne zaman ve hangi hastalığın oluşabileceğini öngörmek henüz mümkün değildir. Ayrıca bu hastalarda paylaşılan ortak insan lökosit antijen allelleri veya haplotipleri hem immün yetersizlik hem de otoimmünite ile sonuçlanabilir (31). Örneğin HLA-A1-B8-DR3 hem IgA eksikliğinde hem de YDİY da ortak olarak bulunabilir, ya da HLA-B8-DR3-DQ2 homozigot olduğu durumlarda otoimmünite riski oldukça artar (12,31). Otoimmünite gözlenmeyen hastaların da bir kısmında otoantikörlerin pozitif saptandığı görülmektedir. Otoimmünite tanısı koydurmasa da ileriki izlemleri için yol gösterici olmakta ve erişkin dönemde otoimmün hastalıklar için risk taşımaktadırlar (4,12,58).

İmmün sistemin kendi antijenlerine karşı cevap vermesini önleyen mekanizmaların primer immün yetersizlikler ve IgA eksikliği olan hastalarda etkin çalışmadığı düşünülmektedir. Regulator T hücrelerinin (Treg) sayıca azaldığının gösterilmesi bu olasılığı düşündürür (12,31). IgA eksikliği ile anormal T-hücre regülasyonu arasındaki ilişki; özellikle regulator T hücre ve sınıf dönüştürmüş bellek B hücrelerinin (CD19+CD27+IgD- hücre popülasyonu) azaldığının gösterilmesi ile açıklanabilir. IgA'nın aynı zamanda anti- inflamatuvar özelliği de vardır. Kemotaksise karşı hücre aracılı yanıt ve IgG tarafından düzenlenen fagositozda inhibitör olarak düzenleyici görev yapar. sIgA'nın antijen temizlenmesinde oynadığı rol düşünüldüğünde, eksikliğinde çeşitli organlarda immün kompleks birikimi gözlenmektedir (31).

Otoimmünite bulunan hastalarda diğer hastalara göre daha yüksek oranda IGM düzeyi gösterilmiştir. Serum IgM; dışarıdan gelen antijenlere immün yanıtta ilk basamak koruma sağlarken otoimmünite ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir, bu ilişki Wiskott Aldrich Sendromu gibi diğer primer immün yetersizliklerde de gösterilmiştir. IgM'nin çoğu B-1 hücrelerinden sağlanmaktadır, bu da çapraz reaksiyon ile kendi antijenlerine karşı uyarı oluşturarak otoimmüniteye neden olabilmektedir. Ayrıca otoimmünite bulunan IgA eksikliği hastalarında IgM seviyesindeki yükseklik me rekombinasyonundaki ciddi defekti de işaret edebilmektedir, bu da sınıf dönüştürmüş B hücrelerinin sayıca azalması ile uyumlu gösterilmiştir. Hem otoimmünite bulunan hem bulunmayan IgA eksikliği hastalarında IgG alt grup eksiklikleri saptanabilmektedir (31).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi otoimmün tiroiditlerdir; IgA eksikliği olan hastalarda Graves Hastalığı prevalansı 3,9 kat artarken hipotiroiditi prevalansının 5 kat arttığı gösterilmiştir (59). Tip 1 DM, MHC sınıf II haplotiplerinin yüksek oranda rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır. Yine Tip 1 DM ile IgA eksikliği arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda incelenmiş olup, bu birlikteliğin 5-10 kata kadar yüksek oranda bulunduğu gözlenmiştir (3,59). SLE otoantikolar, immün kompleks depolanması, kompleman aktivasyonu ve doku hasarı ile klinik bulgu veren bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalıkta da yapılan bir çalışmada SLE hastaları arasında IgA eksikliği açısından tarama yapılmış ve genel topluma oranla 30 kata kadar yüksek oranda bulunduğu görülmüştür (3). JİA 1-16 yaş arasındaki çocuk popülasyonda görülür, sinoviumun kronik inflamasyonu ile karakterize otoimmün hastalıktır, sıklığı %0,1 ile %0,04 arasında değişmektedir. JİA hastalarında IgA eksikliği oranları 1/37 gibi yüksek oranda bulunmuştur (3). İnflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı) sıklığı IgA eksikliği olan hastalarda 5 kata kadar artmış oranda görülmektedir (59). Myastenia graves hastalığı nöromusküler kavşaktaki asetilokolin reseptörlerine karşı oluşan otoantikolar nedeniyle oluşan bir otoimmün nörolojik hastalıktır. Bu hastalığın da otoimmün kökenli olması nedeniyle IgA eksikliği ile sıklığında artış beklenmesine rağmen prevalansında çok belirgin bir artış saptanamamıştır (3) Otoimmün hastalıklar ile IgA eksikliği ortaklığında HLA-B8, DR3, DQ2 haplopitipine sıklıkla rastlanmaktadır (3,12,31).

Çölyak hastalığı ince barsaklarda villus atrofi, kript hiperplazisi ve enflamasyon ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Bu otoantikolar glutene karşı oluşmakta ve esas olarak intestinal intraepitelyal lenfosit aracılı sitotoksikite ile hasar vermektedir. Toplumda sıklığı yaklaşık olarak %1 olarak bildirilmektedir (3). HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ile çok yakın bir ilişki gösterilmiştir (3,12,60,61). Çölyak hastalığı tanısı olan hastalarda IgA eksikliği insidansı 1/39 (yaklaşık %2-3) olarak saptanmıştır (3,62,63). Bu oran topluma göre 10-15 kat fazla olup tüm Çölyak hastalarının IgA eksikliği açısından taranması önerilir (60-65). Ters olarak IgA eksikliği olanlarda da Çölyak hastalığı oranları topluma göre belirgin (%8-10) yüksektir (3,66). IgA eksikliği tanısı alan hastalarda gösterilmiştir ki Çölyak hastalığı daha çok sinsi seyretmekte, semptom vermemekte ve bu da tanı ve tedavide ciddi gecikmelere yol açabilmektedir (60,62).

Çölyak hastalarının yaklaşık üçte ikisinin asemptomatik ya da sessiz formda olması nedeniyle tanıda serolojik testler önemli yer tutar. IgA eksikliği olan hastalarda tarama testi olarak yapılan doku transglutaminaz antikor, EMA (anti endomisyum antikor) ve AGA (anti gliadin antikor) testlerinden IgA seviyesinin düşük olması ve yanlış negatif sonuç verebilmesi nedeniyle IgG düzeyi daha duyarlı ve sensitiftir (3,62). IgA eksikliği olan hastalarda anti doku transglutaminaz IgG pozitif saptanma prevalansı %8,7 ile %9,8 arasında değişmektedir (3). %100 pozitif ve negatif prediktif değeri ile EMA IGG düzeyinin Çölyak hastalığı ve IgA eksikliği birlikteliğinde en duyarlı ve spesifik yöntem olduğu belirtilmektedir (62). Fakat anti doku transglutaminaz IgG ile EMA-IgG arasında %96,5 gibi bir konkordans olduğu için tarama testi olarak kullanılabilir. Pozitif çıkan sonuçların da EMA-IgG ile doğrulanması, biyopsi ile kesin tanı konulması önerilmektedir (64,66). AGA-IgG düşük sensitivite ve spesifitesi nedeniyle tarama olarak kullanımı önerilmemektedir (60).

## **ALERJİ**

Mukozal savunmada eksik olan sIgA nedeniyle bariyerleri kolaylıkla geçebilen aeroallerjenler ve besin kaynaklı allerjenler; IgA eksikliğine çok sıklıkla eşlik eden alerjik durumlara neden olmaktadır (1,12). Bu birliktelik bazı yayınlarda %43,2 gibi belirtilirken bazı yayınlarda %83'e varan oranlarda bildirilmektedir (1,4). En sık eşlik edebilen alerjik durumlar ise; astım, alerjik rinit, alerjik konjunktivit, ürtiker, atopik dermatit ve besin alerjileridir (1,9,49). IgA eksikliği olan hastalarda enfeksiyonları takiben en sık ikinci bulgunun alerjik bulgular olduğu ortaya konmuştur. Alerjik rinit %22,9, astım %21,2 ve atopik dermatit sıklığı %13,6 olarak bulunmuştur. Bu oranlar Türk çocuklarındaki alerji sıklığına göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (4). Ayrıca astım tanısı alan hastalar içerisinde IgA eksikliği ve YDİY tanısı olan hastaların, astım tanısı almayan gruptan daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (67). Primer immün yetersizlikler içinde selektif IgA eksikliğinde hışıltı ve atopi sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (68,69). Bronşial hiperreaktivitenin ise selektif ve parsiyel IgA eksikliğinde IgG alt grup eksikliğine göre daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir (68,70). Ayrıca bu hastalarda atopik dermatit ve kronik spontan ürtiker insidansının da normal topluma göre arttığı görülmektedir (71).

## TANI

Primer immün yetersizlik (PID) hastalıklarının en sık nedeni humoral immün yetersizlik (%65) olup diğerleri daha az oranda görülmektedir;

- % 65 B hücre (antikor) yetersizliği
- % 15 Kombine immün yetersizlik
- % 5 T Hücre (hücre) eksiklikleri
- % 10 Fagosit fonksiyon bozukluğu
- % 5 Kompleman eksikliği

Öykü, aile öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile ayırıcı tanı yapıldıktan sonra tanı konulur. Birinci basamak testler olan tam kan sayımı, tam idrar tahlili, akciğer grafisi sonrasında tanıda öncelikli olarak humoral immün sistem incelemeleri yapılmalıdır, serum IgG, IgM, IgA düzeyi, izohemaglutinin (kan grubu antikorları) titreleri ve spesifik antikor yanıtı (tetanoz, difteri, Haemophilus influenzae tip b gibi) değerlendirilir. Diğer immün yetersizlikler dışlanarak IgA eksikliği saptanan hastaların eşlik eden hastalıklar ve immünolojik patolojiler açısından değerlendirilmesine devam edilir. Yapılan laboratuvar incelemelerinde düşük veya yüksek bulunan veriler en az iki kez yinelenmelidir. Tanıda rutin laboratuvar incelemeleri yetersiz kalır ise daha ileri moleküler ve genetik incelemeler gerekebilir (30,72-75).

Tam kan sayımı ile nötropeni ve lenfopeni gibi immün yetersizlikler için yönlendirici olabilecek bulgular araştırıldığı gibi, eşlik edebilecek otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni varlığı da değerlendirilir. İmmünglobulinler IgG, IgA, IgM ve IgE yaşa göre normal sınırlarına göre değerlendirilir. IgA eksikliği tanısı için IgG ve IgM düzeylerinin normal olması gereklidir (52). IgE'nin yüksek saptanması alerjik hastalıklarda tanıya yardımcı olur fakat her IgE yüksekliği alerji demek değildir, alerjik olmayan hastalarda da kompensatuar olarak yüksek saptanabilmektedir (12,76).

IgA eksikliğine eşlik edebilecek IgG alt grupları taranarak 7 yaşın üstündeki hastalarda yaşa göre normal sınırların altında olan değerler eksiklik olarak kabul edilir, 7 yaşından önce düşük saptanan hastaların izlemlerinde yeniden değerlendirilmesi önerilir çünkü yaş ile birlikte normal seviyelere dönebilir (46). Protein ve polisakkarit antijenlere karşı yanıtları düşük olabilir (10,12,55).

Lenfosit alt grupları ile B lenfosit, T lenfosit ve natural killer (NK) hücrelerinin yüzdeleri ve salt değerleri incelenerek yaşa göre normal sınırlarda olup olmadığına karar verilir. B lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi ile hastalığın patogenezinde rol aldığı düşünülen B hücrelerinin terminal farklılaşma basamaklarındaki bozukluklar ortaya konulmaktadır (2,12,30). Akan hücre ölçer yöntemi ile major lenfosit alt grupları ve B lenfosit alt grupları tayin edilir. Naif B hücreleri (CD27-IgD+), sınıf dönüştürmüş bellek B hücreleri (CD27-IgD-), marjinal zone hücreleri (CD27+IgD+), double-negatif B hücreleri (CD27-IgD-), geçiş zonu hücreleri (IgM++CD38++), plasmablastlar (CD38+++IgM+ ya da IgM-), CD21 düşük CD38 düşük hücreler incelenir.

IgA eksikliği ile YDİY birlikteliği uzun süredir bilinen ve ortak bir genetik temeli paylaşan hastalıklardır (37,38). YDİY içinde T ve B hücrelerinin, antijen sunan hücrelerin ve NK hücrelerinin sayısal ve fonksiyonel anomalileri görülebilir. Neredeyse tüm YDİY hastalarında B hücrelerinin terminal değişim basamaklarına ulaşan hücrelerinde sayıca azalma görülür (77,78). 2014 ESID kriterlerinde sınıf dönüştürmüş bellek B hücrelerinin düşük saptanması (yaşa göre normal sınırların <70%) YDİY için tanı kriterleri arasına girmiştir (13), IgA eksikliklerinde de araştırılmaktadır.

Major lenfosit alt grupları incelendiğinde Nechvatalova ve ark. yaptığı çalışmada IgA eksikliği olan hastalarda CD4+ lenfositler azalırken, CD19+ ve CD8+ hücreleri artar. Aynı çalışmada B lenfosit alt grupları incelendiğinde izotip değiştirmiş bellek hücreleri, plazmablastlar sayıca azalırken naif B hücreleri ve CD21 düşük CD38 düşük hücrelerde artış görülür. YDİY olan hastalarda da benzer anomalilerin varlığı gösterilmiştir. Bu çalışma B hücre aktivasyon/farklılaşma aşamalarının sayısının anormal olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, YDİY'de anormalliklerin çok daha fazla ifade edilmesine rağmen, YDİY ve IgA eksikliği arasında lenfosit alt gruplarında önemli niteliksel benzerliklerin olduğunu göstermektedir (79).

IgA eksikliği olan hastalarda Aghamohammadi ve ark. bellek B hücreleri ve CD27+IgD – olan sınıf dönüştürmüş bellek hücrelerinin kontrol grubuna göre azaldığını göstermiştir (9,79). Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda periferik kanda bakılan lenfosit sayısının %0,4'ten fazla CD19+CD27+IgD– (sınıf dönüştürmüş bellek B hücreleri) görülürken IgA eksikliği olan hasta grupta bu oran %0,4' ten az bulunmuştur (9). CD19+CD27+IgD– hücrelerinin anlamlı olarak azaldığı ve azalmadığı hasta grupları karşılaştırıldığında ise azalan grupta anlamlı karakteristik özellikler saptanmıştır.



Otoimmüitenin, pnmoni sıklığının, hepatosplenomegali bulunmasının, restriktif ve mikst paternde solunum fonksiyon testlerindeki bozuklukların daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu grupta spesifik antikor ve IgG alt grup eksikliği daha yüksek oranda gösterilmiştir. Daha da önemlisi bu grupta yetişkin dönemde YDİY tanısı alan hastalar saptanmıştır. Bu çalışma ile IgA eksikliği olan hastalarda sınıf dönüştürmüş bellek B hücrelerinin klinik prognozda önemli bir biyomarker olduğu gösterilmiştir (9) Bu hücrelerde düşüklük saptanması durumunda daha ciddi klinik yansımaların görüleceği, immün disregülasyon ve enfeksiyonların daha ciddi seyredeceği öngörülebilmektedir (9).

## **ANTI-IGA ANTİKORLARI**

IgA eksikliği olan hastalara IgA içeren kan ürünü verildiğinde, anti-IgA antikor oluşumuna bağlı olarak anafilaktik reaksiyon gelişme riski vardır. Bu antikorlar IgE izotipinde ise reaksiyonların çok daha ciddi olabileceği öngörülebilir (5,43). Selektif IgA eksikliği olan hastaların %44'ünde serumda IgA'ya karşı antikorlar saptanmıştır (43). Reaksiyon gelişme ihtimali 20 000 ila 47 000 trasfüzyonda birdir (5,80). Anti- IgA antikorları varlığındaki risk %2,5 civarındadır, mutlaka reaksiyon gelişmez (5,22). Hastaların IgA içermeyen kan ürünleri, 2 kez serum fizyolojik ile yıkanmış eritrosit ve trombosit süspansiyonları ile transfüze edilmeleri, gerektiğinde <0,05mg/dl altında IgA içeren İntravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi, bu konuda bilgi içeren bir kart ya da bileklik taşımaları önerilmektedir (5,12,80). IgA eksikliği olan bir hastadan alınmış kan ürünleri hastalara verilebilir (43,80).

## **IGA EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ**

Bu hastalarda enfeksiyon sırasındaki antibiyotik tedavisi ve profilaktik antibiyotik kullanımı hasta bazında değerlendirilmeli, mümkünse üreyen mikroorganizmaya yönelik tedavi seçilmelidir. Kış aylarında profilaktik antibiyotik uygulanması, çok sık ve ağır enfeksiyon geçiren hastalarda önerilebilir. Polisakkarit aşılar ile düşük yanıt alınacağından konjuge pnömokok aşıları önerilmektedir. Konjuge pnömokok, Haemophilus influenzae tip b, grip aşısı, difteri-tetanoz aşılarının gerekirse 2-3 doz halinde tekrarlanması ile enfeksiyon sıklığı azaltılabilir (2,12).

