



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROF. DR. R. KAAAN KAVAKLI

**SUBKUTAN İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ İLE İDEAL VE  
KORUYUCU DÜZEYLERDE SERUM IgG DÜZEYİ ve YAŞAM  
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLSEDEM SARI

Tez Danışmanı  
PROF. DR. NECİL KÜTÜKÇÜLER

İZMİR, 2018

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROF. DR. R. KAAAN KAVAKLI

**SUBKUTAN İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ İLE İDEAL VE  
KORUYUCU DÜZEYLERDE SERUM IgG DÜZEYİ ve YAŞAM  
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLSEDEM SARI

Tez Danışmanı  
PROF. DR. NECİL KÜTÜKÇÜLER

İZMİR, 2018



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, başta kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kaan KAVAKLI olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Kendisinden çok şey öğrendiğim, bilgisi ve deneyimi ile tezimin her aşamasında bana yardım eden, düzen, disiplin ve akılcılığı ile kendime örnek aldığım tez danışmanım ve çok sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Necil KÜTÜKÇÜLER'e

Tez çalışmamın her aşamasında katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen, bütün soru ve sorunlarımın nezaketle yanıt veren Sayın Doç. Dr. Neslihan EDEER KARACA'ya

Çalışmam süresinde bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Güzide AKSU'ya

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım sayın uzmanlarıma,

Zorlu eğitim sürecinde bu yolda beraber yürüdüğüm, beraber öğrendiğim, beraber büyüdüğüm asistan arkadaşlarıma,

Yorulsam da zorlansam da hergün hastaneye gülerek gelmeme sebep olan, İzmir'de geçirdiğim her anı mutlu kılan eşkıdemlerime,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, hemşirelerimize ve personellerimize,

Aynı gün asistanlığa başladığım ve o zamandan beri varlığıyla bana kuvvet veren, bunun bir tesadüf olmadığını hissettiren, en mutlu, en stresli, en üzgün zamanlarımda başucumda olan Sayın Mehmet Bilal ARACI'ya,

Varlıklarına şükrettiğim her zaman ve her konuda sonsuz destekçim olan, her zorlu yolu birlikte aştığımız canım annem Hatice SARI, babam Mustafa SARI, ablam Seher SARI, kardeşim Mehmet Ali SARI'ya

Ve bütün bu çabamın sebebi, iyi ki çocuk doktoru olmuşum dedirten bütün küçük dostlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İZMİR, Aralık 2018

## ÖZET

### SUBKUTAN İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ İLE İDEAL VE KORUYUCU DÜZEYLERDE SERUM IgG DÜZEYLERİ VE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş ve Amaç:** Primer ve sekonder immün yetmezlikli pek çok hastanın düzenli olarak intravenöz immünglobulin (IVIG) ya da subkutan immünglobulin (SCIG) tedavisine ihtiyacı vardır. Son yıllarda subkutan uygulaması, daha hızlı olması ve yan etki olasılığının düşük olması nedeniyle hekimler tarafından daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. SCIG uygulaması ile serum IgG seviyelerinin dalgalanması önlenilmekte ve kararlı düzeyin korunması daha kolay sağlanabilmektedir. Bunun sonucunda enfeksiyon sıklığında azalma ve kronik hastalıklarına bağlı sağlık kuruluşlarına başvuru sıklığında azalma görülmektedir. Bu çalışmada; düzenli IVIG tedavisi almakta olan immün yetmezlikli olgularda subkutan immünglobulin uygulamaya geçilmesinin; serum IgG çukur düzeyleri, enfeksiyon sıklığı, ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sıklığı ve süresi, okula/işe devamsızlık süresi üzerine etkisinin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışmada Ege Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda takip edilen immün yetmezlikli ve IVIG tedavisi aldıktan sonra SCIG uygulamasına geçilen 31 olgu retrospektif olarak incelendi. İlk uygulama sonrasında 7 hasta tedaviyi bıraktı, 24 hasta SCIG tedavisine devam etti. Olguların: yaş, tanı, mevcut komplikasyonları, enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sıklığı, serum IgG değeri ortalaması, okul ve iş devamsızlık süresinin değerlendirildiği olgu rapor formu kullanıldı. SCIG tedavi süresince bakılan serum immünglobulin değerleri, enfeksiyon ve okula/işe devamsızlık süreleri kaydedildi. Tedavi başlangıcı, 6. ve 12. Ayda Yaşam Kalitesi Ölçeği uygulanı. Olguların SCIG tedavi öncesi ve sonrasındaki serum IgG çukur düzey, enfeksiyon sıklığı, ağır enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış süre/sayısı, yaşam kaliteleri kıyaslandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 22 erkek, 2 kız alınmıştır. 22 olgu primer immün yetmezlik, 2 olgu ise sekonder immün yetmezlik tanısıyla izlenmekteydi. Tanı dağılımları protein kaybetti enteropati (n=2), CVID (n=11), Bruton hastalığı (n=2), kombine immün yetmezlik (n=12), LRBA eksikliği (n=2), APDS (n=1), Di-George sendromu (n=1), X'linked