IVIG tedavisi sırasında anafilaktik reaksiyonlar IgA eksikliğinin bilinen bir komplikasyonudur (25). Tedavide IVIG seçeneği ancak tekrarlayan ASYE'ye eşlik eden IgG alt grup eksikliği veya spesifik antijenlere immün yanıtın düşük olduğu görölen hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (1). İçeriğinin %99 undan fazlası IgG olsa bile anafilaktik reaksiyon oluşturacak kadar IgA içermektedir (22,43). IVIG preperatları üzerinde de resmi olarak kontrendikasyon 'IgA eksikliği tanısı olup serumda anti IgA antikorları bulunduğu tespit edilen ve ayrıca daha önce hipersensitivite reaksiyonu gelişmiş hastalar' belirtilmektedir (22).

## **PROGNOZ**

Selektif IgA eksikliği genellikle iyi gidişli ve yaşam kalitesinde önemli bir azalma oluşturmayan bir hastalıktır. Fakat hastalığın gidişi geçirilen enfeksiyonlar ve eşlik eden hastalıklar, eşlik eden immünolojik bozukluklar ile yakından ilişkilidir. Bazı hastaların ise, özellikle genç yaşta tanı alanların, ilerleyen izlemlerinde immünglobulin düzeylerinde düzelme görölebilmektedir. Bu nedenle bu hastaların yakın izlemi gerekmektedir (12).

IgA eksikliği olan hastalarda artmış kanser riski ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve bu hastalarda yetişkin dönemde riskin arttığı bildirilmektedir. Özelikle otoimmün hastalıklar ve ölyak hastalığı zemininde; tüm kanser tiplerinde değil fakat olgu bazında lenfoma, lenfoproliferatif hastalık ve gastrointestinal kanserler için artmış risk olabileceği belirtilmiştir (12,81).

Mortalite açısından yapılan çalışmalarda; otoimmünite ve geçirilen ağır ve tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak komorbidite olabileceği düşünölmüştür (82).

Ortak immünopatogenez özellikleri ve genetik temeli paylaşmaları nedeniyle IgA eksikliği olan hastalarda YDİY gelişimi çok önemli bir prognostik faktördür. Bir çok çalışmada ve olgu serilerinde IgA eksikliği tanısı aldıktan sonraki izlemlerinde YDİY gelişen hastalar bildirilmiştir (12,37,83). IgA eksikliği olan hastaların immünolojik ve klinik olarak izleminde bu risk göz önünde bulundurularak yakın izlem yapılmalıdır.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamızda, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 1989-Temmuz 2018 yılları arasında başvuran ve IgA eksikliği tanısı alan 156 hasta dosyası incelendi. Beş hastanın izleminde başka bir immün yetersizlik gelişmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, 2 hasta 4 yaşından sonra IgA seviyesinde düşüklük saptanmasına ve tanı kriterlerini karşılmasına rağmen izlemlerinde yaşa göre normal sınırlara gelmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Böylece 122 izole IgA eksikliği ve 27 parsiyel IgA eksikliği hastası geriye dönük olarak değerlendirildi. Kaydedilen veriler dosya kayıtlarından ve hastanemiz bilgisayar sisteminden alındı. Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Mart 2018'de uygunluk aldıktan sonra başlamıştır.

Selektif IgA eksikliği tanısı için; ESID kriterlerine göre 4 yaşın üzerinde olan hastalarda IgA düzeyinin 7 mg/dl altında olması, IgM ve IgG düzeylerinin normal olması ve diğer hipogamaglobunemi nedenlerinin dışlanması esas alındı. Parsiyel IgA eksikliği ise IgA değeri 7 mg/dl üstünde olmasına rağmen yaşa göre normal sınırların 2 SD altında olması ile kabul edildi (11,52). Poliklinik kayıtlarına göre 4 yaşından önce başvuran ve IgA seviyesi düşük saptanan hastaların kesin tanısı 4 yaşından sonra IgA düşüklüğü devam etmekte ise belirlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yaşı, semptomların başlangıç yaşı, aile öyküsü, boy ve kilo, klinik bulguları ve laboratuvar özellikleri incelendi. Hastanın ailesinde immün yetersizlik varlığı, akraba evliliği olup olmadığı, başvuru yakınmaları, izlem sürecinde saptanan veya öncesinde tanısı olan otoimmün hastalıklar, alerjik yakınmalar, eşlik eden diğer hastalıklar, geçirilmiş enfeksiyonlar ve üreyen mikroorganizmalar, hastaneye yatış sıklığı kaydedildi. Başvuru ve izlem sırasındaki mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin değerleri, immünglobulin değerleri, lenfosit alt grupları (B hücreleri, T hücreleri ve NK hücreleri), B lenfosit alt grupları, IgG alt grupları incelendi. Profilaktik antibiyotik kullanımı, aldıkları tedaviler, gelişen komplikasyonlar, değişen tanıları kaydedildi.

Büyüme gelişme geriliği açısından izlemde kaydedilen boyları ve kiloları kaydedilerek persentilleri hesaplandı. Türk çocuklarında yaşa ve cinsiyete göre belirlenen değerlerin 2 SD altında olması büyüme gelişme geriliği olarak değerlendirildi (84-86).

Başvuru yakınmaları ve bu yakınmaların kaç yaşında başladığı; sık enfeksiyon geçiren çocuklarda sık tekrarlayan ÜSYE ve ASYE, otit, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), menenjit/osteomyelit gibi ciddi enfeksiyonların varlığı, enfeksiyonlar nedeniyle hastane yatışı olup olmadığı, geçirilmiş enfeksiyonlara bağlı gelişen komplikasyonlar ve bronşektazi varlığı, alınan boğaz veya balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar kaydedildi. Sık tekrarlayan ishal gibi gastrointestinal yakınmalar, gaita mikroskopisinde ve kültüründe üreyen mikroorganizmalar incelendi.

Hastaların başvuru anındaki ve izlem sırasındaki nefelometrik yöntemle bakılmış serum IgG, IgA, IgM, IgE değerleri ve IgG alt grup düzeyleri kaydedildi. Yaşa göre immünglobulin değerleri ve IgG alt grupları için belirlenmiş değerlerden 2 SD altında olanlar düşük, 2 SD üstünde olanlar yüksek kabul edildi. Eşlik eden IgG altgrup eksikliği; ESID kriterlerine göre IgA düzeyi 5 mg/dl altında olan 7 yaşın üstündeki selektif IgA eksikliği hastalarında IgG alt gruplarından en az birinin düşük olması ile tanımlandı (11,36,52). Aksu ve ark. sağlıklı çocuklarda belirledikleri IgG, IgA, IgM ve IgG alt grupları değerleri referans alınarak hastalarımızın değerleri incelendi (87). Referans alınan değerler Tablo 2-8 arasında gösterilmiştir.

Tablo 2. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG değerleri (mg/dl)

Yaş grupları	Olgu sayısı	Ortalama± SD	En düşük- en yüksek	95% güven aralığı
0-30 gün	16	884.2 ± 230.4	492 – 1190	[792.0, 1037.5]
1-5 ay	12	473.8 ± 193.1	270 – 792	[384.2, 629.7]
6-8 ay	18	581.9 ± 207.9	268 – 898	[515.6, 722.4]
9-12 ay	26	692.7 ± 181.1	421 – 1100	[641.9, 788.2]
13-24 ay	60	774.4 ± 199.7	365 – 1200	[748.2, 851.4]
25-36 ay	52	822.3 ± 208.4	430 – 1290	[790.4, 906.4]
37-48 ay	40	879.9 ± 157.2	539 – 1200	[844.1, 944.6]
49-72 ay	70	986.2 ± 209.6	528 – 1490	[958.5, 1058.5]
7-8 yaş	66	1040.7 ± 203.2	527 – 1590	[1011.5, 1111.4]
9-10 yaş	57	1062.8 ± 238.8	646 – 1620	[1024.9, 1151.7]
11-12 yaş	34	1051.7 ± 228.9	579 – 1610	[995.9, 1155.6]
13-14 yaş	25	1087.8 ± 236.0	741 – 1650	[1014.2, 1209.0]
15-16 yaş	17	981.1 ± 207.7	666 – 1370	[895.3, 1108.9]
16 yaş üstü	17	1224.9 ± 280.2	830 – 1820	[1109.9, 1398.0]

Tablo 3. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgA değerleri (mg/dl)

Yaş grupları	Olgu sayısı	Ortalama ± SD	En düşük- en yüksek	95% güven aralığı
0-30 gün	16	5.7 ± 0.2	5.0 – 5.8	[5.6, 5.9]
1-5 ay	12	20.2 ± 19.7	5.8 – 58.0	[15.8, 40.9]
6-8 ay	15	23.2 ± 25.2	5.8 – 85.8	[20.5, 48.5]
9-12 ay	26	52.9 ± 36.7	18.4 – 154.0	[47.2, 76.9]
13-24 ay	57	44.1 ± 18.3	11.5 – 94.3	[42.9, 52.6]
25-36 ay	52	53.5 ± 26.8	23.0 – 130.0	[51.4, 66.3]
37-48 ay	39	68.8 ± 22.2	40.7 – 115.0	[64.8, 79.2]
49-72 ay	68	91.9 ± 37.4	23.0 – 205.1	[90.2, 108.3]
7-8 yaş	64	108.4 ± 42.3	36.1 – 268.0	[105.9, 127.0]
9-10 yaş	53	116.7 ± 45.9	54.0 – 268.0	[111.8, 137.0]
11-12 yaş	31	115.8 ± 43.0	27.0 – 198.0	[109.7, 141.3]
13-14 yaş	23	130.5 ± 47.4	52.4 – 225.0	[118.0, 159.0]
15-16 yaş	15	109.8 ± 29.4	48.0 – 158.0	[97.8, 130.3]
16 yaş üstü	15	121.3 ± 55.5	46.5 – 221.0	[102.4, 163.8]

Tablo 4. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgM değerleri (mg/dl)

Yaş grupları	Olgu sayısı	Ortalama± SD	En düşük- en yüksek	95% güven aralığı
0-30 gün	14	18.5 ± 3.5	17.3 – 29.6	[16.7, 20.7]
1-5 ay	11	57.3 ± 37.4	18.4 – 145.0	[41.9, 92.1]
6-8 ay	17	68.7 ± 38.9	26.4 – 146.0	[58.5, 98.5]
9-12 ay	27	86.1 ± 40.3	23.5 – 180.0	[78.9, 110.8]
13-24 ay	57	98.3 ± 40.3	25.6 – 201.0	[96.3, 117.7]
25-36 ay	53	92.5 ± 33.9	36.0 – 199.0	[89.0, 107.7]
37-48 ay	38	86.1 ± 35.3	26.1 – 188.0	[80.9, 104.0]
49-72 ay	69	105.8 ± 40.8	33.3 – 207.0	[103.7, 123.3]
7-8 yaş	65	97.6 ± 42.9	30.5 – 220.0	[95.5, 116.8]
9-10 yaş	53	93.9 ± 49.3	33.7 – 257.0	[90.8, 118.0]
11-12 yaş	32	102.4 ± 38.8	30.0 – 187.0	[96.0, 124.0]
13-14 yaş	24	120.9 ± 43.8	44.0 – 206.0	[110.3, 147.3]
15-16 yaş	15	99.7 ± 49.7	33.0 – 205.0	[83.7, 138.8]
16 yaş üstü	16	130.9 ± 44.5	75.0 – 198.5	[114.6, 161.9]

Tablo 5. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG1 alt grup değerleri (mg/dl)

Yaş grupları	Olgu sayısı	Ortalama± SD	En düşük- en yüksek	95% güven aralığı
0-30 gün	16	675 ± 152	430–897	[611,773]
1-5 ay	11	319 ± 113	160 – 574	[261,413]
6-8 ay	14	485 ± 188	279 – 820	[408,625]
9-12 ay	29	562 ± 240	328 – 1250	[506, 690]
13-24 ay	67	721 ± 292	344 – 1435	[702, 844]
25-36 ay	60	736 ± 285	340 – 1470	[712, 860]
37-48 ay	49	762 ± 246	439 – 1333	[726, 867]
49-72 ay	58	755 ± 209	468 – 1333	[726, 837]
7-8 yaş	63	806 ± 281	420 – 1470	[778, 920]
9-10 yaş	66	860 ± 329	380 – 1840	[834, 996]
11-12 yaş	35	842 ± 241	599 – 1560	[787, 953]
13-14 yaş	32	872 ± 354	490 – 1560	[805, 1061]
15-16 yaş	21	796 ± 269	498 – 1460	[711, 956]
16 yaş üstü	21	857 ± 214	528 – 1384	[782, 978]

Tablo 6. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG2 alt grup değerleri (mg/dl)

Yaş grupları	Olgu sayısı	Ortalama± SD	En düşük- en yüksek	95% güven aralığı
0-30 gün	15	156 ± 50	87 – 263	[135, 192]
1-5 ay	10	59 ± 26	32 – 108	[46, 84]
6-8 ay	14	67 ± 37	36 – 146	[53, 97]
9-12 ay	29	64 ± 35	25 – 161	[58, 85]
13-24 ay	67	93 ± 49	31 – 264	[92, 116]
25-36 ay	58	115 ± 85	43 – 380	[112, 157]
37-48 ay	44	161 ± 92	60 – 410	[155, 211]
49-72 ay	52	167 ± 78	85 – 440	[160, 204]
7-8 yaş	60	197 ± 101	67 – 460	[193, 245]
9-10 yaş	62	214 ± 121	70 – 543	[211, 273]
11-12 yaş	32	212 ± 88	111 – 515	[195, 259]
13-14 yaş	28	279 ± 134	100 – 573	[257, 361]
15-16 yaş	20	238 ± 83	110 – 398	[214, 292]
16 yaş üstü	20	307 ± 128	147 – 610	[271, 391]

Tablo 7. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG3 alt grup değerleri (mg/dl)

Yaş grupları	Olgu sayısı	Ortalama± SD	En düşük- en yüksek	95% güven aralığı
0-30 gün	15	37±17	18–78	[31,50]
1-5 ay	10	24 ± 12	13 – 53	[17,35]
6-8 ay	14	35 ± 25	14 – 100	[27,56]
9-12 ay	29	38 ± 24	18 – 110	[34,53]
13-24 ay	65	37 ± 25	16 – 132	[37,49]
25-36 ay	54	32 ± 21	14 – 125	[30,42]
37-48 ay	45	37 ± 25	15 – 120	[35,50]
49-72 ay	54	37 ± 20	15 – 107	[36,47]
7-8 yaş	62	51 ± 43	21 – 186	[51,73]
9-10 yaş	65	51 ± 34	20 – 186	[50,67]
11-12 yaş	34	53 ± 40	29 – 200	[47,75]
13-14 yaş	29	80 ± 56	28 – 223	[73, 117]
15-16 yaş	18	58 ± 21	30 – 120	[51, 73]
16 yaş üstü	21	50 ± 33	21 – 152	[43, 73]

Tablo 8. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş IgG4 alt grup değerleri (mg/dl)

Yaş grupları	Olgu sayısı	Ortalama± SD	En düşük- en yüksek	95% güven aralığı
0-30 gün	15	24±17	17–81	[17, 36]
1-5 ay	10	15 ± 14	2 – 48	[10,31]
6-8 ay	15	14 ± 11	2 – 52	[12,25]
9-12 ay	27	12 ± 5	2 – 20	[12,16]
13-24 ay	69	16 ± 17	2 – 99	[18,26]
25-36 ay	61	20 ± 40	2 – 171	[23,43]
37-48 ay	50	27 ± 37	4 – 185	[27,48]
49-72 ay	56	35 ± 46	8 – 227	[37,62]
7-8 yaş	64	42 ± 46	2 – 198	[49,72]
9-10 yaş	69	36 ± 45	5 – 202	[41,63]
11-12 yaş	35	34 ± 44	4 – 160	[34,64]
13-14 yaş	31	51 ± 45	10 – 144	[51,84]
15-16 yaş	20	36 ± 44	9 – 187	[30,72]
16 yaş üstü	23	33 ± 47	15 – 202	[25,66]

Hastalarda tam kan sayımı yapılarak 1 yaşın üstünde saptanan mutlak lenfosit <1 500/mm<sup>3</sup> ise lenfopeni, mutlak nötrofil <1 500/mm<sup>3</sup> ise nötropeni, trombosit sayısı <100 000/mm<sup>3</sup> ise trombositopeni, hemogloblin değeri yaşa göre normal sınırların altındaysa anemi kabul edildi.

Hastaların lenfosit alt grupları (CD45, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16-56) düzeyleri kaydedildi ve yaşa göre normal düzeylerin 2 SD'nın altında olanlar düşük olarak kabul edildi. İkinciöğulları ve ark. sağlıklı çocuklarda belirledikleri lenfosit alt grupları değerleri referans alınarak hastalarımızın değerleri incelendi (88). Referans alınan değerler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş lenfosit alt grup değerleri

	Kord kanı [n:29]	0-1 yaş [n:41]	1-2 yaş [n:30]	2-6 yaş [n:30]	6-10 yaş [n:30]	10-18 yaş [n:30]
	Ortanca [5-95%]					
WBC [x10 <sup>9</sup> /L]	11.3 [7.0-17.6]	9.4 [5.6-13.11]	6.3 [4.4-12.9]	6.8 [4.0-10.4]	7.4 [3.7-11.1]	6.6 [4.3-11.4]
Lenfosit [%] [x10 <sup>9</sup> /L]	40 [24-55] 4.3 [3.3-7.1]	61 [46-76] 6.1 [3.2-10.8]	62 [33-76] 5.6 [2.2-8.1]	51 [27-69] 3.5 [1.5-5.2]	44 [31-66] 2.9 [1.5-7.6]	42 [28-67] 2.7 [1.7-5.7]
CD2+ [%] [x10 <sup>9</sup> /L]	64 [51-80] 2.8 [1.0-4.9]	70 [54-81] 4.1 [2.5-8.4]	70 [54-78] 3.8 [1.4-6.9]	74 [65-83] 2.6 [1.1-3.9]	76 [67-85] 2.4 [1.1-5.4]	80 [67-86] 2.0 [0.2-2.4]
CD3+CD16-56-[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	60 [46-77] 2.6 [1.7-5.2]	65 [51-79] 3.8 [2.4-8.1]	66 [51-77] 3.7 [1.3-6.5]	67 [55-79] 2.4 [1.9-3.6]	68 [57-81] 2.0 [1.0-4.9]	70 [58-82] 1.8 [1.1-4.1]
CD3+CD4+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	42 [26-55] 1.7 [1.1-3.7]	44 [31-54] 2.7 [1.4-5.2]	41 [29-55] 2.1 [0.7-4.5]	38 [26-49] 1.5 [0.6-2.0]	36 [24-47] 1.0 [0.5-2.7]	39 [26-48] 0.9 [0.6-2.4]
CD3+CD8+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	18 [7-28] 0.7 [0.4-1.6]	18 [10-31] 1.1 [0.6-3.0]	20 [15-33] 1.0 [0.4-3.2]	22 [9-35] 0.7 [0.3-1.3]	24 [17-37] 0.8 [0.3-2.1]	24 [16-32] 0.6 [0.4-1.5]
CD3-CD16-56+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	8 [4-28] 0.4 [0.2-1.7]	11 [5-23] 0.7 [0.2-1.8]	9 [4-15] 0.5 [0.2-1.3]	10 [5-28] 0.3 [0.2-1.2]	14 [8-28] 0.5 [0.2-0.9]	15 [8-30] 0.4 [0.2-1.0]
CD45RA+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	79 [35-89] 2.9 [1.5-5.9]	87 [72-93] 5.0 [2.9-6.9]	88 [82-94] 4.9 [1.8-4.2]	82 [72-97] 3.0 [0.8-4.4]	78 [61-87] 2.2 [1.0-6.7]	74 [66-95] 1.9 [0.8-4.9]
CD4+CD45RA+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	37 [23-79] 1.5 [1.0-4.4]	35 [25-45] 2.2 [1.2-5.6]	33 [19-49] 1.7 [0.5-4.2]	29 [20-41] 1.1 [0.5-6.6]	26 [17-40] 0.8 [0.3-2.4]	27 [16-40] 0.6 [0.4-2.0]
CD8+CD45RA+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	18 [11-28] 0.8 [0.5-1.7]	19 [12-28] 1.2 [0.6-2.5]	19 [14-32] 1.0 [0.4-3.2]	21 [13-31] 1.0 [0.3-1.3]	21 [15-32] 0.7 [0.4-2.0]	22 [16-33] 0.6 [0.3-1.5]
CD45RO+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	13 [6-24] 0.6 [0.2-1.0]	17 [9-31] 1.0 [0.5-2.2]	17 [9-45] 0.9 [0.4-3.3]	26 [16-38] 0.9 [0.4-1.6]	32 [22-53] 1.0 [0.5-2.0]	33 [14-44] 0.9 [0.4-2.0]
CD4+CD45RO+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	10 [4-18] 0.4 [0.2-1.1]	9 [6-21] 0.6 [0.3-1.4]	10 [5-18] 0.5 [0.2-1.4]	13 [8-42] 0.5 [0.2-0.8]	16 [9-23] 0.5 [0.2-1.0]	17 [8-26] 0.5 [0.2-0.8]
CD8+CD45RO+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	2 [1-6] 0.1 [0.04-0.7]	4 [1-12] 0.2 [0.07-1.4]	4 [1-14] 0.2 [0.07-1.5]	6 [2-10] 0.2 [0.06-0.5]	8 [4-15] 0.2 [%]0.09-0.8	8 [2-15] 0.2 [0.05-0.4]
CD25+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	5 [3-8] 0.2 [0.1-1.5]	4 [3-6] 0.3 [0.2-0.5]	4 [2-5] 0.2 [0.1-0.4]	4 [2-6] 0.1 [0.08-0.2]	4 [3-8] 0.1 [0.05-0.2]	4 [2-5] 0.1 [0.05-0.2]
CD3+CD25+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	4 [2-6] 0.2 [0.1-0.4]	3 [2-5] 0.2 [0.1-0.4]	2 [1-4] 0.1 [0.05-0.3]	2 [1-4] 0.1 [0.04-0.2]	2 [1-5] 0.1 [0.03-0.3]	2 [1-4] 0.1 [0.03-0.13]
HLADR+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	19 [11-34] 0.9 [0.4-1.6]	28 [15-48] 1.8 [0.7-3.9]	29 [19-43] 1.5 [0.6-3.8]	26 [18-38] 0.9 [0.4-1.5]	23 [17-31] 0.7 [0.3-1.5]	21 [16-35] 0.5 [0.3-1.6]
CD19+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	18 [12-32] 0.9 [0.3-1.4]	24 [14-44] 1.5 [0.5-3.6]	26 [17-41] 1.4 [0.5-3.6]	20 [11-31] 0.7 [0.3-1.2]	17 [10-27] 0.5 [0.2-2.2]	15 [10-30] 0.4 [0.2-1.4]
CD20+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	18 [12-30] 0.8 [0.5-1.6]	24 [13-40] 1.5 [0.5-3.1]	25 [16-41] 1.2 [0.5-3.3]	20 [11-29] 0.6 [0.3-1.1]	16 [11-25] 0.5 [0.2-2.0]	14 [9-28] 0.4 [0.2-1.3]
CD20+HLADR+[%] [x10 <sup>9</sup> /L]	16 [11-30] 0.8 [0.4-1.6]	23 [12-39] 1.4 [0.2-3.1]	23 [16-40] 1.3 [0.5-3.3]	19 [10-28] 0.7 [0.3-1.1]	15 [10-25] 0.5 [0.2-2.2]	13 [8-28] 0.4 [0.2-1.3]

B lenfosit alt grupları (CD19, CD19+ CD27+, CD27-IgD+, CD27+IgD+, CD27+IgD-, CD27-IgD-, CD38yüksekCD24+) için akan hücre ölçer analizi ile elde edilen sonuçlar Duchamp ve ark. sağlıklı çocuklarda belirledikleri B lenfosit alt grupları değerleri referans alınarak normal, düşük ve yüksek olarak değerlendirildi (89). Referans alınan değerler Tablo 10-11 arasında gösterilmiştir.

Tablo 10. Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş B lenfosit alt grup yüzdeleri (%)

	0-1 ay (n = 14)	1-6 ay (n = 19)	6-18 ay (n = 37)	18 ay-4 yaş (n = 37)	4-8 yaş (n = 36)	8-12 yaş (n = 36)	12-18 yaş (n = 63)
Lenfositler	34.0 (18.8-52.0)	67.0 (46.0-74.6)	59.0 (38.2-71.2)	47.8 (28.4-65.9)	39.0 (27.9-54.4)	37.0 (17.3-48.8)	31.6 (16.5-50.4)
CD19 <sup>+</sup>	6.5 (0.9-13.0)	19.7 (11.1-29.3)	19.0 (12.4-33.6)	16.8 (7.6-28.2)	13.5 (6.1-25.2)	11.3 (4.8-24.3)	15.2 (6.5-24.0)
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	3.0 (1.5-5.4)	3.5 (1.2-5.1)	7.3 (3.5-12.2)	14.7 (7.0-24.3)	18.4 (8.1-33.3)	17.8 (9.0-35.0)	16.0 (7.0-29.0)
CD27-IgD <sup>+</sup>	95.0 (90.5-98.0)	95.5(93.1-97.3)	91.0 (87.3-95.1)	82.3 (69.2-90.5)	78.2 (59.7-88.4)	74.4 (58.5-84.6)	79.6 (61.6-87.4)
CD27-IgD <sup>-</sup>	1.5 (0.4-4.2)	1.0 (0.3-3.0)	1.0 (0.4-2.7)	3.1 (1.2-8.3)	5.1 (1.7-13.2)	5.0 (2.3-11.9)	4.9 (1.4-13.0)
CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup>	2.6 (1.2-5.1)	3.1 (0.8-4.7)	5.6 (2.4-9.9)	7.2 (4.6-16.3)	7.3 (3.1-18.0)	9.2 (3.0-21.1)	6.4 (2.6-13.4)
CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup>	0.5 (0.1-0.9)	0.4 (0.1-1.0)	1.8 (0.6-3.7)	6.9 (2.7-12.5)	8.4 (2.9-17.4)	11.0 (4.4-20.5)	9.1 (4.0-21.2)

Lenfosit yüzdeleri (total lökositler içindeki yüzdeleri), total CD19+ B hücreleri yüzdeleri (total lenfositler içindeki yüzdeleri) ve B hücre alt grupları yüzdeleri (total CD19+B hücreleri içindeki yüzdeleri) her grup için ayrıca gösterilmiştir, ortanca (%5-%95)

Tablo 11.Sağlıklı çocuklarda yaşa göre belirlenmiş B lenfosit alt grup salt değerleri (/μL kan)

	0-1 ay (n = 14)	1-6 ay (n = 19)	6-18 ay (n = 37)	18 ay-4 yaş (n = 37)	4-8 yaş (n = 36)	8-12 yaş (n = 36)	12-18 yaş (n = 63)
Lenfositler	3,922 (2,195-6,218)	5,800 (3,944-8,030)	4,791 (3,297-7,820)	3,900 (2,373-7,249)	2,810 (1,761-3,873)	2,209 (1,445-3,725)	2,057 (1,379-3,663)
CD19 <sup>+</sup>	292 (24-580)	1,121 (712-2,059)	1,300 (523-2,149)	759 (319-1,244)	504 (273-860)	336 (219-509)	340 (193-628)
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	8 (1-29)	42 (13-85)	91 (25-217)	107 (45-175)	80 (23-185)	54 (31-152)	57 (26-115)
CD27-IgD <sup>+</sup>	271 (23-553)	1,080 (677-1,968)	1,161 (461-1,930)	607 (212-1,027)	342 (203-648)	241 (128-403)	254 (126-546)
CD27-IgD <sup>-</sup>	2 (0-17)	11 (3-31)	11 (4-28)	20 (10-56)	23 (8-74)	18 (7-35)	16 (6-42)
CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup>	6 (1-27)	30 (13-78)	66 (14-170)	63 (23-113)	40 (7-91)	25 (8-81)	20 (7-56)
CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup>	1 (0-4)	6 (1-13)	19 (7-57)	48 (20-93)	42 (11-103)	34 (13-72)	33 (12-69)

Lenfosit, toplam CD19+ B hücreleri, B hücre alt gruplarının salt değerleri (/μL kan) , ortanca (%5-%95)



Tedavide profilaktik antibiyotik alan hastaların özellikleri, alerjik hastalık tanısı alan hastaların kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıkları için kullandığı ilaçlar belirlendi.

## **İSTATİKSEL ANALİZ**

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi SPSS v21 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sürekli değişkenler için ortalama, SD, en küçük değer, en büyük değer ve ortanca değerleri ile sunuldu. Önemlilik testlerinde, kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile; sürekli değişkenler normal dağılım koşullarını sağlamadığından nonparametrik testler (bağımsız iki grup için Mann-Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grup için Kruskal-Wallis testi, bağımlı iki grup için ise Wilcoxon testi) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

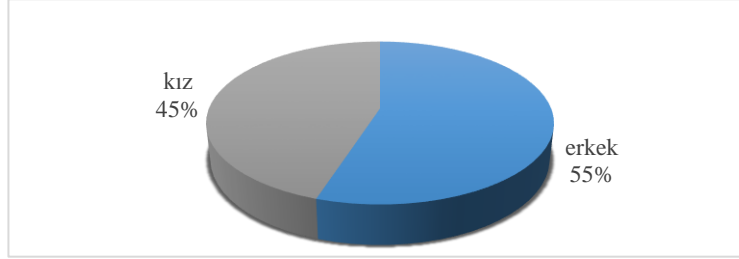
Çalışmamızda, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 1989- Temmuz 2018 yılları arasında başvuran ve IgA eksikliği tanısı alan 156 hasta dosyası incelendi. Beş hastanın (%2 (5/156)) izleminde başka bir immün yetersizlik gelişmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, 2 hasta (%1,2(2/156)) 4 yaşından sonra IgA seviyesinde düşüklük saptanmasına ve tanı kriterlerini karşılamasına rağmen izlemlerinde yaşa göre normal sınırlara gelmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Böylece 122 izole IgA eksikliği ve 27 parsiyel IgA eksikliği hastası çalışmaya dahil edildi. Poliklinik kayıtlarına göre 4 yaşından önce başvuran ve IgA seviyesi düşük saptanan hastaların kesin tanısı 4 yaşından sonra IgA düşüklüğü devam etmekte ise koyuldu. Dokuz hastanın (%6, n:9/149) IgA düzeyinin 7 mg/dl altında olması nedeniyle İzole IgA eksikliği tanısı aldığı fakat izlemlerinde IgA seviyelerinin yaşa göre 2 SD altında seyretmesi nedeniyle parsiyel IgA eksikliği grubuna geçiş yaptığı görüldü. Dört hastanın (%2,6, n:4/149) ise IgA değerlerinin yaşa göre 2 SD altında olmasına rağmen izlemlerinde 7 mg/dl altına düşmesi nedeniyle parsiyel IgA eksikliğinden İzole IgA eksikliği grubuna geçiş yaptığı görüldü. Hastaların demografik özellikleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Olguların tanımlayıcı nitelikleri

	n	%
İzole IgA eksikliği	122	81,8
Parsiyel IgA eksikliği	27	18,1
İzole IgA eksikliği + IgG alt gup eksikliği	17	20,2 (17/84)
Erkek	82	55
Kız	67	45
Ailede akraba evliliği		
Var	17	11,4
Yok	132	88,5
Ailede immün yetersizlik öyküsü		
Var	4	2,7
Yok	145	97,3
Başvuru yaşı ortalama ± SD	6,82 ±3,79 yıl	En düşük 7 ay
	Ortanca 6 yıl	En yüksek 17 yıl
Semptomların başlama yaşı ortalama ± SD	3,74 ± 3,4 yıl	En düşük yenidoğan
	Ortanca 3 yıl	En yüksek 16 yıl

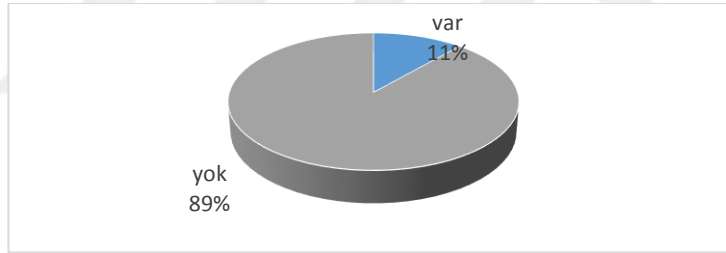
Hastaların %55'inin erkek (n=82) ve %45'inin kız (n=67) olduğu görüldü.

Şekil 3. Cinsiyet dağılımı



Hastaların anne babaları arasında %11,4 oranında (n= 17) akrabalık ilişkisi var iken, %88,5 oranında (n= 132) akrabalık ilişkisi yoktu.

Şekil 4. Akrabalık ilişkisi dağılımı

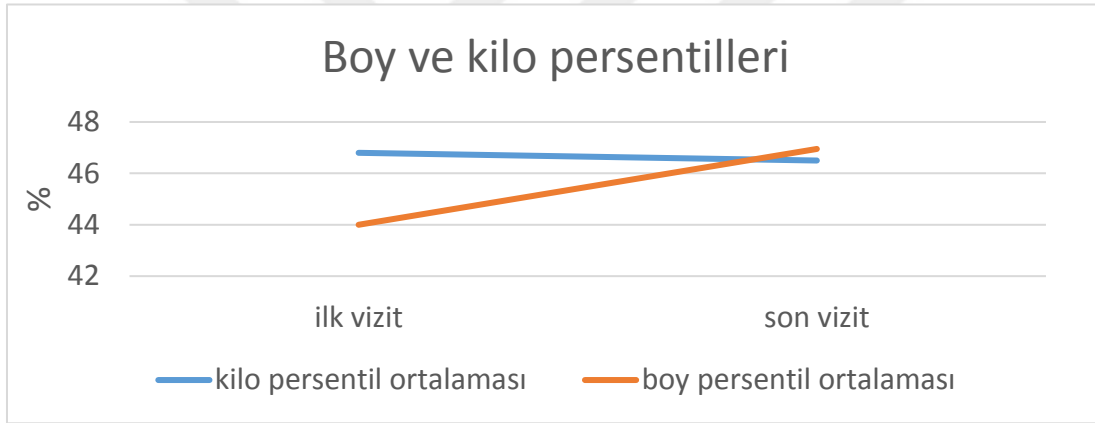


Başvuru sırasında bakılan kilo ve boy ölçümlerine ulaşılan 129 hastanın boy veya kilo değerlerinden en az birinin 2 SDS altında olması büyüme gelişme geriliği olarak değerlendirildi. Kilo SDS ortalaması  $-0,09 \pm 1,39$ , boy SDS ortalaması  $-0,29 \pm 1,37$  idi. Hastaların 75 tanesinin izlem sonundaki boy ve kilo verilerine ulaşıldı. İzlem sonundaki kilo SDS ortalaması  $-0,19 \pm 1,22$  ve boy SDS ortalaması  $-0,12 \pm 1,26$  olarak saptandı. Bu hastalar arasında hem başvuru hem son izlemdeki boy kilo verisi olanlar karşılaştırıldığında, izole ve parsiyel IgA eksikliği gruplarında ilk ve son değerler arasında anlamlı fark saptanmadı. İzole ve parsiyel IgA eksikliği grupları karşılaştırıldığında büyüme gelişme geriliği açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,410$ ). İlk başvuruda 18 hastada (%13,9, 18/129) büyüme gelişme geriliği saptanırken izlem sonunda 9 hastada (%12, 9/75) büyüme gelişme geriliği saptandı.