lenfoproliferatif hastalık (n=1), TTC37 mutasyonu (n=1), Hiper IgE sendromu (n=2) idi. Yaş ortalaması  $15,9\pm 7,60$  yaş, IVIG başlama yaşı  $6,83\pm 4,44$ , SCIG başlama yaşı  $14,1\pm 7,07$  yaştı. SCIG tedavisine başlama endikasyonu en sık, uzun tranfüzyon süresi ve hastaneye ulaşım zorluğuydu. SCIG tedavisine alınan bütün olgularda hastalığa bağlı komplikasyon mevcuttu. Büyüme gelişme geriliği %45, bronşiektazi %50, kronik %12,5, splenomegali %16,7, hepatomegali %8,3, otoimmünite %8,3, lenfoproliferasyon %20,8, kronik ishal %25 oranında saptandı. Uygulama bölgesinde 20 hastada lokal kızarıklık ağrı şişlik gelişti, sistemik yan etki görülmedi. SCIG tedavisine başlamadan önce olguların son 1 yıllık ortalama IgG değeri  $640\pm 376,2$  mg/dl iken 1 yıllık tedavi sonrası bakılan ortalama IgG  $852\pm 381,2$  mg/dl saptandı. Olguların IVIG tedavisi alırken son 1 yılda geçirdiği enfeksiyon sıklığı  $4,95\pm 3,67$  ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı  $0,87\pm 1,96$ , hospitalizasyon sayısı  $0,62\pm 1,37$ , okula/işe devamsızlık süresi  $8\pm 22,7$  gün, SCIG tedavisi sonrasında 1 yılda geçirilen enfeksiyon sıklığı  $1,70\pm 1,73$ , ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı  $0,45\pm 0,97$ , hospitalizasyon sayısı  $0,70\pm 1,9$ , okula/işe devamsızlık süresi  $3,67\pm 11,5$  gün saptandı. Ağır bakteriyel enfeksiyon sayısı, hastaneye yatış süre/sayısı değişmezken enfeksiyon sıklığı, devamsızlık süresinde azalma görüldü. Hasta ve ailelerin yaşam kalite skorunda belirgin artış saptandı.

**SONUÇ:** SCIG tedavisi immün yetmezlikli olgularda kolay uygulanabilen, ideal ve koruyucu immunglobulin düzeyleri sağlayan bir tedavi yöntemi olup düzenli Ig replasman tedavisi gereksinimi olan olgularda daha yaygın olarak kullanılabilir. SCIG kullanımı hastalara ev ortamında tedavi olasılığı sunduğundan hastaların memnuniyetini ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Subkutan uygulama için geliştirilmiş düşük volümlü yüksek konsantrasyonlu immunglobulin preparatlarının ülkemizde kullanıma girmesi hastalara büyük yarar sağlayacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** subkutan immunglobulin, intravenöz immunglobulin, primer immün yetmezlik

## ABSTRACT

### SUBCUTANEOUS IMMUNOGLOBULIN TREATMENT WITH IDEAL AND PROTECTIVE LEVELS OF SERUM IgG LEVELS AND QUALITY OF LIFE ASSESSMENT

**INTRODUCTION AND PURPOSE:** Most patients with primary and secondary immunodeficiency need regular intravenous immunoglobulin or subcutaneous immunoglobulin (SCIG) treatment. In recent years, subcutaneous administration has become more preferred by physicians due to the fact that it is faster and has less side effects. By SCIG administration ; fluctuation of serum IgG levels can be prevented and stable level can be maintained more easily. As a result, a decrease in the frequency of infections and the frequency of referral to health institutions due to chronic diseases is observed. In this study; to switch to subcutaneous immunoglobulin administration in immunodeficiency patients receiving regular intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy; The aim of this study was to evaluate the effects of serum IgG trough levels, frequency of infection, frequency of severe bacterial infections, frequency and duration of hospitalization, duration of absence / absence of school, and quality of life.

**PATIENTS AND METHODS:** In this study, 31 patients with immunodeficiency and after IVIG treatment followed by SCIG were evaluated retrospectively in Ege University Department of Child Immunology After the first treatment, 7 patients discontinued treatment and 24 patients continued SCIG treatment. The cases, age, diagnosis, current complications, frequency of infection, frequency of hospitalization, mean IgG value, school and work absenteeism were evaluated. Serum immunoglobulin values, duration of infection and absence of school / work were recorded during the SCIG treatment. At the beginning of treatment, 6th and 12th months Quality of Life Scale was used. The serum IgG trough level, frequency of infection, severity of infection, duration / number of hospitalization, quality of life of patients before and after SCIG treatment were compared.

**RESULTS:** The study included 22 boys and 2 girls. Twenty-two cases were diagnosed with primary immunodeficiency and 2 cases with secondary immunodeficiency. The diagnostic distributions included protein-losing enteropathy (n = 2), CVID (n = 11), Bruton's disease (n = 2), combined immunodeficiency (n=12), LRBA deficiency (n = 2), APDS (n = 1), Di-George syndrome (n = 1), X'linked lymphoproliferative disease (n = 1),

TTC37 mutation (n = 1), Hyper IgE syndrome (n = 2). The mean age was  $15.9 \pm 7.60$  years, the age of onset of IVIG was  $6.83 \pm 4.44$ , and the age of onset of SCIG was  $14.1 \pm 7.07$  years. The most common indication for initiation of SCIG treatment was the long transfusion period and the difficulty of access to the hospital. All patients undergoing SCIG treatment had disease-related complications. Growth growth retardation was 45%, bronchiectasis 50%, chronic sinusitis 12.5%, splenomegaly 16.7%, hepatomegaly 8.3%, autoimmunity 8.3%, lymphoproliferation 20.8%, chronic diarrhea 25%. On the application zone 20 local redness, pain, swelling developed, there were no systemic side effects. The mean IgG value was  $640 \pm 376.2$  mg / dl in the last 1-year period before the SCIG treatment, on the other hand the mean IgG value was  $852 \pm 381.2$  mg / dl. after 1 year treatment. In the last 1 year during the IVIG treatment; the frequency of infection was  $4.95 \pm 3.67$ , the rate of severe bacterial infection was  $0.87 \pm 1.96$ , the number of hospitalization was  $0.62 \pm 1.37$ , and the duration of non-attendance was  $8 \pm 22.7$  days. in the first year after SCIG treatment; the frequency of infection was  $1.70 \pm 1.73$ , the rate of severe bacterial infection was  $0.45 \pm 0.97$ , the number of hospitalizations was  $0.70 \pm 1.9$ , and the duration of absenteeism was  $3.67 \pm 11.5$  days. The number of severe bacterial infections, the duration / number of hospitalizations did not change, but the frequency of infections and the duration of absenteeism decreased. There was a significant increase in the quality of life score of the patients and their families.

**CONCLUSION:** SCIG treatment can be used easily in patients with immunodeficiency and provides ideal and protective immunoglobulin levels and can be used more widely in cases with regular Ig replacement therapy. The use of SCIG offers patients the possibility of treatment in their home environment, thus increasing the patient's satisfaction and quality of life. We believe that low-volume high-concentration immunoglobulin preparations for subcutaneous administration will be of great benefit to patients in our country.

**Keywords:** subcutaneous immunoglobulin, intravenous immunoglobulin, primary immunodeficiency



# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>ÖZET</b> .....	ii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	viii
<b>RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	x
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	x
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xi
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1.Primer İmmün Yetmezlikler.....	3
2.1.1.Primer İmmün Yetmezliklerin Tanımı.....	3
2.1.2. Tarihçe ve Sıklık.....	4
2.1.3.İmmün sistem Fizyolojisi.....	5
2.1.3.1. Doğal İmmün sistem.....	6
2.1.3.2. Edinsel İmmün sistem.....	7
2.1.4.Sınıflandırma.....	10
2.1.5.Primer İmmün Yetmezliklerde Tanı.....	16
2.1.6.Primer İmmün Yetmezlikli Hastalarda Tedavi.....	20
2.1.6.1.Primer İmmün Yetmezliklilerde İmmünglobulin Tedavisi.....	21
2.1.6.2.İntramusuler İmmünglobulin Tedavisi.....	21
2.1.6.3.İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi.....	22
2.2.Subkutan İmmünglobulin (SCIG) Tedavisi.....	23
2.2.1.Tarihçe.....	23
2.2.2.SCIG Tedavisinde Doz.....	23
2.2.3.SCIG Tedavisinde İnfüzyon Tekniği.....	24
2.2.4.SCIG Tedavi Monitörizasyonu.....	25
2.2.5.SCIG Tedavisine Bağlı Yan Etkiler.....	26
2.2.6.SCIG Tedavisi ve Yaşam Kalitesi.....	27

<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	27
3.1.Çalışma Grubunun Belirlenmesi .....	27
3.2.Laboratuvar İncelemeleri.....	35
3.3.İstatistiksel Yöntem .....	37
<b>4.BULGULAR</b> .....	36
4.1.Çalışma Grubu ve Tanı Dağılımı.....	36
4.2.Demografik Özellikler .....	45
4.3.SCIG Tedavisi Öncesi İzlemede Klinik ve Laboratuvar Özellikler.....	47
4.4.SCIG Tedavisi İzleminde Klinik ve Laboratuvar Özellikler.....	54
4.5.SCIG Tedavisi İzleminde Yapılan Yaşam Kalitesi Verileri.....	66
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	75
<b>6.SONUÇ</b> .....	83
<b>KAYNAKLAR</b> .....	85
<b>EKLER</b> .....	92
EK.1: Etik Kurul Onay Raporu .....	92
EK.2:Olgu Rapor Formu .....	94
EK.3:Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	97
EK.4:Özgeçmiş Formu .....	101
EK.5:Tez Orjinallik Raporu .....	102