Tablo 13. Olguların boy ve kilo değerlendirmeleri

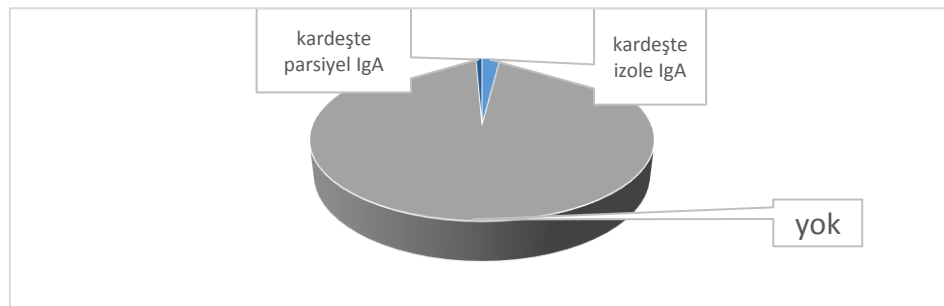
	Kilo SDS	BOY SDS	Gelişme geriliği	
			n	%
İlk başvuru n= 129	-0,09 ±1,39	-0,29 ±1,37	18	%13,9
İzlem sonunda n= 75	-0,19 ± 1,22	-0,12 ±1,26	9	%12

Şekil 5. İzlem sürecinde boy ve kilo persentil ortalaması



Hastaların % 2,7'sinde (n=4) ailesinde primer immün yetersizlik saptandı. Bu ailelerden birinde izole IgA eksikliği tanısı almış ikiz kardeşler bulunurken, diğer ailede bir kardeş izole IgA bir kardeş ise parsiyel IgA eksikliği tanısı aldı.

Şekil 6. Ailede primer immün yetersizlik dağılımı



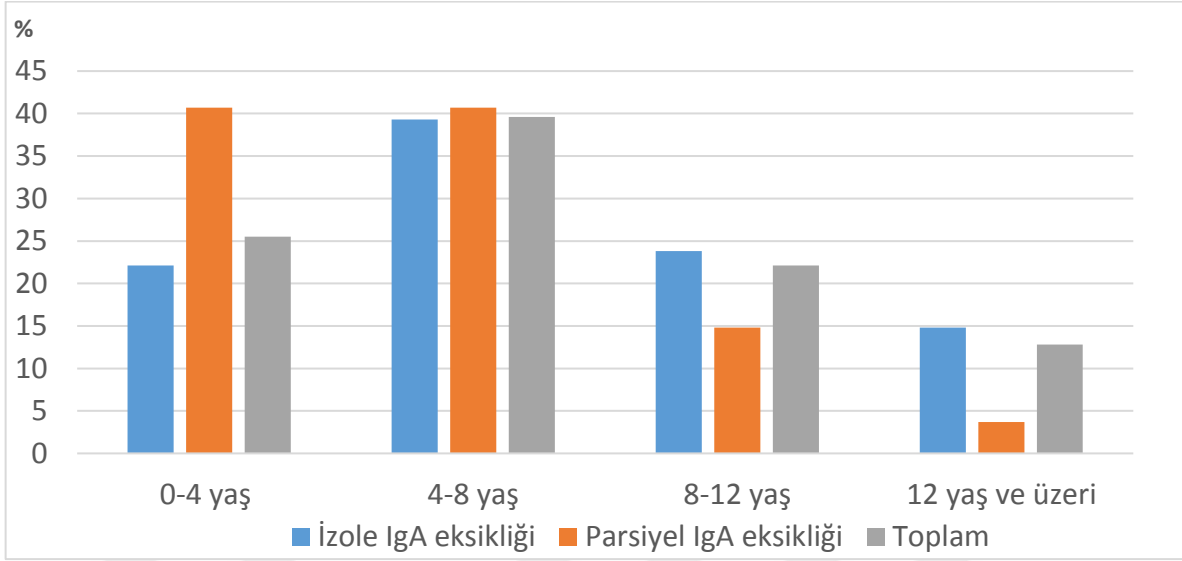
İmmünglobulin A eksikliği tanısı alan hastaların başvuru yaş ortalaması  $6,82 \pm 3,79$  yıl idi. İzole IgA eksikliği tanısı alan 122 hastanın başvuru yaşı ortalaması  $7,26 \pm 3,8$  idi. Parsiyel IgA eksikliği tanısı alan hastaların başvuru yaşı ortalaması  $4,85 \pm 3,08$  yıl idi. Hasta grubuna göre başvuru yaşı ortalamaları anlamlı olarak farklıydı. Parsiyel IgA eksikliği grubunun yaş ortalaması, izole IgA eksikliği grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,001$ )

Tablo 14. İmmünglobulin A eksikliği olan hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı

Başvuru yaşı	İzole IgA eksikliği		Parsiyel IgA eksikliği		Toplam	
	n=122	%	n=27	%	n=149	%
0-4 yaş	27	22,1	11	40,7	38	25,5
4-8 yaş	48	39,3	11	40,7	59	39,6
8-12 yaş	29	23,8	4	14,8	33	22,1
12 yaş ve üzeri	18	14,8	1	3,7	19	12,8
p=0,115					Pearson ki-kare testi	
Ortalama	7,26 $\pm$ 3,8 yıl		4,85 $\pm$ 3,08 yıl		6,82 $\pm$ 3,79 yıl	
En düşük	7 ay		14 ay		7 ay	
En yüksek	17 yıl		13 yıl		17 yıl	
p=0,001*					Mann-Whitney u testi	

Polikliniğimizde immünglobulin A eksikliği tanısı alan hastaların %25,5'i (n=38) 0-4 yaş arasında, %39,6'sı (n=59) 4-8 yaşları arasında, %22,1'i (n=33) 8-12 yaşları arasında ve %12,8'i (n=19) 12 yaş ve üzerindedir. İzole IgA eksikliği tanısı alan hastalar kendi arasında değerlendirildiğinde %22,1'i (n=27) 0-4 yaş arasında, %39,3'ü (n=48) 4-8 yaşları arasında, %23,8'i (n=29) 8-12 yaşları arasında ve %14,8'i (n=18) 12 yaş ve üzerinde başvurmuştu. Parsiyel IgA eksikliği tanısı alan hastaların yaş aralıkları ise %40,7'si (n=11) 0-4 yaş, %40,7'si (n=11) 4-8 yaş, %14,8 (n=4) 8-12 yaş ve %3,7'si (n=1) 12 yaş ve üzerinde idi. Hasta grubuna göre başvuru yaş grupları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,115$ ).

Şekil 7. IgA eksikliği olan hastaların başvuru yaşlarının dağılımı



İmmünglobulin A eksikliği olan hastaların başvuru yakınmaları Tablo 15’de gösterilmiştir. Hastaların %56,3’ü (n=84) sık enfeksiyon geçirme, %20,8’i (n=31) öksürük, %7,3’ü (n=11) hışıltı, %3,3’ü (n= 5) döküntü-kaşıntı, %2,6’sı (n=4) pnömoni, %2’si (n=3) otit, %1,3’ü (n=2) ishal, %1,3’ü(n=2) atopi, %0,6’sı (n=1) büyüme gelişme geriliği, %0,6’sı (n=1) hematüri, %0,6’sı (n=1) herpatik keratit şikayeti ile başvurmuştu. Hastaların % 1,3’ünün (n=2) yakınması yoktu. Otoimmün hastalıklar araştırılırken %5,8 (n=9) hasta Çocuk Alerji İmmünoloji Polikliniği’ne yönlendirilerek tanı almıştı.

Tablo 15. Hastaların başvuru yakınmaları

Başvuru yakınması	n= 149	%	
Sık enfeksiyon geçirme	84	56,3	
Öksürük	31	20,8	
Hışıltı	11	7,3	
Döküntü-kaşıntı	5	3,3	
İshal	2	1,3	
Atopi	2	1,3	
Yakınmasız	2	1,3	
Büyüme gelişme geriliği	1	0,6	
Otoimmün hastalıklar araştırılırken	9	6	
Diğer	Hematüri	1	0,6
	Gözde keratit	1	0,6

IgA eksikliği olan hastalarda semptomların başlama yaşı %58,4 (n=87) 0-4 yaş, %25,5 (n=38) 4-8 yaş, %12,1 (n=18) 8-12 yaş, %4 (n=6) 12 yaş ve üzeri idi. Semptomların başlama yaşı ortalaması  $3,74 \pm 3,4$  yaş, ortanca 3 yaş idi. Yakınmaları başlayan hastaların ortalama  $3 \pm 2,8$  yıl içinde poliklinik başvurusu yaptığı görülmüş, ancak yenidoğandan itibaren yakınmaları olan hastalar da dikkati çekmiştir.

Tablo 16. Semptomların başlama yaşlarına göre dağılımı

Semptomların başlama yaşı	n	%
0-4 yaş	87	58,4
4-8 yaş	38	25,5
8-12 yaş	18	12,1
12 yaş ve üzeri	6	4,0
Ortalama yaş	$3,74 \pm 3,4$ yaş	ortanca 3 yaş
En düşük	Yenidoğan	
En yüksek	16 yaş	
Semptomların başlangıcı ile başvuru arasında geçen süre ortalama $\pm$ SD	$3 \pm 2,8$ yıl	

Başvuru sırasında ve izlemlerinde sık enfeksiyon geçiren hastalar incelendiğinde bu hastaların %37,6'sının (n=56) sık ateşlendiği, %90,6'sının (n=135) sık ÜSYE, %30,2'sinin (n=45) sık ASYE, %16,1'inin (n=24) sık otit, %28,9'unun (n=43) sık sinüzit, %16,1'inin (n= 24) sık İYE, %12,8'inin (n=19) sık gastroenterit geçirdiği ve %7,4'ünde (n=11) sık hastane yatışı saptanmıştır. Bronşektazi %2 (n=3) hastada gelişmiştir.

İzole IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği grubu geçirilen enfeksiyonlar açısından karşılaştırıldığında, sadece sık sinüzit geçirme oranı izole IgA eksikliği grubunda anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,024$ ), diğerlerinde fark yoktu (Tablo 17).

İzlemlerinde 10 hastanın (%6,7) profilatik antibiyotik kullandığı belirlendi.

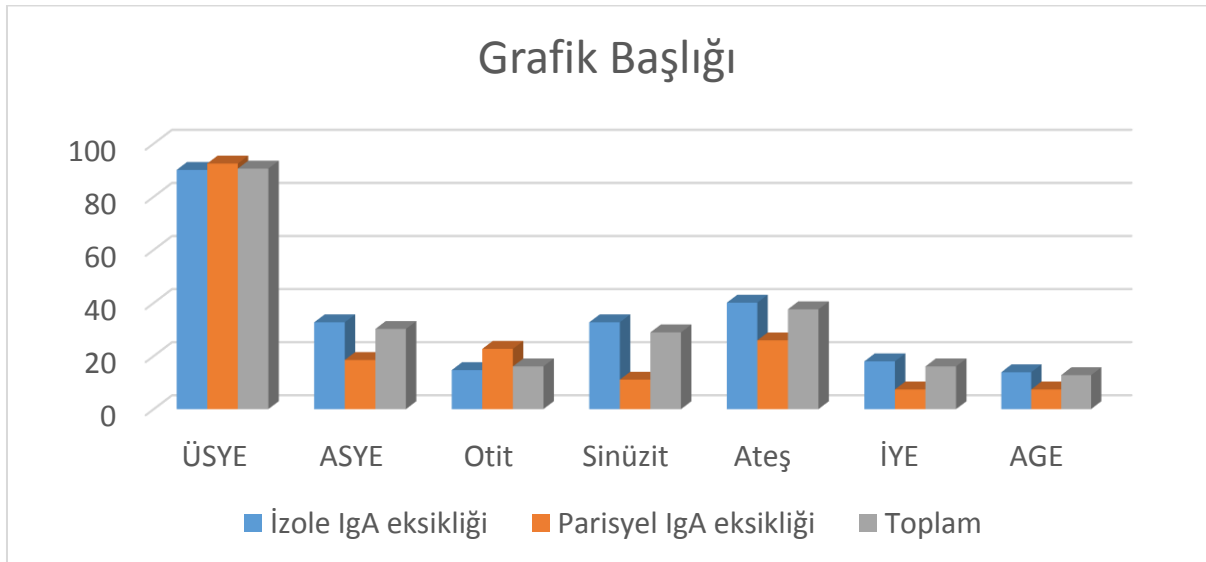
Tablo 17. Hastaların başvuru öncesi ve izlemlerinde geçirdikleri enfeksiyonların dağılımı

	İzole IgA		Parsiyel IgA		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Sık ÜSYYE	110	90,1	25	92,5	135	90,6	0,696
Sık ASYYE	40	32,7	5	18,5	45	30,2	0,144
Sık otit	18	14,7	6	22,2	24	16,1	0,339
Sık sinüzit	40	32,7	3	11,1	43	28,9	0,024*
Sık ateş	49	40,1	7	25,9	56	37,6	0,167
İYE	22	18	2	7,4	24	16,1	0,174
İshal	17	13,9	2	7,4	19	12,8	0,358
Hastane yatışı	10	8,1	1	3,7	11	7,4	0,419
Bronşektazi gelişimi	3	2,4	0	0	3	2	

Pierson ki-kare testi

\*p<0,05

Şekil 8. Geçirilen enfeksiyonların dağılımı

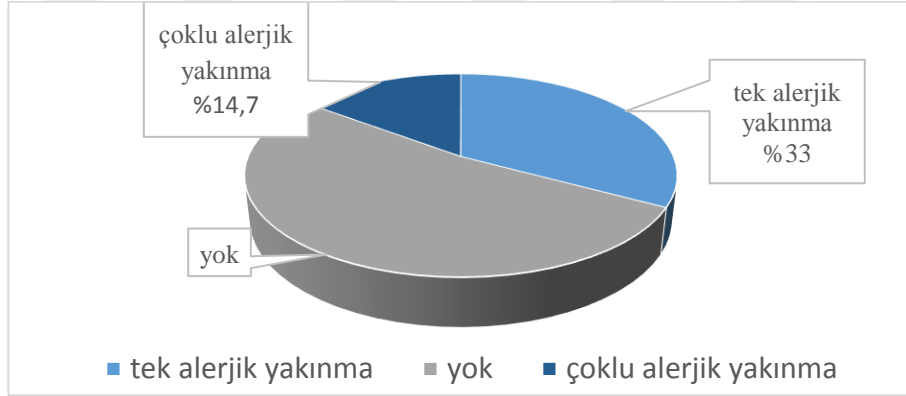




## Alerjik Hastalıklar

İmmunglobulin A eksikliği saptanan tüm hastalar arasında tanı sırasında ya da izlemlerinde alerjik bulguları olanlar %47,7 (n=71) saptandı. Tüm hastaların arasında tekli alerjik hastalık bulgusu olanlar %33 (n=49/149), çoklu alerjik bulgusu olanlar %14,7 (n=22/149) oranında saptandı. Çoklu alerjik bulgusu olanlar tüm alerjik bulgusu olanların %31'ini (22/71) oluşturuyordu. Alerjik hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde tüm hastalar içinde 25 hastada (%16,8) alerjik rinit, 52 hastada (%34,8) astım, 16 hastada (%10,7) alerjik deri hastalıkları, 6 hastada (%4) besin alerjisi vardı. İzole ve parsiyel IgA eksikliği grupları arasında alerjik hastalık görülme sıklığı farklı değildi (p=0,363).

Şekil 9. Alerjik yakınmaları olan hastaların dağılımı



Tablo 18. Alerjik hastalıkların dağılımı

	n	%
Alerjik rinit	25	16,8
Astım	52	34,8
Alerjik deri hastalıkları	16	10,7
Besin alerjisi	6	4

Alerjik hastalığı olan hastaların %69'unun (n=49/71) en az bir ilaç kullandıkları saptandı. Hastaların %63,3'ü (n=45/71) birden fazla ilaç kullanmaktaydı. Bu hastaların %53,5'i (n=38/71) montelukast, %31'i (n=22/71) inhaler steroid, %33,8'i (n=24/71) bronkodilatör, %18,3'ü (n=13/71) antihistaminik, %19,7'i (n=14/71) nazal steroid kullanmaktaydı. Bir hasta (%1,4, 1/71) immünoterapi almaktaydı.