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo 2.</b> İmmünglobulinlerin özellikleri .....	9
<b>Tablo 3.</b> Kombine T ve B hücre yetmezlikler .....	10
<b>Tablo 4.</b> Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler .....	11
<b>Tablo 5.</b> Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler .....	12
<b>Tablo 6.</b> İmmün disregülasyon hastalıkları.....	12
<b>Tablo 7.</b> Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları .....	13
<b>Tablo 8.</b> Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar.....	14
<b>Tablo 9.</b> Otoinflamatuar hastalıklar .....	15
<b>Tablo 10.</b> Kompleman eksiklikleri.....	15
<b>Tablo 11.</b> İmmün yetmezlik fenokopileri.....	16
<b>Tablo 12.</b> Primer immün yetmezlik için uyarıcı bulgular .....	17
<b>Tablo 13.</b> Primer immün yetmezliklerde tipik klinik özelliklere ve yaşa göre tanısal yaklaşım .....	18
<b>Tablo 14.</b> Primer immün yetmezlikte tanısal testler .....	19
<b>Tablo 15.</b> İmmünglobülin kullanımı ile ilişkili yan etkiler .....	26
<b>Tablo 16.</b> Çalışma grubunun özellikleri ve tanıları.....	28
<b>Tablo 17.</b> Çalışmaya alınan olguların tanı grupları.....	31
<b>Tablo 18.</b> Subkutan immünglobulin uygulama ve takip protokolü .....	32
<b>Tablo 19.</b> SCIG tedavisi sonrası ilk 6 ay izlemde değerlendirilen parametreler.....	33
<b>Tablo 20.</b> Çalışmaya alınan olguların demografik ve önemli özellikleri.....	38
<b>Tablo 21.</b> SCIG tedavisine devam eden olguların tanı grupları .....	43
<b>Tablo 22.</b> SCIG tedavisi alan olguların yaş verileri.....	46
<b>Tablo 23.</b> SCIG tedavisi öncesi tanı gruplarına göre komplikasyon dağılım sayıları .....	50
<b>Tablo 24.</b> SCIG tedavisi öncesi tanı gruplarına göre son 1 yıl IVIG tedavisi verileri.....	52
<b>Tablo 25.</b> SCIG tedavisi öncesi son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerleri .....	53
<b>Tablo 26.</b> Tanı gruplarına göre SCIG tedavisi öncesi son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerleri .....	53
<b>Tablo 27.</b> SCIG tedavi sonrası çukur IgG değerleri .....	55
<b>Tablo 28.</b> SCIG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 29.</b> SCIG tedavi sonrası çukur IgG değerleri(HİES grubu çıkarılınca) .....	58

<b>Tablo 30.</b> SCIG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması (HİES grubu çıkarılınca).....	59
<b>Tablo 31.</b> Tanı gruplarına göre SCIG çukur IgG değerleri.....	61
<b>Tablo 32.</b> IVIG tedavi IgG değeri ve SCIG ilk 6 ay ortalama IgG değerlerinin tanı gruplarına göre karşılaştırılması.....	63
<b>Tablo 33.</b> IVIG tedavi IgG değeri ve SCIG ilk 12 ay ortalama IgG değerlerinin tanı gruplarına göre karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo 34.</b> Tanı gruplarına göre SCIG tedavisi sonrası son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerleri.....	65
<b>Tablo 35.</b> IVIG tedavisi ve SCIG tedavisi Son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerlerinin karşılaştırılması.....	66
<b>Tablo 36.</b> ÇİYKO toplam puanlar.....	67
<b>Tablo 37.</b> ÇİYKO hasta ölçek toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası .....	68
<b>Tablo 38.</b> ÇİYKO hasta fiziksel sağlık toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme .....	69
<b>Tablo 39.</b> ÇİYKO hasta psikososyal sağlık toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme .....	69
<b>Tablo 40.</b> ÇİYKO hasta duygusal işlevsellik toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	70
<b>Tablo 41.</b> ÇİYKO hasta sosyal işlevsellik toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	70
<b>Tablo 42.</b> ÇİYKO hasta okul/iş ile ilgili sorunlar toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	71
<b>Tablo 43.</b> ÇİYKO aile ölçek toplam puan işlevsellik toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	72
<b>Tablo 44.</b> ÇİYKO aile fiziksel sağlık toplam puan işlevsellik toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	72
<b>Tablo 45.</b> ÇİYKO aile psikososyal sağlık toplam puan işlevsellik toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	73
<b>Tablo 46.</b> ÇİYKO aile duygusal işlevsellik toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	73
<b>Tablo 47.</b> ÇİYKO aile sosyal işlevsellik toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	74
<b>Tablo 48.</b> ÇİYKO aile okul/iş ile ilgili sorunlar toplam puanı SCIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme.....	75

## ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. Doğal İmmün Sistem Elemanları .....	5
ŞEKİL 2. SCIG Uygulama Bölgeleri .....	36
RESİM 1. İmmünglobulin Molekül Yapısı .....	9
RESİM 2. Diğer PİY alt grubunda yer alan hastalıkların dağılımı .....	25