Tablo 19. Alerjik hastaların ilaç kullanım dağılımı

	n= 71	%
Toplam ilaç kullanan hasta	49	69
Çoklu ilaç kullanımı	45	63,3
Montelukast	38	53,5
İnhaler steroid	22	31
Bronkodilatör	24	33,8
Antihistaminik	13	18,3
Nazal steroid	14	19,7
İmmünoterapi	1	1,4

Alerjik yakınmaları olan ve olmayan hastaların IgE düzeyleri karşılaştırıldığında, alerjisi olan hastalarda IgE düzeyi anlamlı olarak yüksekti (p=0,001).

Tablo 20. Alerjik hastalar ve IgE ilişkisi

	IgE yüksek (100 IU/ml ve üstünde)		IgE normal (100 IU/ml altında)	
	n	%	n	%
Alerji öyküsü var	29	43,3	38	56,7
Alerji öyküsü yok	11	16,4	56	%83,6

Pearson ki-kare testi

**p=0,001**

IgA eksikliği olan olgulara eşlik eden hastalıklar ayrıntılı olarak Tablo 21.'de verilmiştir.

### Otoimmün hastalıklar

Otoimmün hastalıklar tüm hastaların %14,1'ine (n=21) eşlik etmekteydi. Üç hastada birden fazla otoimmün hastalık birlikteliği vardı. Hastaların %6'sında (n=9) otoimmün tiroidit, %1,3'ünde (n=2) JİA, %1,3'ünde (n=2) Çölyak Hastalığı, %1,3'ünde (n=2) Tip 1 DM, %1,3'ünde (n=2) İBH, %1,3'ünde (n=2) SLE, %0,6'sında (n=1) vaskülit, %0,6'sında (n=1) vitiligo, %0,6'sında (n=1) psöriazis, %0,6'sında (n=1) myasteni, %0,6'sında (n=1) mikst bağ doku hastalığı eşlik etmekteydi. İzole ve parsiyel IgA eksikliği olan hastalar arasında otoimmün hastalık açısından fark bulunmadı (p=0,465).

Tablo 21. IgA eksikliği olan hastalarda eşlik eden otoimmün ve diğer hastalıklar

OTOİMMÜN HASTALIKLAR		DİĞER HASTALIKLAR	
Hipotiroidi	9	FMF	4
JİA	2	Entezit	1
Çölyak Hastalığı	2	Nefrotik sendrom	1
Tip 1 DM	2	Epilepsi	2
İnflamatuvar barsak hastalığı	2	Alerjik egzema ve alopesi	1
SLE	2	Homosistunuri	1
Vaskülit	1	GÖRH	3
Vitiligo	1	Migren	1
Myasteni	1	Kistik fibrozis	1
Psöriazis	1	VUR	1
Mikst bağ doku hastalığı	1	Genetik sendromlar	2
		Tüberküloz	1
		Herpetik keratit	1
		Karaciğer kist hidatik	1
		Non-Hodgkin lenfoma	1

-Bir hastada hipotiroidi ve psöriazis  
-Bir hastada Tip 1 DM ve Hashimoto tiroidi  
-Bir hastada hipotiroidi ve FMF  
-Bir hastada hipotiroidi ve Nefrotik sendrom  
-Bir hastada JİA+ SLE+mikst bağ doku hastalığı birlikteliği

## Diğer hastalıklar

IgA eksikliği olan hastalarda görülen diğer hastalıklar Tablo 21'da verilmiştir.

## İmmünglobulinler ve IgG alt grup eksikliği

Tablo 22. İzole ve Parsiyel IgA eksikliklerinin IgG, IgM ve IgG alt gruplarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

		İzole IgA eksikliği	Parsiyel Ig A eksikliği	Toplam	p
<b>IgG (mg/dl)</b>	Ortalama ± SD	1460,5 ± 467,5	1275,3 ± 679	1426,9 ± 514	0,017*
	Ortanca	1420	1080	1370	
<b>IgM (mg/dl)</b>	Ortalama ± SD	138,5 ± 101,3	124,2 ± 52,6	135,9 ± 94,4	0,771
	Ortanca	116	110	114	
<b>IgG1 (mg/dl)</b> n=84	Ortalama ± SD	1078,1 ± 327,3	1075,6 ± 507,4	1077,7 ± 357,2	0,296
	Ortanca	1035	834	1030	
<b>IgG2 (mg/dl)</b> n=84	Ortalama ± SD	314,6 ± 163	349,6 ± 315,7	320 ± 192,3	0,377
	Ortanca	307	227	293	
<b>IgG3 (mg/dl)</b> n=84	Ortalama ± SD	51,2 ± 28,1	51,9 ± 29,02	51,32 ± 28,1	0,98
	Ortanca	45,4	45,6	45,5	
<b>IgG4 (mg/dl)</b> n=83	Ortalama ± SD	61,5 ± 81,2	91,3 ± 106	65,8 ± 85,3	0,352
	Ortanca	31	35,2	32,9	

IGG4 sayısal değer <8,28 mg/dl ve daha düşük tüm değerler 8,28 mg/dl olarak girildi

Mann-Whitney U testi

\*p<0,05

İzole IgA eksikliği grubunun IgG ortalaması, parsiyel IgA eksikliği grubunun IgG ortalamasından anlamlı olarak yüksekti (p=0,017). Hasta gruplarının IgM değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,771). Hasta grupları arasında IgG alt grupları için anlamlı fark saptanmadı.

İmmunglobulin A eksikliğine eşlik eden IgG alt grup eksikliği 17 hastada (%20,2, n:17/84) saptanmadı. Kesin tanı için, 7 yaşın üzerindeki çocuklarda IgG alt gruplarının yaşa göre 2 SD altında olması gerekmektedir. IgG alt grup tayini yapılmış hasta sayısı 84'tü. Toplam 21 hastada IgG alt grup seviyelerinin yaşa göre düşük olduğu görülmüş, fakat 5 hastanın tetkik sırasında 7 yaşından küçük olması nedeniyle tanı için anlamlı kabul edilmedi. Bu hastaların hepsi izole IgA eksikliğidir. Bu grupta 8 hasta (%9,5, n:8/84) IgG4 eksikliği, 4 hasta (%4,7, 4/84) IgG3 eksikliği, 2 hasta (%2,3, 2/84) IgG2 ve IgG4 eksikliği, 1 hasta (%1,2, 1/84) IgG1 eksikliği, 1 hasta (%1,2, 1/84) IgG3 ve IgG4 eksikliği, 1 hasta (%1,2, 1/84) IgG1 ve IgG4 eksikliği tanısı almıştır. İzole IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliği saptanan 17 hastanın klinik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. İzole IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliği olan hastaların özellikleri

	<b>IgG alt grup eksikliği</b>	<b>NİTELİKLERİ</b>		<b>IgG alt grup eksikliği</b>	<b>NİTELİKLERİ</b>
H1	G4 eksikliği	İBH	H10	G4 eksikliği	ÜSYE
H2	G3 eksikliği	TBC, ASYE, astım	H11	G3 eksikliği	ÜSYE
H3	G1 ve G4 eksikliği	FMF, ÜSYE	H12	G4 eksikliği	Alerjik egzema, alopesi, ÜSYE
H4	G2 ve G4 eksikliği	ÜSYE, ASYE, hışıltı	H13	G4 eksikliği	Vitiligo, ÜSYE
H5	G4 eksikliği	ÜSYE	H14	G3 eksikliği	ÜSYE
H6	G4 eksikliği	ÜSYE, Gastroözafageal reflü	H15	G3 ve G4 eksikliği	Hipogamaglobunemi hikayesi, ÜSYE
H7	G4 eksikliği	ÜSYE, astım	H16	G2 ve G4 eksikliği	ÜSYE, hışıltı
H8	G4 eksikliği	ÜSYE, Hipotiroidi, astım, alerjik rinit	H17	G1 eksikliği	ÜSYE, İBH, astım
H9	G3 eksikliği	ÜSYE			

Hasta gruplar arasında lenfosit alt grupları için anlamlı fark saptanmadı. 12 hastanın (%8) CD4/CD8 oranının tersine döndüğü görüldü. Lenfosit alt grupları yüzdeleri referans değerlere göre normal aralıkta bulundu.

Tablo 24. Lenfosit alt grupları yüzdeleri ortalama ve standart sapma, ortanca değerleri

		<b>İzole IgA eksikliği</b>	<b>Parsiyel IgA eksikliği</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
CD 45 % n= 59	Ortalama ± SD	96 ± 3,8	92,4 ± 14,8	95,5 ± 6,3	0,56
	Ortanca	97,4	98,1	97,5	
CD 3% n= 65	Ortalama ± SD	69 ± 6,7	68,5 ± 10	68,9 ± 7,4	0,75
	Ortanca	70	68,9	69,6	
CD 4% n= 65	Ortalama ± SD	40,6 ± 10,2	43,6 ± 10,7	41,2 ± 10,3	0,58
	Ortanca	40	40	40	
CD 8% n= 65	Ortalama ± SD	30,2 ± 7,8	24,1 ± 9	29,4 ± 8,2	0,31
	Ortanca	30,7	26,6	28,8	
CD19 % n=63	Ortalama ± SD	15,4 ± 5,5	23,1 ± 20,1	16,9 ± 10,2	0,15
	Ortanca	15,1	19	15,9	
CD20% n= 42	Ortalama ± SD	17,02 ± 6,7	20,3 ± 8,9	17,6 ± 7,1	0,44
	Ortanca	18	17,1	17,9	
CD 16-56 % n= 62	Ortalama ± SD	10,7 ± 4,2	12 ± 9,2	10,9 ± 5,3	0,69
	Ortanca	9,9	9,5	9,9	

Mann Whitney U testi

Tablo 25. B lenfosit alt grupları yüzdeleri ortalama ve standart sapma, ortanca değerleri

		<b>İzole IgA eksikliği n = 17</b>	<b>Parsiyel IgA eksikliği n = 5</b>	<b>Toplam n = 22</b>	<b>p</b>
CD19+ (B hücreleri)	Ortalama ± SDS	13,37 ± 3,78	15,21 ± 4,17	13,79 ± 3,85	0,401
	Ortanca	13,77	14,90	14,41	
CD19+CD27+ (B bellek hücre)	Ortalama ± SDS	21,07 ± 10,81	24,79 ± 11,53	21,92 ± 10,81	0,359
	Ortanca	16,2	29,36	18	
CD27-IGD+ (naif B hücre)	Ortalama ± SDS	73,1 ± 12,52	67,6 ± 12,92	71,85 ± 12,52	0,283
	Ortanca	71,04	65,83	70,09	
CD27+IGD+ Sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre (non switched B memory)	Ortalama ± SDS	9,95 ± 6,39	9,18 ± 3,57	9,77 ± 5,8	0,940
	Ortanca	8,51	10,12	8,54	
CD27+IGD- Sınıf dönüştürmüş bellek B hücre (switched B memory)	Ortalama ± SDS	11,22 ± 6,75	14,91 ± 7,42	12,06 ± 6,9	0,359
	Ortanca	9,52	15,41	10,06	
CD38yüksekCD24 yüksek Geçiş zonu B hücreleri (transitional B)	Ortalama ± SDS	2,52 ± 1,82	2,56 ± 1,28	2,53 ± 1,69	0,649
	Ortanca	2	2,30	2,1	

Mann Whitney U testi

B lenfosit alt grupları için 22 hastada bakılan ortalama değerler için hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 26. B lenfosit alt grupları yüzdeleri ortalama ve standart sapma, ortanca değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

		4-8 yaş (4 yaş dahil) n= 6	8-12 yaş ( 8 yaş dahil) n =8	12 yaş ve üzeri (12 yaş dahil ) n =8	p
CD19+ B hücreleri	Ortalama ± SD	16,24 ± 5,0	13,69 ± 2,34	12,06 ± 3,54	0,171
	Ortanca	18,21	14,97	11,03	
	En düşük-en yüksek	9,26 – 21,41	8,63 – 15,27	6,42 – 17,22	
CD19+CD27+ B bellek hücre	Ortalama ± SD	19,53 ± 6,79	19,93 ± 11,10	25,68 ± 13,0	0,713
	Ortanca	17,75	16,28	24,91	
	En düşük-en yüksek	12,09 – 29,36	6,81- 34,05	11,19 – 46,94	
CD27-IGD+ naif B	Ortalama ± SD	74,54 ± 8,59	73,36 ± 13,30	68,32 ± 14,73	0,788
	Ortanca	73,91	69,88	70,11	
	En düşük-en yüksek	65,83 – 84,95	57,85 – 92,24	46,28 – 84,69	
CD27+IGD+ Sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre (non switched B memory)	Ortalama ± SD	8,31 ± 4,31	8,39 ± 6,37	12,25 ± 6,0	0,535
	Ortanca	8,70	7,42	10,80	
	En düşük-en yüksek	0,87 – 13,95	0,12 – 21,87	5,58 – 20,85	
CD27+IGD- Sınıf dönüştürmüş bellek B hücre (switched B memory)	Ortalama ± SD	11,75 ± 4,48	10,72 ± 6,89	13,63 ± 8,73	0,750
	Ortanca	13,50	8,86	10,66	
	En düşük-en yüksek	4,74 – 15,66	3,30 – 21,33	4,74 – 26,57	
CD38yüksekCD24 yüksek Geçiş zonu B hücreleri (transitional B)	Ortalama ± SD	2,71 ± 2,58	3,37 ± 1,01	1,56 ± 0,93	0,012*
	Ortanca	1,65	3,50	1,35	
	En düşük-en yüksek	1,30 – 7,90	2,0 – 5,10	0,60 – 3,40	

Kruskal-Wallis testi

\* p <0,05

Yaş gruplarına göre CD değerleri ortalamalarından sadece CD38yüksekCD24 yüksek (geçiş zonu B hücreleri) ortalaması anlamlı olarak farklı bulundu (p=0,012). 12 yaş ve üstü grupta diğerine göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,010).



B hücre alt grupları analizinde 4 hastada (%18, 4/22) referans değerler ile karşılaştırıldığında B hücre farklılaşması defekti gösteren anomaliler saptandı. 2 hastada toplam bellek B sayısı azalırken naif B hücrelerinin arttığı gözlenirken; bunlardan birinde sınıf dönüştürmüş, birinde sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısı azalmıştı. Bir hastada naif B hücrelerini arttırdığı ve bir hastada sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısının azaldığı görüldü. Bu hastaların nitelikleri Tablo 27’de verilmiştir.

Tablo 27. B hücre alt grup anomalisi olan hastaların nitelikleri

HASTA	ALT GRUP ÖZELLİKLERİ	NİTELİKLERİ
1	Bellek B hücre azalmış Naif B hücreleri artmış Sınıf dönüştürmüş bellek B azalmış	Parsiyel IgA eksikliği, ablasında izole IgA eksikliği Alerjik rinit ve astım IgM ve IgE artmış CD4/CD8 oranı tersine dönmüş
2	Bellek B hücre azalmış Naif B hücreleri artmış Sınıf dönüştürmemiş bellek B azalmış	İzole IgA eksikliği Geçici hipogamaglobunemi nedeniyle IVIG tedavisi alma hikayesi IgG3 ve IgG4 eksikliği CD4/CD8 oranı tersine dönmüş İshal atakları, sürekli ÜSYE ve otit
3	Sınıf dönüştürmemiş bellek B azalmış	İzole IgA eksikliği Sık ÜSYE, sık otit
4	Naif B hücreleri artmış	İzole IgA eksikliği Sık ÜSYE, astım

Tablo 28. Olguların kültür sonuçları

Boğaz veya balgam kültürü sonuçları n:30		n
Boğaz kültüründe	Normal flora bakterileri	11
	<i>H.influenzae tip b</i>	7
	B hemolitik streptokok	5
	MMSA	3
	<i>S. pneumonia</i>	1
	Pseudomonas	1
	Candida	1
Gaitada mikroskopisi	Blastosistler	1
	E.vermicularis	2

Hastaların enfeksiyonları (30/122) sırasında alınan 11 boğaz veya balgam kültüründe normal flora bakterileri üremiştir. Kültürlerde *H.influenzae tip b* (n=7), *B hemolitik streptokok* (n= 5), metisilin duyarlı *S.aureus* (n=3, *S. pneumonia* (n=1), *P.aeruginosa* (n=1), candida spp (n=1) gibi mikroorganizmalar üremiştir. Akut Gastroenterit (AGE) sırasında gaita mikroskopisi değerlendirilen 3 hastanın 2'sinde enterobius vermicularis ve 1 hastada blastosistler görülmüştür.

Hastalarımız için ortalama izlem süresi  $4,99 \pm 4,3$  yıl olarak hesaplandı. Bazı hastalarımız 4 yaşına kadar izlemde kalmışken 22 yaşına kadar izlediğimiz olgularımız olmuştur.