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik1:SCIG tedavisine devam eden olguların tanı dağılımı.....	30
Grafik 2. Çalışma grubunda primer ve sekonder yetmezlik dağılımı .....	37
Grafik 3. SCIG tedavisi alan olguların tanı grupları .....	44
Grafik 4. SCIG tedavisi alan olguların ayrıntılı tanı dağılımı .....	45
Grafik 5. SCIG tedavisi alan olguların cinsiyet dağılımı .....	46
Grafik 6. SCIG tedavisi öncesi mevcut komplikasyonlar .....	47
Grafik 7. IVIG tedavisine bağlı yan etkiler .....	51
Grafik 8. SCIG tedavisine başlama endikasyonu dağılımı.....	54
Grafik 9. SCIG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-1.....	56
Grafik 10. SCIG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-2.....	56
Grafik 11. SCIG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması .....	57
Grafik 12. SCIG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-1(HİES grubu çıkarılınca).....	58
Grafik 13. SCIG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-2(HİES grubu çıkarılınca).....	59
Grafik 14. SCIG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması (HİES grubu çıkarılınca).....	60
Grafik 15. Tanı gruplarına göre SCIG çukur IgG değerleri-1 .....	63
Grafik 16. Tanı gruplarına göre SCIG çukur IgG değerleri-2.....	63
Grafik 17. Hasta ÇİYKO Toplam Puanları .....	67
Grafik 18. Ebeveyn ÇİYKO Toplam Puanları .....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABE</b>	: Ağır bakteriyel enfeksiyon
<b>AKİY</b>	: Ağır kombine immün yetmezlik
<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>ANS</b>	: Absolü nütrofil sayısı
<b>ALS</b>	: Absolü lenfosit sayısı
<b>APDS</b>	: Activated PI3K-delta sendromu
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette-Guérin
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CVID</b>	: Yaygın değişken immün yetmezlik
<b>CHS</b>	: Chediak-Higashi Sendromu
<b>ÇİYKÖ</b>	: Çocuklar için yaşam kalitesi ölçęü
<b>FSTP</b>	: Fiziksel sağlık toplam puan
<b><math>\epsilon</math></b>	: Epsilon
<b><math>\gamma</math></b>	: Gama
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>HİES</b>	: Hiper immünglobulin E
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>İM</b>	: İntra müküler
<b>İMİG</b>	: İntra müküler immünglobulin
<b>İV</b>	: intravenöz
<b>İVİG</b>	: İntravenöz İmmünglobulin
<b>KGH</b>	: Kronik Granümatöz Hastalığı
<b>KİY</b>	: Kombine İmmün Yetmezlikler
<b>LAD</b>	: Lökosit Adezyon Defektleri
<b>LRBA</b>	: LPS-responsive beige-like anchor
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>ÖTP</b>	: Ölçek toplam puan
<b>PİY</b>	: Primer İmmün Yetmezlikler

- PSTP** :Psikososyal sağlık puanı  
**RAG** : Rekombinaz-aktive edici gen  
**SC** : Subkutan  
**SCIG** : Subkutan immünglobulin  
**SiY** : Sekonder immün yetmezlik  
**TREC** : T-Cell Receptor Excision Circles  
**WAS** : Wicsott-Aldrich Sendromu



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin kalıtsal hastalıkları olup özellikle solunum yollarında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile karakterizedir. PİY’li pek çok hastanın düzenli olarak intravenöz immünglobulin (İVİG) ya da subkutan immünglobulin (SCİG) tedavisine ihtiyacı vardır.

Antikor eksikliklerinin tanımlanmasındaki artış, bu hastalarda immünglobulin replasman tedavisi kullanımını iyileştirmekte ve geliştirmektedir. İnsan plazma kaynaklı immünglobülin ürünleri 1952 yılından beri başta immün yetersizlikler olmak üzere çok sayıda hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.[1]

Bruton, ilk olarak agammaglobülinemi tanılı bir hastada subkutan immünglobulin uygulamasını denemiş ancak Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’den sonra dünya genelinde öncelikle intramüsküler kullanım standart hâle gelmiştir. Daha sonraki yıllarda intravenöz(iv) yolla daha fazla miktarda ilaç uygulanabilmesi nedeniyle iv kullanım tercih edilmiştir. Son yıllarda ise özellikle PİY hastaların tedavisinde subkutan(sc) uygulanması, daha hızlı olması ve yan etki olasılığının düşük olması nedeniyle hekimler tarafından daha fazla tercih edilmeye başlamıştır.[2]

Subkutan immünglobulin uygulaması ile serum IgG seviyelerinin dalgalanması önlenilmekte ve kararlı düzeyin korunması daha kolay sağlanabilmektedir. Bunun sonucunda enfeksiyon sıklığında azalma ve kronik hastalıklarına bağlı sağlık kuruluşlarına başvuru sıklığında azalma görülmektedir.[3]

Subkutan immüngobulin uygulanması 3 farklı şekilde olmaktadır. “Geleneksel (traditional)” yolla, infüzyon pompası yardımıyla haftalık infüzyon uygulanırken, “hızlı itme (rapidpush)” yöntemi ile bir enjektör ve kelebek iğne aracılığıyla daha az hacimlerde, günlük ya da haftada birkaç kez infüzyon yapılabilir. Son olarak, “hiyaluronidaz aracılı SIG (hyaluronidasefacilitated subcutaneous immünoglobulin, fSIG)” yöntemi ile 3-4 haftada bir immünglobülin replasmanı yapılabilir. Bu yöntemde, immünglobülinden önce hiyaluronidaz enjekte edilmekte, böylelikle dokudaki hiyaluronan yıkılarak, daha fazla hacimde immünglobulin uygulanabilmesi yapılabilmektedir. Hiyaluronidaz aracılı SCİG



kullanımı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş üzeri hastalar için onay almıştır.[4]

Subkutan immünglobulin preparatlarının sağlık kurumuna ihtiyaç olmadan evde uygulanabilmesi; hastanın okul ya da iş günü kaybını azaltmakta ve bireyin psikolojisini iyileştirmeye de yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda hastane ortamında daha az bulunması immün yetersizlik hastaları nozokomiyal etkenlerden korunmuş olmaktadır.

Bu tezde; Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde izlenen düzenli İVİG tedavisi almakta olan primer immün yetmezlikli olgularda subkutan immünglobulin uygulamaya geçilmesinin; immünglobulin G(IgG) düzeyleri, enfeksiyon sıklığı, ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sıklığı ve süresi, okula/işe devamsızlık süresi üzerine etkisinin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

#### 2.1.1. Primer İmmün Yetmezliklerin Tanımı

İmmünite (bağışıklık); başta enfeksiyöz etkenler olmak üzere organizmanın yabancı ajanlar ve kendisine ait hasarlı hücrelere karşı göstermiş olduğu dirençtir. İmmün yanıt; yabancı madde ile karşılaşmada immün sistem hücre ve moleküllerinin karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan savunmadır[5].

İmmün yetmezlikler primer (doğuştan) immün yetmezlikler ve sekonder (kazanılmış) immün yetmezlikler olarak ikiye ayrılır. Primer immün yetmezlikler (PİY) tekrarlayan enfeksiyonlar, alerji, otoimmünite, lenfoproliferasyon, hepatosplenomegali, granülomatöz hastalıklar ve maligniteye yatkınlık yaratan genetik kalıtım gösteren heterojen bir grup hastalıktır [6]. 300'den fazla hastalık genetik olarak kanıtlanmış olup hala tanınmaya devam etmektedir [7]. Sekonder immün yetmezlik ise konağın savunma sisteminin başka bir hastalık sonucu bozulmasıdır. Herediter, metabolik, hematolojik ya da enfeksiyöz bir hastalığa bağlı olarak gelişebilir. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), malignite, immünsüpresif ilaç kullanımı, edinsel hipogamaglobulinemi (malabsorpsiyon, nefrotiksendrom v.b.) radyasyon ve splenektomi en sık sekonder immün yetmezliğe yol açan nedenlerdir [8]

Primer immün yetmezlikliğe bağlı en sık görülen durum enfeksiyona yatkınlık ve buna bağlı komplikasyonlardır. Farklı primer immün yetmezliğe bağlı hastalıklar, klinik ve patolojik belirtileri yönünden oldukça değişkenlik gösterir. Bu hastalıklardan bazılarında enfeksiyonlara aşırı yatkınlık vardır ve doğumdan hemen sonra ortaya çıkar ve immünolojik eksiklik giderilmediği takdirde ölümcül seyreder. Diğer primer immün yetersizlik hastalıkları ise hafif enfeksiyonlara neden olur ve hatta ilk kez yetişkin dönemde saptanabilir [5]. Bakteriyel enfeksiyonlar, B hücre defektlerinin önemli bir özelliğidir. Otoimmün belirtiler, B ve regülatuar T hücre kusurlarına ikincil olarak gözlenen otoimmün sitopenilerden, erken kompleman komponenti eksikliklerinde görülen sistemik lupus eritematozusa kadar değişebilir. Lenfoproliferasyon, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıkta görülürken kronik granülomatöz hastalık gibi fagositer sistem bozukluklarında tekrarlayan yüzeysel ve derin

doku abseleri ve kutanöz, solunum sistemi veya gastrointestinal sistemi tutan granülomlar görülür. Primer immün yetmezliklerde en yaygın rastlanan maligniteler lenfomalar ve lösemiler olup diğer solid organ maligniteleri de görülebilir. Astım, atopik dermatit ve gıda alerjisi gibi atopik hastalıklar da Wiskott-Aldrich sendromu ve DOCK8 eksikliğinde görülebilir. Tekrarlayan enfeksiyonlara neden olan patojenin tipi ve enfeksiyonlara eşlik eden diğer sistemik bulgular (lenfoproliferasyon, hepatosplenomegali, otoimmünite, malignite, alerji) PİY hastalıklarının alt gruplarının tanınmasında yol gösterici olabilmektedir [9].

### 2.1.2 Tarihçe ve Sıklık

PİY hastalıklarının ilk olarak X'e bağlı hipogammaglobulinemi (Bruton hastalığı) 1952 yılında tanımlanmıştır [1]. Albam Ogden Bruton tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde immünglobulin replasmanının etkinliğini göstermiştir. Bu gelişmeyi Robert A Good ve Charles Janeway'in benzer hasta örneklerini 1952 yılında Society of Pediatric Research toplantısında sunmaları izlemiş ve güncel klinik immünolojinin ilk temelleri atılmıştır [10]. 1958'de İsviçre'li genç pediatrist Walter Hitzig, ağır lenfopeninin eşlik ettiği agammaglobulinemisi olan bebeklerde erken başlangıçlı büyüme gelişme geriliğinin, sık görülmeyen bakteriyel, viral ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlıklarının olduğunu gözlemlemiştir[11]. 1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bünyesinde, PİY'lerin tanımlanması ve sınıflandırılması için bir komite kurulmuştur. 1990 yılı ile Uluslararası immünoloji Dernekler Birliği (The International Union of Immünological Societies (IUIS)) bu komitenin yerini almış ve 2017 yılı itibariyle 9 ana grupta tanımlanmıştır [12]. **(Tablo.1)**

**Tablo 1.** Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması

1. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri
2. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
3. Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları
6. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. İmmün yetmezlik fenokopileri

PİY'lerin dünyadaki genel prevalansı her canlı doğumda 1/2.000 -1/10.000 olarak belirtilir [13]. PİY en sık süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında görülür. Süt çocukluğu ve çocukluk çağındaki immün yetmezlik hastalarında erkek/kız oranı 5/1, erişkinlerde ise 1/1,4'tür [7][14]. Türkiye de primer immün yetmezlik hastalıkları için ulusal bir kayıt sistemi bulunmamaktadır. Türkiye'de 2 merkezin 2004 ve 2010 yılları arasında PİY'li 1435 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, PİY sıklığı 30,5/100.000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, PİY'lerin en büyük grubunu antikor eksiklikleri (%73,9) oluşturmuştur. Diğerleri de sıklık sırasına göre; otoinflamatuvar hastalıklar (%13,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (%5,5), fagositer sistem bozuklukları (%3,5), kombine immün yetmezlikler (%2), doğal immün sistem defektleri (%1), immün disregülasyon bozuklukları (%0,7) ve kompleman eksiklikleri (%0,4) şeklinde yer almıştır [15].