Tablo 29. Olguların izlem süresi

Ortalama izlem süresi	$4,99 \pm 4,3$ yıl	En düşük 4 yaş En yüksek 22 yaş
-----------------------	--------------------	------------------------------------

## TARTIŞMA

İzole IgA eksikliği, toplumda 1/300-700 oranında en sık görülen primer immün yetersizliktir (1,2,5,8,9). Büyük çoğunluğunun asemptomatik olarak seyretmesi nedeniyle birey IgA eksikliği tanısı almadan yaşamını basit hastalıklar ile sürdürebilir (2,4). IgA vücudumuzda en fazla bulunan immünglobulindir. sIgA, mukozal immün sistemin önemli bir yapı taşı olup enfeksiyonlara karşı savunmada ve tolerans gelişiminde rol oynar (2,19,28). Solunum ve gastrointestinal sistem yolu aracılığıyla vücudumuza giren antijenik uyarılar ile konak arasındaki yakın ilişkide sIgA anahtar immünglobulindir (5,8,23,22). IgA eksikliği olan hastalarda alerjik, otoimmün ve malign hastalıkların daha sık görülmesi ile son yıllarda araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Moleküler bozukluğun nerede olduğu henüz bilinmeyen IgA eksikliğinde klinik bulguları, ilerleyen zaman sürecinde eşlik eden hastalıkları ve immünolojik laboratuvar değerleri farklı açılardan irdelenerek patogeneze hastayı etkileyen ipuçları aranmaktadır (2). İmmünoloji bilim dalında yıllar içinde gelişen teknolojik yenilikler, bu hastaların tanı ve izleminde yeni tetkiklerin uygulanması gereğini ve yeni bakış açıları kapsamında hastaların izlemindeki farklılıklara neden olmuştur. Bizde kliniğimiz Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı'nda 18 yaşın altında IgA eksikliği tanısı alan ve 25 yaşına kadar izlenmekte olan 149 hastanın klinik ve laboratuvar niteliklerine dikkat çekmek ve kliniğimiz deneyimini yansıtmak üzere ayrıntılı olarak irdledik.

İmmün sistemin yenidoğandan itibaren 16 yaşına kadar gelişimini sürdürdüğü bilinmektedir. Anneden bebeğe plasenta aracılığı ile geçmeyen IgA, yenidoğanda sıfır düzeyinde iken, çevreden gelen antijenik uyarılar ile büyüme sürecinde yavaş yavaş yükselmeye başlar ve 4 yaşında normal düzeye ulaşır. Gelişim evreleri her hastada farklı gerçekleşebilmektedir (2). Bazı çocuklarda IgA üretimi belirlenemeyen nedenler sonucu yapılamamakta veya baskılanmakta bunun sonucunda çok düşük düzeylerde kalmaktadır. ESID kriterlerine göre, 'İzole IgA eksikliği' veya 'Selektif IgA eksikliği' ve 'Parsiyel IgA eksikliği' olarak tanımlanan hastaların, IgA düzeyleri bazen izole iken parsiyel IgA eksikliğine veya parsiyel iken izole IgA eksikliğine dönüşebilmektedir (47).

Kliniğimizde 27 parsiyel IgA eksikliği tanısı alan hastanın 9'unun (%33,3) ilk başvurusunda 4 yaşından büyük olması ve IgA <7 mg/dl olmasına rağmen izleminde IgA >7 mg/dl üstüne çıktığı fakat yaşa göre 2 SD altında seyrettiği görüldü. Tersine, 4 IgA eksikliği hastasının serum IgA düzeyi ilk başvuruda 7 mg/dl üstünde, ve yaşa göre 2 SD altında iken izlemlerinde 7 mg/dl altına düşerek izole IgA eksikliğine dönüştüğü [%3,2 (4/122)] görüldü. Parsiyel IgA eksikliği tanısıyla izlenmekte olan 2 hastanın serum IgA düzeyi yaşa göre normal düzeye yükseldi, bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu gözlemler, bize izole IgA eksikliklerinin parsiyel IgA eksikliğine dönebilse de normal düzeye çıkamayacağını, oysa parsiyel IgA eksikliklerin, izole IgA eksikliğine dönüş olasılığının bulunduğunu, çok küçük bir kısmının ise serum normal düzeylerine çıkabileceğini göstermiştir (46-48).

Çalışmamızda hastaların %55'inin erkek olduğu görülmüştür. Uluslararası kaynaklarda ve Türkiye'de yayınlanan araştırmalarda da erkek hastaların daha fazla olduğu görüyoruz (4,18).

Büyüme gelişmeleri ilk başvuru sırasında ve sonraki izlemlerinde değerlendirilen hastalardan ilk başvuruda 18 hastada (%13,9, 18/129) büyüme gelişme geriliği saptanırken izlem sonunda 9 hastada (%12, 9/75) büyüme gelişme geriliği saptanmıştır. Büyüme gelişme geriliği açısından parsiyel ve izole IgA eksikliği için anlamlı fark saptanmazken (p=0,410) hastaların boy ve kilo SD ortalamalarında da bir düşüş olmadığı görülmüştür. Büyüme gelişme açısından hastaların etkilenmediği izlenmiştir.

Ailede akraba evliliği oranı %11,4 saptanmıştır. Hastaların %2,7'sinde (n=4) hastanın ailesinde primer immün yetersizlik saptanmıştır. Bu ailelerden birinde İzole IgA eksikliği tanısı almış ikiz kardeşler bulunurken, diğer ailede bir kardeş İzole IgA bir kardeş ise parsiyel IgA eksikliği tanısı almıştır. Karaca ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye'de YDIY ve IgA eksikliği olan hastaların birinci derece yakınları taranmış, %33,6 oranında ailesel olgu saptanmış, %19,1'inde yaşa göre immünglobulinleri düşük bulunmuştur, ailesel olguların daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (18). Bizim olgularımızın da kardeş olması ve her ikisinin de IgA eksikliği tanısı alması, özellikle ailede sık enfeksiyon geçiren bireylerin immün yetersizlikler açısından taranması gerektiğini düşündürmektedir.

Hastalarımızın başvuru yaş ortalaması  $6,82 \pm 3,79$  yıl idi, 7 aylıktan 17 yaşa kadar başvuru yaşı aralığı genişlemekteydi. Bu hastalarımızın en sık 4-8 yaş arasında (%39,6) başvurarak tanı aldığı, %25,5'inin 0-4 yaş arasında, %22,1'inin 8-12 yaş arasında, %12,8'inin 12 yaşından sonra başvurduğu görüldü. 0-4 yaş aralığında başvuran hastalar ancak 4 yaşından sonraki izlemlerinde IgA değeri düşük seyretmekteyse IgA eksikliği tanısı aldı. Parsiyel ve izole IgA eksikliği olan hastaların tanı yaşları karşılaştırıldığında parsiyel IgA eksikliği olan hastaların başvuru yaşlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). İsveç'te yapılan kohort araştırmasında (BAMSE) yaş gruplarına göre incelendiğinde; erken yaşta tanı alan hastaların geç yaşta tanı alanlara göre daha yüksek oranda yükselme ihtimali olduğunu göstermiştir (48). IgA'nın yenidoğandan itibaren immün sistemin doğal gelişimi sürecinde yavaş artışı göz önüne alındığında IgA eksikliği tanısının 4 yaşından küçük çocuklarda yani erken konulması tanıda yanlışlıklara yol açmaktadır.

Bu çalışmada, hastaların yakınmalarının yenidoğan döneminden 17 yaşına kadar geniş bir yaş aralığında başlayabileceği görülmüştür. Hastaların çoğu (%58,4) 0-4 yaş arasında hekime başvurmuşlardır. Semptomların başlaması ile başvuru arasında geçen süre  $3 \pm 2,8$  yıl olarak hesaplanmıştır, bu fark 2002 yılında yapılan bir tezde (Y.Camcıoğlu tez 2002)  $1,67 \pm 1,93$  olarak bildirilmiştir. Başvuruları daha çok 4 yaşından sonra olan hastaların aslında çok daha önce yakınmaların başladığı görülmüştür. Sağlam çocukların da enfeksiyonlar ile karşılaşarak tanıştığı bir dönem olan çocukluk çağında enfeksiyonların sıklığı dikkate alınarak primer immün yetersizlikler düşünülmelidir. Ancak hem aileler hem de hekimler için bu farkındalığın yeteri kadar oluşmadığı görülmektedir.

Başvuru yakınmalarının çok büyük kısmını sık geçirilen enfeksiyonlar (%56,3) oluştururken, eşlik eden alerjik ve otoimmün hastalıklar da sık başvuru nedenleri arasında idi. Hastaların izlemlerinde de şikayetlerinin büyük çoğunluğunu geçirdikleri enfeksiyonlar oluşturuyordu. ÜSYE (%90,6), otit (%16,1) ve sinüzit (%28,9) yıl içerisinde sıklıkla tekrarlarlarken ASYE %30,2 oranında görülmekteydi. Enfeksiyon sırasında alınan boğaz kültürlerinin bir kısmında üreme olmazken, en sık üreyen mikroorganizmalar Haemophilus influenzae tip b ve B hemolitik streptokok olmuştur. Hastaların %7,4'ünde ciddi enfeksiyon, ASYE ya da astım atakları nedeniyle hastane yatış öyküsü vardı. ASYE sıklığı bu hastaların klinik ciddiyetini yansıtmaktadır; parsiyel IgA eksikliği olan hastalarda %18,5 oranında görülürken izole IgA eksikliği olan hastaların %32,7'sinde görülmektedir.

İzole IgA eksikliği olan hastaların hastane yatış oranları %8,1 iken izlemde 3 hastada bronşektazi gelişmiştir, bu da hastalığın ciddiyetini göstermektedir. Parsiyel IgA eksikliğinde komplikasyon gelişen hasta yoktur. Bu veriler ile 2002 yılında kliniğimizde yapılan çalışma ile uyumlu olarak izole IgA eksikliğinin ASYE, hastane yatışı ve bronşektazi gelişimi değerlendirilerek daha ciddi seyrettiği yorumu çıkarılabilir. Plebani ve ark. izole ve parsiyel IgA eksikliklerini gözledikleri çalışmada benzer bulgulara rastlamıştır (47). Domínguez ve ark. 330 IgA eksikliği olan çocukta yaptığı çalışmada, hastaların %11,8'inin tekrarlayan otit geçirdiğini ve bunların ikisinde sağırılık oluştuğunu, %17,5 hastanın tekrarlayan ÜSYE ve %6 hastanın tekrarlayan ASYE yakınması olduğunu ve bunun sonucunda 6 hastada bronşektazi geliştiğini, 2 hastanın lobektomiye gittiğini bildirmiştir (90).

Alerjik hastalıklar IgA eksikliğine çok sıklıkla eşlik etmekte, bu birliktelik görülen hastaların başvuru yakınmaları alerjik bulgularına bağlı olabilmektedir. Hastalarımızın %47,7'sinde (n=71) en az bir alerjik hastalık eşlik etmekteydi, çoklu alerjik bulgusu olanlar alerjisi olan hastalar içinde %14,7 (n=22/149) oranında saptandı. Çoklu alerjik bulgusu olanlar tüm alerjik bulgusu olanların %31'ini (22/71) oluşturuyordu. Tüm hastalar içinde 25 hastada (%16,8) alerjik rinit, 52 hastada (%24,8) astım, 16 hastada (%10,7) alerjik deri hastalıkları, 6 hastada (%4) besin alerjisi vardı. Daha önce 2002 yılında kliniğimizde yapılan çalışmada alerjik bulguların %33 hastada eşlik ettiği görülmüş, en sık astım eşlik ettiği görülmüştü. Aytekin ve ark. IgA eksikliği olan hastalarda enfeksiyonları takiben en sık ikinci bulgunun alerjik bulgular olduğu ortaya koymuş ve hastaların %43'ünde görülmüştür. Alerjik rinit %22,9, astım %21,2 ve atopik dermatit sıklığı %13,6 olarak saptamış, bu oranlar ile Türk çocuklarındaki alerji sıklığına göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (4). Genel ve ark. 2009 da antikor eksikliği olan hastalarda alerji sıklığını %6 olarak yüksek oranda saptamıştır (91). Altun ve ark. 2016 yılında immünglobulin izotip eksiklikleri ile alerji birlikteliğini %67 olarak bildirmiştir (92). Gualdi ve ark. eşlik eden cilt bulgularını yayınlamış; atopik dermatit sıklığının genel popülasyonda %25 olarak bildirilirken IgA eksikliklerinde %59 gibi çok yüksek bir oranda saptandığını, alopesi ve vitiligo için fark olmadığını göstermiştir (93). Alerjik hastalık tanısı alan hastaların %69'unun (n=49) en az bir ilaç kullanımı olduğu görüldü. Alerjik hastaların %63,3'i (n=45) birden fazla ilaç kullanımı vardı, tüm ilaç kullanan hastaların %91,8'i gibi çok yüksek oranda birden fazla ilaç kullanmaktaydı. Bir hastamız immünoterapi almaktaydı.

IgG alt grup eksikliği, bir veya birden fazla serum IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, veya IgG4) yaşa göre normal değerlerinin 2SD altında olması, toplam IgG ve diğer immünglobulin izotip düzeylerinin normal düzeylerde olması olarak tanımlanır. IgA eksikliği ile IgG alt grup eksikliği birlikte görülebilir (10,51). Sağlıklı bireylerde IgG alt grup eksikliği %2 ila 20 arasında olabildiği gibi örneğin IgG2 eksikliği geçici de olabilir (98). Çocukluk çağında serum IgG3 ve IgG1 düzeyleri daha çabuk yükselir iken, IgG2 ve IgG4 düzeyleri gecikerek puberteye kadar yavaş yavaş artar. IgA eksikliği ile IgG alt grup eksikliği birlikte görülebilir, klinik belirtilerin daha ağır seyretmesine neden olabilmektedir (10,46,94). Olguların 84'ünde IgG alt grupları yaşa göre referans aralıkları ile değerlendirildi, tanı için 7 yaşın üzerinde olup IgG alt grubu yaşa göre normal değerlerin 2 SD altında olması kabul edildi. 8 hasta (%9,5, n:8/84) IgG4 eksikliği, 4 hasta (%4,7, n:4/84) IgG3 eksikliği, 2 hasta (%2,3, n:2/84) IgG2 ve IgG4 eksikliği, 1 hasta (%1,2, n:1/84) IgG1 eksikliği, 1 hasta (%1,2, n:1/84) IgG3 ve IgG4 eksikliği, 1 hasta (%1,2, n:1/84) IgG1 ve IgG4 eksikliği tanısı almıştır. Bu hastalar incelendiğinde sık enfeksiyon geçirme şikayetlerinin olduğu, otoimmün hastalıkların eşlik ettiği, alerjik yakınmalarının bulunduğu görülmüştür. Karaca ve ark. 2009 yılında IgG alt grup eksikliği olan hastalarda en sık IgG3 eksikliğini görmüş, en sık tekrarlayan ÜSYE'nin eşlik ettiğini ve bunu tekrarlayan pnömoni, AGE, İYE'nin takip ettiğini, %30-40 kadarının da 6 yaşından sonra düzeldiğini bildirmişlerdir (95). Yapılan araştırmalarda IgG alt grup düzeylerinin çoğu hastada 6 yaşın üzerinde yaşa uygun düzeylere yükselmesi üzerine, çocuklarda immün sistemin doğal gelişimi nedeniyle IgG alt grup eksikliği kesin tanısı 6 yaşın üzerindeki çocuklarda konulmaktadır, altı yaşın altındaki değerler izlenmelidir (Tablo 23).

Otoimmünite IgA eksikliği olan hastalarda son yıllarda en çok araştırılan ve tartışılan konulardan biridir. Otoimmünite çalışmamızda %14,1 oranında saptandı, bu oran Dünya ve Türkiye literatürlerinde çalışma yapılan ülke, çalışmanın yapıldığı merkez ve hasta sayılarına göre çok değişik oranlarda bildirilmektedir. Aytekin ve ark. yaptığı çalışmada otoimmün hastalık saptanan hastalar %17 oranında belirtilirken (4), Abolhassani ve ark. bu oranı %29,8 olarak bulmuştur (31). Fahl ve ark. yaptığı çalışmada IgA eksikliği olan hastalar ve birinci derece akrabaları arasında otoimmünite ve otoantikor pozitifliği oranı %53 saptanmıştır (56). Gulez ve ark. IgA eksikliği olan hastalarda otoantikor taraması yapmış, hastalarda otoantikor pozitifliğini yüksek bulmuş fakat bunun klinikte otoimmün hastalıklara yansımaları öngöremeyeceğini bildirmiştir (58). Aytekin ve ark. otoantikor taşıdıkları hastalarında %31 oranında pozitif saptamalarına rağmen bunların sadece bir bölümünün otoimmün hastalık taşıdıklarını görmüşlerdir (4).

2002 yılındaki verilerimizde otoimmünite oranı %7,3 gibi günümüz verilerinden oldukça düşük saptanmıştır. Bu da bu hastalarımızdan bazılarının zaman içerisinde otoimmünite geliştirmesine, bazılarının ise bize otoimmün hastalık tanısı aldıktan sonra IgA eksikliği saptanması üzerine başvurması nedeni ile açıklanabilir. Nedeni ne olursa olsun, hem tüm toplumdaki otoimmün hastalıkların sıklığının artışı, hem bu hastalıkların farkındalığındaki ciddi artış hem de IgA eksikliğine eşlik eden otoimmünite gerçeğinin göz önünde bulundurulması ile bu hastalık birlikteliği daha sık görülmektedir. Otoimmün hastalıkların çok sık eşlik ettiği IgA eksikliği olan hastaların otoimmün hastalıklar açısından hayat boyu bir risk taşıdıkları ve erken tanı için bu hastaların bu yönden izlenmeleri gerekmektedir.

Ludvigson ve ark. İsveç'te yaptıkları ulusal araştırmada 2100 IgA eksikliği hastası taranmış, 4 yaşından yetişkin döneme kadar olan hastalarda Çölyak hastalığı, Tip 1 DM, JİA, SLE, İBH, hipotiroidi oranlarının topluma göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (59). Wang ve ark. yaptığı çalışmada ise otoimmün hastalıklar içinde IgA eksikliği taramış ve Graves hastalığı, SLE, Tip 1 DM ve Çölyak Hastalığı tanısı olan hastalarda IgA eksikliği belirgin yüksek saptanırken, myasteni için çok hafif bir yükseklik saptanmıştır (3). Çalışmamızda otoimmün hastalık olarak en sık hipotiroidi %6 eşlik etmekteydi, JİA %1,3, Çölyak Hastalığı %1,3, İBH %1,3, SLE %1,3, vaskülit %0,6, vitiligo %0,6, psöriazis %0,6, myasteni %0,6, mikst bağ doku hastalığı %0,6 oranında saptanmıştır. Hastalarımıza otoimmün hastalıklar dışında da birçok hastalığın eşlik ettiğini gözlemledik (Tablo 21).

Laboratuvar tetkikleri immün yetersizlikli hastaların tanı aşamasından başlayarak klinik durumlarının izlemi ve prognostik özelliklerini belirlemek için "Çocuk İmmünoloji" pratiğinde çok önemli yer tutar. İmmün yetersizlik tanısı alan hastalarda birinci basamak testlerden başlanarak hastalık profiline bağlı olarak ileri tetkiklerle ilerlenmesi, sürekli yenilenen teknolojik gelişmelerle daha ayrıntılı tetkiklerin yapılabilmesine bağlı mümkün olabilmektedir. İmmün yetersizlik araştırdığımız hastalarda yapılan tetkikler ile (tam kan sayımı, immünglobulin düzeyleri, IgG alt grup düzeyleri, B lenfositleri ve alt grupları, T hücre ve alt grupları, NK hücreleri, MHC II, CD45RA/RO incelemeleri, izohemaglutinin titrasyonu, polisakkarid ve polipeptid aşı yanıtları) tanıda, klinik izlemlerinde, tedavi yaklaşımlarında ve prognoz öngörüsünde yardımcı olması amaçlanmaktadır.



Hastalarımızın tam kan sayımı değerlerinde nötropeni, lenfopeni veya trombositopeni saptanmamış, %8,1(n=12) hastada anemi görülmüştür. Anemi olan hastalarda otoimmün hemolitik anemi açısından bilgi verilmemiştir. Hastalarımızda immünglobulin değerleri tanı anında ve izlemde değerlendirilmiş, bu hastalarda IgG düzeyleri yaşa göre değerlendirilmiş normal aralıkta saptanmıştır. IgM düzeyinin ilk başvuruda 15 hastada (%10) yaşa göre normal sınırların üzerinde olduğu görülmüştür, bu hastaların ikisinde otoimmünite vardı. IgM değerlerindeki bu yüksekliğin sIgA'nın azalmasını kompanse etmek için gerçekleştiği düşünülmüştür (1).

IgE değerleri için 100 IU/L sınır değer olarak alınmış ve bunun üstündeki değerleri yükseklik olarak kabul ettiğimizde ise ilk başvurusunda 40 hastada (%29,9) IgE yüksekliği görülmüştür. Yüksek IgE düzeyi alerjik hastalıklar ve parazitik hastalıkların göstergesidir. Parazitik enfestasyonu olmayan hastalarımızda, başvurusu sırasındaki yüksek IgE düzeyi ile alerjik hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,001).

Lenfosit alt grupları; B lenfosit sayısı ve yüzdesi, T lenfosit sayısı ve yüzdesi, CD4 ve CD8 hücreleri sayısı ve yüzdesi, NK hücreleri sayısı ve yüzdesini değerlendirdiğimiz bir yöntemdir. Primer immün yetersizlik düşündüğümüz hastaların tanı ve izlem sürecinde immün sistemi tümüyle değerlendirmek, bir seride düşüklük olduğu zaman diğer serilerin normal çalışıp çalışmadığını incelemek gelişebilecek başka immün yetersizlikler açısından yol gösterici olmaktadır. Lenfosit alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde hastalarımızda B hücrelerinin ve NK hücrelerinin oransal olarak normal sınırlarda olduğu, T hücrelerinin oransal olarak normal sınırlarda olmasına rağmen bazı hastalarda CD4/ CD8 oranının tersine döndüğü gözlenmiştir. Hastalarımızın 12'sinde (%8) CD 4 sayıca CD8'den düşük bulunmuştur. Litzman ve ark. 2007 de yaptığı çalışmada (97), Nechvatalova ve ark. 2012 de yaptığı çalışmada CD4+ T lenfosit sayı ve oranlarının azaldığı, CD8+ T lenfositlerin ise sayıca ve oransal olarak artmış olduğu bildirilmiştir (79).

İzole IgA eksikliğinde T ve B hücrelerin sayıca normal olduğu fakat T regülatuar hücrelerin sayıca azalması ve B lenfositlerin terminal değişim evrelerindeki defektler sonucu son basamaklarda dönüşümün bozulduğu bilinmektedir (12,31). B lenfositlerin alt grup değerlendirilmesi ile bu dönüşüm basamaklarında sorun yaşamış olan, özellikle sınıf dönüştürmüş bellek B hücrelerinde düşüklük saptanan hastaların daha ağır seyirli olabileceği, otoimmünite gelişimi ve immün yetersizlik (özellikle YDİY) gelişebileceği ve B lenfosit alt grup analizinin klinik prognozda önemli bir biomarker olduğu 2011 yılında Aghamohammadi ve ark. tarafından ortaya konmuştur (9).

Bukowska-Straková ve ark. 2009 yılında YDİY ve IgA eksikliği olan hastalarda CD27+IgD- sınıf dönüştürmüş bellek B hücrelerinin düşüklüğünün ortak olarak görüldüğünü göstermiştir (40). Sonrasında yapılan çalışmalar ile 2012 yılında Nechvatalova ve ark. yine sınıf dönüştürmüş bellek B hücreleri ve IgM- plazmablastların azaldığını, CD21 düşük CD38 düşük B hücrelerin arttığını göstermiş ve bu anomalilerin YDİY olan hastalar ile benzerlik gösterdiğini belirtmiştir (79). Warnatz ve ark. 2002 yılında yayınladıkları çalışmada YDİY olan hastaların %77'sinin CD27+IgD- sınıf dönüştürmüş bellek B hücrelerinin toplam lenfosit içerisinde %0,4'ten düşük olduğu gösterilmiştir (55). Çeliksoy ve ark. 2016 yılında antikör eksikliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada YDİY ve IgA eksikliği olan hastalarda naif B hücrelerinin arttığını, YDİY 'de hem sınıf dönüştürmüş hem dönüştürmemiş bellek hücrelerinin, IgA eksikliğinde toplam bellek hücrelerinin ve sınıf dönüştürmemiş bellek hücrelerinin azaldığını göstermiştir (96). Bu çalışmalar ile YDİY de daha sık görülmekle birlikte, IgA eksikliklerinde CD27+IgD- sınıf dönüştürmüş bellek B hücrelerinin sayıca azaldığı ve bunun ortak genetik bir predispozisyona bağlı olabileceği, bu durumun klinik prognozda ve YDİY gelişimi öngörüsünde yol gösterici olduğu belirtilmiştir (9,79)

Çalışmamızda B hücre alt grupları analizinde 4 (%18, 4/22) hastada referans değerler ile karşılaştırıldığında B hücre farklılaşması defekti gösteren anomaliler saptanmıştır. 2 hastada toplam bellek B sayısı azalırken naif B hücrelerinin arttığı gözlenirken bunlardan birinde sınıf dönüştürmüş, birinde sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısı azalmıştır. Bir hastada naif B hücrelerini arttırdığı ve bir hasta sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısının azaldığı görüldü. Bu hastalıkların nitelikleri Tablo 27'de açıklanmıştır.

Sınıf dönüştürmüş bellek B hücre sayısı azalan hastamızın, 6 yaşında öksürük şikayeti ile olan başvurusunda IgA<6 mg/dl saptanması nedeniyle İzole IgA eksikliği tanısı almasına rağmen daha sonra IgA değerinin bir miktar yükselmesi ile parsiyel IgA eksikliği tanısı ile izlendiği, hastanın kardeşinin de İzole IgA eksikliği tanısı aldığı görülmüştür. Lenfosit alt gruplarında CD4/CD8 oranının tersine döndüğü ve allerik yakınmaları olduğu saptanmıştır. Hastanın kardeşinde alerjik egzema ve alopesi tanısı olduğu, sık enfeksiyon geçirdiği, CD27+IgD- sınıf değiştirmiş hafıza B hücrelerinin toplam lenfositlerin %0,7'si (alt sınırdaki) olduğu görülmüştür. Bu hastaların kardeş olmaları ve CD27+IgD- sınıf değiştirmiş hafıza B hücrelerinin toplam lenfositlere oranının düşük saptanması nedeniyle yakın izlemine ve ilerleyen dönemlerde YDİY açısından değerlendirilmesine devam edilecektir.

Sınıf değiştirmemiş bellek B hücresi azalan diğer hastamızın da 8 aylıkken ciddi pnömoni ile hastane yatışı olduğu, geçici hipogamaglobunemi tanısıyla 1,5 yaşına kadar IVIG replasmanı aldığı, 4 yaşından sonra IgG ve IgM düzeyleri normal sınırlarda seyretmesine rağmen IgA düzeyi 0 mg/dl saptanması üzerine İzole IgA eksikliği tanısıyla izlendiği görüldü. Hastanın eşlik eden IgG3 ve IgG4 eksikliği vardı, sık ishal atakları geçirdiği, sürekli ÜSYE ve otit geçirdiği öğrenildi. CD4/CD8 oranı tersine dönen hastamızın immünolojik açıdan çok yakından izlenmesi gerekecektir. Bu hastalarımızın naif B hücreleri artmışken bellek B hücreleri azalmıştır. Bu hastalarımızın ciddi klinik prezentasyonları B hücre farklılaşmasındaki defektler ile paralel olarak gözlenmiştir.

Sonuç olarak, toplumda en sık rastlanan antikor eksikliği olan IgA eksikliği karşımıza sıklıkla enfeksiyonlar, eşlik eden alerjik ve otoimmün hastalıklar ile çıkmaktadır. Kliniğimizde IgA eksikliği tanısı en sık olarak 4-8 yaş arasında konulmuştur, 4 yaş altında tanı konulmaması gerekmektedir. Hastalarımızın %20'sinde IgG alt grup eksikliği belirlenmiştir, her hastanın bu yönde incelenmesi gerekmektedir. Son yıllarda hastaların prognozu açısından B lenfosit alt grupları incelemesi önem kazanmaktadır. Klinik izlemde hastalıklara bağlı komplikasyon gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır. IgA eksikliğinin YDİY ile yakın ilişkisi, ortak immunopatogenez özellikleri, ortak genetik özellikleri bilinmektedir. İmmünolojik olarak ayrıntılı incelediğimiz hastalarımızdan üçünün YDİY'e dönüştüğü göz önüne alındığında, bu olasılık akılda tutulmalıdır. Bir başka önemli nokta da kan ürünleri verilmesi durumunda gelişebilecek anafilaksi riskine karşı hastaların ve ailelerinin uyarılmasıdır. Sık enfeksiyon geçiren hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi ön plana çıkmaktadır, IVIG tedavisinden anafilaksi riski nedeniyle kaçınılması gerekmektedir.

Bir hastaya IgA eksikliği tanısı konulduğunda immünolojik ve klinik olarak yakından izlenmelidir. İmmünolojideki yeni gelişmelerin ışığında IgA eksikliğinin moleküler mekanizması, immunopatogenezi ve genetik temeli aydınlatılmaya çalışılacaktır.

## SONUÇLAR ve ÇIKARIMLAR

- 1- Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunu %55 erkek hastalar oluşturmaktaydı.
- 2- Akraba evliliği oranı %11,4 oranında belirlendi.
- 3- Büyüme gelişme geriliği ilk başvuru ve son kontrol için değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı.
- 4- Hastaların %2,7'sinde (n=4) ailesinde primer immün yetersizlik saptandı. Bu ailelerden birinde izole IgA eksikliği tanısı almış ikiz kardeşler bulunurken, diğer ailede bir kardeş izole IgA bir kardeş ise parsiyel IgA eksikliği tanısı almıştı.
- 5- İmmünglobulin A eksikliği tanısı alan hastaların başvuru yaş ortalaması  $6,76 \pm 3,76$  yıl idi. Parsiyel IgA eksikliği grubunun başvuru yaşı ortalaması, izole IgA eksikliği grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,001$ ).
- 6- Tüm hastaların çoğunluğu %39,6 oranında 4-8 yaşları arasında başvurarak tanı almıştı. İzole ve parsiyel IgA eksikliği hasta gruplarına göre başvuru yaş grupları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 7- İzole IgA eksikliği tanısı konulan hastaların %6 (9/149)'sının izlemlerinde parsiyel IgA eksikliğine dönüştüğü belirlendi.
- 8- Parsiyel IgA eksikliği tanısı konulan hastaların %2,6'sının (4/149) izlemlerinde İzole IgA eksikliğine dönüştüğü belirlendi.
- 9- 5 (5/156) hasta izleminde başka bir immün yetersizlik gelişmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. 3 hasta YDİY tanısı almışken, diğer 2 hastanın moleküler düzeyde immünolojik tetkikleri devam etmekte idi.
- 10- Parsiyel IgA eksikliği düşünülen 2 hastanın (2/156) izlemlerinde normal seviyeye geldiği görüldü.
- 11- Hastaların çoğu polikliniğimize sık enfeksiyon geçirme yakınması (%56,3) ile başvurmuşlardı. İzlemlerinde şikayetleri ve geçirdikleri enfeksiyonlar içerisinde hastaların çok büyük bir kısmının (%90,6) tekrarlayan ÜSYE geçirdiği görüldü.
- 12- Birçok hastada hastane yatışı gerektirmeyen, hafif enfeksiyonlar görülürken birçok hastada da tekrarlayan ASYE (%30,2), hastane yatışı (%7,4), bronşektazi gelişimi (%2) görülmüş ve profilaktik antibiyotik kullanımı (%6,7) gerekti.

- 13- Semptomların ortalama başlama yaşı  $3,74 \pm 3,4$  yaş olmasına rağmen, semptomların yenidoğan döneminden 16 yaşına kadar çok geniş bir yaş aralığında başlayabildiği belirlendi.
- 14- Semptomların başlama yaşı ile tanı yaşı arasındaki gecikme süresi ortalama  $3 \pm 2,8$  yıl idi.
- 15- Alerjik hastalıklar ve buna bağlı gelişen öksürük ve hışıltılı solunum gibi yakınmalar enfeksiyonlardan sonra en sık başvuru şikayetini oluşturmaktaydı.
- 16- IgA eksikliği olan hastalarımızın %47,7'sinde alerjik hastalıklar saptandı. Alerjik rinit, astım, alerjik deri hastalıkları, besin alerjisi sıklıkla eşlik etmekteydi ve çoğu %69'u (n=49/71) alerji ilacı kullanmaktaydı. Birçok hastanın (%63,3 n=45/71) birden çok ilaç kullanımını olduğu görüldü.
- 17- IgE değerlerinin yüksek olması ile alerjik hastalıklar arasında anlamlı bir birliktelik (p=0,001) saptandı. Fakat her IgE yüksekliğine alerji, her alerjiye IgE yüksekliği eşlik etmemekteydi.
- 18- Çalışmamızda %14,1 hastada otoimmün kökenli hastalık birlikteliği vardı. 3 hastada birden fazla otoimmün hastalık görüldü.
- 19- Hastalarımızda otoimmün tiroidit (%6), Çölyak Hastalığı (%1,3), JİA/artrit (%1,3), SLE (%1,3), vaskulit (%0,6), İBH (%1,3), myasteni (%0,6), vitiligo (%0,6), mikst bağ doku hastalığı (%0,6) ve psöriazis (%0,6) görüldü.
- 20- Birden fazla otoimmün hastalıklar ve başka kronik hastalık birliktelikleri de görülmekte idi;
- Bir hastada hipotiroidi ve psöriazis
  - Bir hastada Tip 1 DM ve Hashimoto tiroidi
  - Bir hastada hipotiroidi ve FMF
  - Bir hastada hipotiroidi ve Nefrotik sendrom
  - Bir hastada JİA+ SLE+mikst bağ doku hastalığı birlikteliği gözlemlendi.
- 21- Non Hodgkin lenfoma (NHL) tanısı ile tedavi olmuş bir hastada izole IgA eksikliği tanısı konuldu.
- 22- İmmünglobulin değerleri incelendiğinde tüm hastaların IgG değerlerinin yaşa göre normal aralıkta olduğu görüldü. IgM düzeyinin ilk başvuruda 15 hastada (%10) yaşa göre normal sınırların üzerinde olduğu görüldü.