### **2.1.3. İmmün Sistem Fizyolojisi**

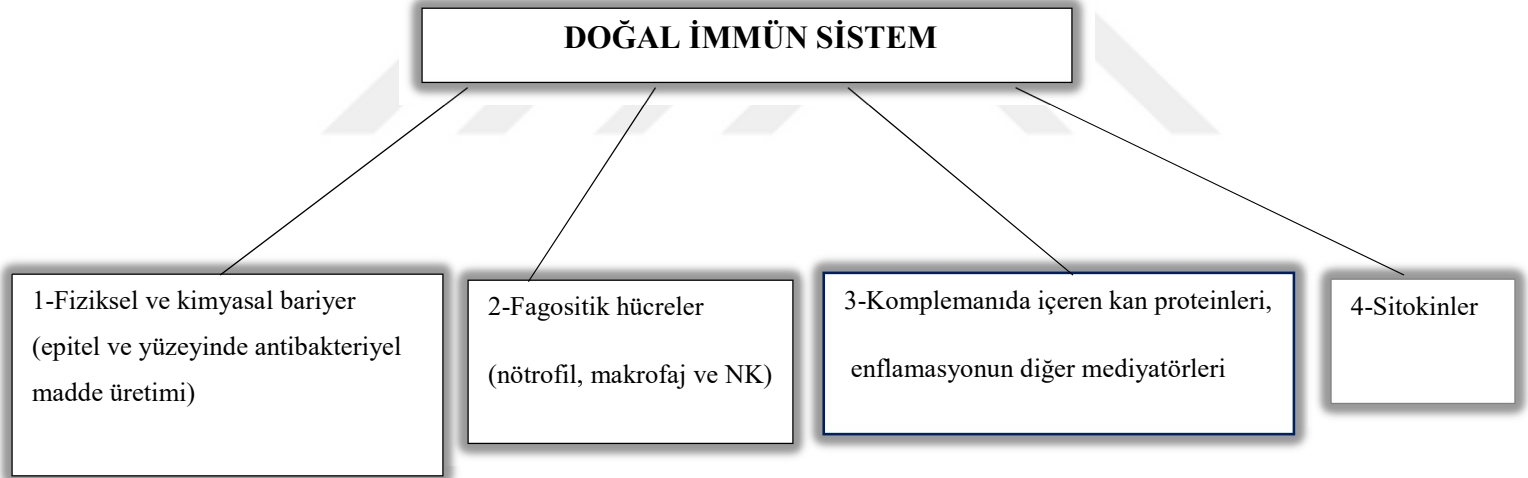
Enfeksiyonlara (konağa yabancı yapılara) karşı direnci sağlayan hücrelerin, dokuların ve moleküllerin oluşturduğu bütüne immün sistem denir. İmmün sistem, doğal immün sistem ve edinsel immün sistem olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İmmün sistemin iyi

çalışabilmesi için doğal immün sistem ile edinsel immün sistem arasında tam bir uyum olmalıdır.

### 2.1.3.1. Doğal İmmün Sistem

Savunma sisteminin ilk aşaması olan doğal immün sistem, organizmaya ait olan ile yabancı olanı ayırt eder ancak bir patojen tipini diğerlerinden ayırt etmez.[16] Doğal direnç iki genel savunma hattından meydana gelir. Mikroorganizmalar cildimizin epitel dokusu, solunum yolu, gastrointestinal yol ve ürogenital yollardaki muköz membranlara maruz kaldıklarında ilk direnç hattı ile karşılaşılır.[17] Savunmanın ikinci aşaması ise, kimyasal sinyalleri, antimikrobiyal peptidleri, antifagositik ve natural killer (NK) hücreleri ve enflamasyona yanıt ile ilişkili ateşi kapsar.[18]

ŞEKİL 1: Doğal immün sistem elemanları



Doğal immün yanıtın bellek ve özgünlük (spesifite) özelliği yoktur, antijene yanıt hep aynıdır. İmmünolojik belleğe sahip olmayan tüm immün savunma mekanizmalarını içerir. Doğal immün yanıt ilk 0-4 saat içinde gelişir ve uzun süreli bir bağışıklık sağlamazlar. Yabancı antijenleri edinsel immün sistem elemanlarına tanıtım ve uyarı görevini gerçekleştirirler.