- 23- Nötropeni, lenfopeni ve trombositopeni saptanan olgu olmadı. 12 hastada (%8) anemi tespit edildi.
- 24- İzole IgA eksikliği olan hastalara IgG alt grup eksikliği olan 17 (%20,2, n:17/84) hasta saptandı. Sık geçirilen enfeksiyonların, otoimmünite ve alerjik hastalıkların IgG alt grup eksikliklerine de eşlik ettiği görüldü.
- 25- Hastaların lenfosit alt grupları yaşa göre normal aralıklar içindeydi. 12 hastada (%8) CD4/ CD8 oranının tersine döndüğü görüldü.
- 26- B hücre alt grupları analizinde 4 (%18, 4/22) hastada referans değerler ile karşılaştırıldığında B hücre farklılaşması defekti gösteren anomaliler saptanmıştı. 2 hastada toplam bellek B sayısı azalırken naif B hücrelerinin arttığı gözlenirken bunlardan birinde sınıf dönüştürmüş, birinde sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısı azalmıştı. Bir hastada naif B hücrelerini arttırdığı ve bir hasta sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısının azaldığı görüldü.
- 27- Hastaların enfeksiyonları (30/122) sırasında alınan 11 boğaz veya balgam kültüründe normal flora bakterileri üremiştir. Kültürlerde *H.influenzae tip b* (n=7), *B hemolitik streptokok* (n= 5), metisilin duyarlı *S.aureus* (n=3, *S. pneumonia* (n=1), *P.aeruginosa* (n=1), candida spp (n=1) gibi mikroorganizmalar üremiştir.
- 28- Hastalarımız için ortalama izlem süresi  $4,99 \pm 4,3$  yıl olarak hesaplandı. Bazı hastalarımız 4 yaşına kadar izlemde kalmışken 22 yaşına kadar izlediğimiz olgularımız oldu.

## KAYNAKLAR

1. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, Parvaneh N, Abolhassani H, Pourpak Z, Moin M. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009 Jan;29(1):130-6.
2. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):10-6.
3. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, Rantapää-Dahlqvist S, Elvin K, Truedsson L, Andersson BA, Dahle C, Ortvist E, Gregersen PK, Behrens TW, Hammarström L. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med*. 2011;17(11-12):1383-96.
4. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, İkinciogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol*. 2012 Oct;32(5):961-6.
5. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):163-77.
6. Rockey JH, Hanson LA, Heremans JF, Kunkel HG. Beta-2a aglobulinemia in two healthy men. *J Lab Clin Med* 1964;63:205–12.
7. Heremans JF. İmmunoglobulin A. In sela M,ed. *The Antijens*, Vol. II. London, Academic Press, 365-522.,1974.
8. Cunningham-Rundles C. Genetic aspects of immunoglobulin A deficiency. *Adv Hum Genet*.1990;19:235-66.
9. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Biglari M, Abolmaali S, Moazzami K, Tabatabaeiyan M, Asgarian-Omran H, Parvaneh N, Mirahmadian M, Rezaei N. Analysis of switched memory B cells in patients with IgA deficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(4):462-8.
10. Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr*. 2011 Jun;170(6):693-702
11. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162

12. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J İmmünol.* 2017 Jan;85(1):3-12.
13. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML, Franco JL, Gaspar HB. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):696-72.
14. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;136(5):1186-205.
15. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immünoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr.* 2011 Jul-Aug;53(4):364-8.
16. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, Koya M, Ohno Y, Uchino H, Yoshimura K, Ohkubo Y, Yamaguchi H. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang.* 1986;50(2):81-6.
17. al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *J Clin İmmünol.* 1998 Sep;18(5):368-71.
18. Karaca NE, Severcan EU, Bilgin BG, Azarsiz E, Akarcan S, Gunaydın NC, Gulez N, Genel F, Aksu G, Kutukculer N. Familial inheritance and screening of first-degree relatives in common variable immünodeficiency and immünoglobulin A deficiency patients. *Int J İmmünopathol Pharmacol.* 2018 Jan-Dec;32:2058738418779458.
19. Abbas AK, Lichtman A H. Hümorale immün yanıtlar: B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi Çeviri Editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. *Temel İmmünoloji: İmmün sistemin işlev ve bozuklukları.* İstanbul Tıp Kitabevi, 2007:123-142.
20. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *İmmünobiology: The İmmüne System in Health and Disease.* 5th edition. New York: Garland Science; 2001. The distribution and functions of immünoglobulin isotypes.
21. Woof, J. M. and Kerr, M. A. (2006), The function of immünoglobulin A in immunity. *J. Pathol.*, 208: 270-282.



22. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Kondo N. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. *Allergol Int.* 2009 Mar;58(1):111-7.
23. Nydegger UE, Fierz W, Risch L. Benefits and risks of IgA in immunoglobulin preparations. *Transfus Apher Sci.* 2012 Feb;46(1):97-102.
24. Rogers KA, Scinicariello F, Attanasio R. Identification and characterization of macaque CD89 (immunoglobulin A Fc receptor). *Immunology.* 2004 Oct;113(2):178-86.
25. Morbach H, Eichhorn EM, Liese JG, Girschick HJ. Reference values for B cell subpopulations from infancy to adulthood. *Clin Exp Immunol.* 2010 Nov;162(2):271-9.
26. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. Lenfosit gelişimi. Çeviri Editörleri: Deniz G, Erten G, Camcıoğlu Y. Lippincott görsel anlatımlı çalışma kitapları; İmmünoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.2014:113-122.
27. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. Lymphocyte activation. *Immunology.* 2.edition. Series Editor Harvey RA. Walter Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins.2013:123-140.
28. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:959-71.
29. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood.*2008 Sep 1;112(5):1570-80.
30. Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2004 May;136(2):284-90.
31. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, Arandi N, Torabi-Sagvand B, Khazaei HA, Mohammadi J, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):112-9.
32. Borte S, Pan-Hammarström Q, Liu C, Sack U, Borte M, Wagner U, Graf D, Hammarström L. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood.* 2009 Nov 5;114(19):4089-98.
33. Browning MJ. Specific polysaccharide antibody deficiency in chromosome 18p deletion syndrome and immunoglobulin A deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(3):263-6

34. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Dec;12(12):1321-1335.
35. Vorechovský I, Webster AD, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet*. 1999 Apr;64(4):1096-109.
36. Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;12(6):602-8.
37. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, Hammarstrom L. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(2):87-92.
38. Schroeder HW Jr, Zhu ZB, March RE, Campbell RD, Berney SM, Nedospasov SA, Turetskaya RL, Atkinson TP, Go RC, Cooper MD, Volanakis JE: Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3,-B8,-A1 haplotypes. *Mol Med* 1998;4:72–86.
39. Lucena JM, Burillo Sanz S, Núñez-Roldan A, Sánchez B. Incidence of the C104R TACI Mutation in Patients With Primary Antibody Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):378-9.
40. Bukowska-Straková K, Kowalczyk D, Baran J, Siedlar M, Kobylarz K, Zembala M. The B-cell compartment in the peripheral blood of children with different types of primary humoral immunodeficiency. *Pediatr Res*. 2009 Jul;66(1):28-3.
41. Yang C, Jie W, Yanlong Y, Xuefeng G, Aihua T, Yong G, Zheng L, Youjie Z, Haiying Z, Xue Q, Min Q, Linjian M, Xiaobo Y, Yanling H, Zengnan M. Genome-wide association study identifies TNFSF13 as a susceptibility gene for IgA in a South Chinese population in smokers. *Immunogenetics*. 2012 Oct;64(10):747-53.
42. Castigli E, Geha RS. TACI, Isotype Switching, CVID, and IgAD. *Immunol Res* 2007;38:102–11.
43. Kliegman, R., Stanton, B., St. Geme, J. W., Schor, N. F., & Behrman, R. E. (2016). *Nelson textbook of pediatrics* (Edition 20.). Philadelphia, PA: Elsevier.
44. Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, Garty BZ. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol*. 2010 Sep;30(5):761-5.
45. Abedi MR, Hammarström L, Ringdén O, Smith CI. Development of IgA deficiency after bone marrow transplantation. The influence of acute and chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1990 Sep;50(3):415-21.

46. Kutukculer N, Karaca NE, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Mar;18(2):167-73.
47. Plebani A, Ugazio AG, Monafò V, Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet*. 1986 Apr 12;1(8485):829-31.
48. Lim CK, Dahle C, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Melén E, Bergström A, Truedsson L, Hammarström L. Reversal of Immunoglobulin A Deficiency in Children. *J Clin Immunol*. 2015 Jan;35(1):87-91.
49. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, Ostblom E, Pan-Hammarström Q, Nilsson P, Hammarström L. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*. 2009 Oct;133(1):78-85.
50. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Risk of Infections Among 2100 Individuals with IgA Deficiency: a Nationwide Cohort Study. *J Clin Immunol*. 2016 Feb;36(2):134-40.
51. Barlan IB, Bakir M, Tükenmez F, Başaran MM. Long-term follow-up of patients with IgG subclass or IgA deficiencies. *Acta Paediatr*. 1995 Jul;84(7):828.
52. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck J, Roifman C, Seger R, Wedgwood J. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1161-78.
53. French MA, Denis KA, Dawkins R, Peter JB. Severity of infections in IgA deficiency: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum IgG2 and/or IgG4. *Clin Exp Immunol*. 1995 Apr;100(1):47-53.
54. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Jan;27(1):34-8.
55. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+) IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002 Mar 1;99(5):1544-51.
56. Fahl K, Silva CA, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M, Jacob CM. [Autoimmune diseases and autoantibodies in pediatric patients and their first-degree relatives with immunoglobulin A deficiency]. *Rev Bras Reumatol*. 2015 May-Jun;55(3):197-202.
57. Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarstrom L, Ludviksson BR. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2009 May;131(2):233-9

58. Gulez N, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. Increased percentages of autoantibodies in immunoglobulin A-deficient children do not correlate with clinical manifestations. *Autoimmunity*. 2009 Jan;42(1):74-9.
59. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol*. 2014 May;34(4):444-51.
60. Dahlbom I, Olsson M, Forooz NK, Sjöholm AG, Truedsson L, Hansson T. Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005 Feb;12(2):254-8.
61. Wang N, Truedsson L, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Mincheva-Nilsson L, Lindkvist A, Ludvigsson JF, Hammarström L, Dahle C. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. *PLoS One*. 2014 Apr 7;9(4):e93180.
62. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Nov;9(6):1295-300.
63. Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Nov-Dec;46(10):850-4.
64. Sinclair D, Saas M, Turk A, Goble M, Kerr D. Do we need to measure total serum IgA to exclude IgA deficiency in coeliac disease? *J Clin Pathol*. 2006 Jul;59(7):736-9.
65. Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni G. Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):242-4.
66. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *ClinChem*. 2008 Jul;54(7):1203-9.
67. Urm SH, Yun HD, Fenta YA, Yoo KH, Abraham RS, Hagan J, Juhn YJ. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2013 Aug;88(8):813-21.
68. Özcan C, Metin A, Erkoçoğlu M, Kocabaş CN. Allergic diseases in children with primary immunodeficiencies. *Turk J Pediatr*. 2014 Jan-Feb;56(1):41-7.
69. Azizi G, Bagheri Y, Tavakol M, Askarimoghaddam F, Poorrostami K, Rafiemanesh H, Yazdani R, Kiaee F, Habibi S, Abouhamzeh K, Mohammadi H, Qorbani M, Abolhassani H, Aghamohammadi A. The clinical and immunological features of patients with primary antibody deficiencies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018 Apr 12.

70. Özcan C, Metin A, Erkoçoğlu M, Kocabas CN. Bronchial hyperreactivity in children with antibody deficiencies. *Allergol İmmünopathol (Madr)*. 2015 Jan-Feb;43(1):57-61.
71. Magen E, Masalha A, Waitman DA, Kahan N, Viner I, Klassov L, Vardy D. Prevalence of dermatologic diseases among patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Jan 1;38(1):70-77.
72. de Vries, E., Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*, 2012. **167**(1): p.108-19.
73. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol* 2008;152(3):389-96.
74. Ochs HD, Petroni D. From clinical observations and molecular dissection to novel therapeutic strategies for primary immunodeficiency disorders. *Am J Med Genet A*. 2018 Apr;176(4):784-803.
75. Aldırmaz S, Yücel E, Kıyıkım A, Çokuğraş H, Akçakaya N, Camcıoğlu Y. Profile of the patients who present to immunology outpatient clinics because of frequent infections. *Turk Pediatri Ars*. 2014 Sep 1;49(3):210-6.
76. Kanok JM, Steinberg P, Cassidy JT, Petty RE, Bayne NK. Serum IgE levels in patients with selective IgA deficiency. *Ann Allergy* 1978;41:22-3.
77. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales JJ. [Common variable immunodeficiency and its association with memory B-cell defects]. *Rev Alerg Mex*. 2018 Apr-Jun;65(2):171-177.
78. Karaman S, Erdem SB, Gülez N, Genel F. The Significance of B-cell Subsets in Patients with Unclassified Hypogammaglobulinemia and Association with Intravenous Immunoglobulin Replacement Requirement. *Iran J Immunol*. 2018 Mar;15(1):1-13.
79. Nechvatalova J, Pikulova Z, Stikarovska D, Pesak S, Vlkova M, Litzman J.B-lymphocyte subpopulations in patients with selective IgA deficiency. *J Clin İmmünol*. 2012 Jun;32(3):441-8.
80. Anani W, Triulzi D, Yazer MH, Qu L. Relative IgA-deficient recipients have an increased risk of severe allergic transfusion reactions. *Vox Sang*. 2014 Nov;107(4):389-92.
81. Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, Hammarström L. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study. *J Clin İmmünol*. 2015 Feb;35(2):182-8.
82. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. IgA deficiency and mortality: a population-based cohort study. *J Clin İmmünol*. 2013 Nov;33(8):1317-24.

83. Cheraghi T, Aghamohammadi A, Mirminachi B, Keihanian T, Hedayat E, Abolhassani H, Sagvand BT, Rezaei N. Prediction of the evolution of common variable immunodeficiency: HLA typing for patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):198-200.
84. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr*. 2006 Feb;95(2):194-8
85. Neyzi O, Günoz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14
86. Gökçay G, Furman A, Neyzi O, Growth references for Turkish children aged 0 to 5 years. *Child: Care, Health and Development* (2008)
87. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006 Jan-Mar;48(1):19-24
88. İkinciogullari A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reislı I, Cin S, Babacan E. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2004 Apr-Jun;46(2):125-30
89. Duchamp M, Sterlin D, Diabate A, Uring-Lambert B, Guérin-El Khourouj V, Le Mauff B, Monnier D, Malcus C, Labalette M, Picard C. B-cell subpopulations in children: National reference values. *Immun Inflamm Dis*. 2014 Nov;2(3):131-40.
90. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. [Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol]. *An Pediatr (Barc)*. 2012 May;76(5):261-7.
91. Genel F, Can D, Yılmaz N, Asilsoy S, Gülle S, Altınöz S, Üstyol A, İnce Bağ Ö. Antikor eksikliği olan çocuklarda alerji sıklığı *Asthma Allergy İmmünol* 2009;7:174-179
92. Altun D, Akpınar M, Haskoloğlu ZŞ, Bal Köste S, Kavgacı A, Doğu EF, İkinciogullari KA. İmmünglobulin İzotip Eksikliği ile Alerjik Hastalıkların Birlikteliği *Asthma Allergy İmmünology / Astim Alerji İmmünoloji*. Dec2016, Vol. 14 Issue 3, p164-169. 6p. 2 Charts.
93. Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, Vitali M, Tampella G, Moratto D, Tanghetti P, Monari P, Calzavara-Pinton P, Plebani A. Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable İmmünodeficiency. *J Investig Allergol Clin İmmünol*. 2015;25(5):369-71.

94. Bonilla, F. A., I. L. Bernstein, D. A. Khan, Z. K. Ballas, J. Chinen, M. M. Frank, L. J. Kobrynski, A. I. Levinson, B. Mazer, R. P. Nelson, Jr., J. S. Orange, J. M. Routes, W. T. Shearer, and R. U. Sorensen. 2005. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 94:S1–S63
95. Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, Kutukculer N. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pac J Allergy İmmünol.* 2009 Mar;27(1):43-8
96. Celiksoy MH, Yildiran A. A comparison of B cell subsets in primary immune deficiencies that progress with antibody deficiency and age-matched healthy children. *Allergol İmmünopathol (Madr).* 2016 Jul-Aug;44(4):331-40.
97. Litzman J, Vlková M, Pikulová Z, Stikarovská D, Lokaj J. T and B lymphocyte subpopulations and activation/differentiation markers in patients with selective IgA deficiency. *Clin Exp İmmünol.* 2007 Feb;147(2):249-54.
98. Atkinson, A. R., and C. M. Roifman. 2007. Low serum immunoglobulin G2 levels in infancy can be transient. *Pediatrics* 120:e543–e547