### 2.1.3.2. Edinsel İmmün Sistem

Edinsel immünite, kişinin yaşamı boyunca gelişen; organizmaya ait olan ile olmayanı ayırt eden ve farklı patojenlere ve yabancı moleküllere özgül biçimde yanıt veren sistemdir. Lenfositler edinsel immün savunmanın önemli elemanlarıdır. [19]

Edinsel immün sistem iki gruba ayrılır:

1. Humoral immün yanıt (B lenfositler, plazma hücreleri ve antikolar)
2. Hücrel immün yanıt (T lenfositler ve sitokinler)

T ve B lenfositleri tarafından saptanan özgül immünitinin 5 önemli özelliği vardır. Bunlar, spesifisite, çeşitlilik, hafıza yanıtı, kendini sınırlama ve organizmaya ait olan ile olmayanı tanıma olarak sayılabilir. Spesifisite, bu hücrelerin belli bir mikroorganizmayı veya yabancı molekülü kesin olarak tanıyabilme özelliğidir. Her lenfosit, özgül bir antijeni hedefler ve ayrı antijenler arasındaki farklılıkları ayırt eder.[19]

**T lenfositler:** Kemik iliğinden timusa gelen timositler gelişme sürecinde; antijen reseptörünü (T hücre reseptörü, TCR), kazanır. Pozitif ve negatif seleksiyon (self antijenleri yabancı olandan ayırt etme yeteneği) safhalarını geçirdikten sonra olgun T hücreler (CD4+T lenfosit ve CD8+T lenfosit) olarak periferik dolaşıma geçerler. Periferik kanda total kan lenfositlerinin yaklaşık %70 kadarı CD4+T yardımcı (Th, T helper), %25 kadarı ise CD8+T sitotoksik (Tc) bulunmaktadır. Tüm T lenfositler yüzeylerinde CD3 molekülü taşırlar. T lenfositler hücrel immün yanıtta anahtar rol oynarlar. T hücrelerin immün yanıt verebilmeleri için uygun şekilde sunulan antijeni tanınması gereklidir. T lenfositler antijeni TCR ile tanırlar. . Bu reseptörler belli bir antijene özgü yanıt gelişmesini sağlar. Antijen tanımayı sağlayan TCR'ler polipeptid zincirlerine göre iki tiptir. Periferik kandaki T hücrelerinin %90-95'i TCR $\alpha\beta$  taşır ve antijen ile etkileşimi, MHC molekülü varlığında gerçekleşir. TCR $\alpha\beta$  hücreler CD4+ ve CD8+ hücrelerdir ve immün yanıtta doğrudan sorumludurlar. T hücrelerinin %5-10'u TCR  $\gamma\delta$  taşır, epidermis ve mukozal yüzeyde yoğun olarak bulunur. Daha az sayıda olan TCR  $\gamma\delta$  taşıyan T hücrelerin antijen tanımları MHC moleküllerine bağımlı değildir, kendileri antijenle bağlanabilir.[20]

CD4 ve CD8 yüzey antijenleri MHC sınıf 1 ve 2 antijenleri ile etkileşerek sinyal molekülü olarak çalışırlar ve T hücre reseptörlerinin (TCR) antijenle birleşmesini sağlar ve

kararlı duruma geçirir. CD4+ T lenfositler, MHC sınıf II ile sunulan antijenleri tanırken; CD8+ T hücreleri, MHC sınıf I ile sunulan antijenleri tanırlar.

**T Regülatör (Treg) Hücreler:** İmmün sistem organizmanın kendisine karşı reaksiyon oluşturmaması için bazı kontrol mekanizmaları geliştirmiştir. Süpresör T hücreleri olarak bilinen hücrelerin günümüzde T regülatör hücreler (Treg) olduğu anlaşılmıştır. Periferik kan CD4+ T lenfositlerin %5-10'u IL-2R (CD25) zinciri taşımaktadır ve Treg hücre olarak isimlendirilen bu hücreler self antijenlere karşı toleransın devamlılığını sağlamaktadır. [20]

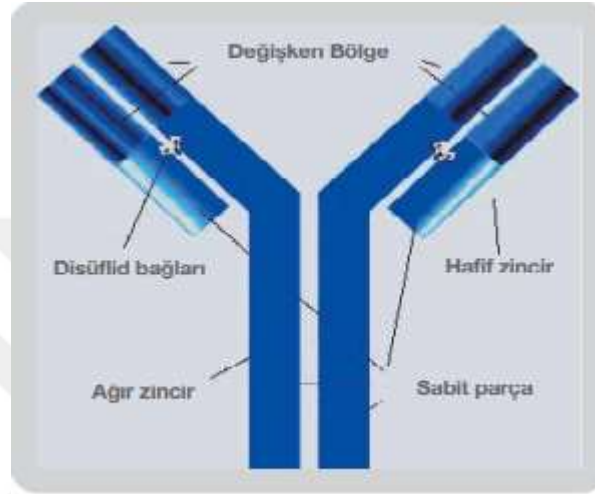
B lenfositlerden farklı olarak T lenfositlerin antijenik uyarıyı tanımaları için antijenin, antijen sunucu hücreler (ASH) tarafından kendilerine sunulması gerekmektedir. Antijenik uyarıya spesifik B ve T hücrelerin proliferasyonu ile spesifik bir immün yanıt oluşur.

**B lenfositler:** B lenfositleri, yüzeylerinde antijen reseptörü, Sınıf II MHC proteinleri, kompleman reseptörleri ve özgül CD molekülleri gibi işlev gören immünoglobulinlerin mevcudiyeti ile tanınırlar. B hücrelerinin kemik iliğinde gerçekleşen olgunlaşma süresince, kök hücreleri önce gelişmemiş prekürsör (pre B) hücrelere dönüşür. Bu hücre daha sonra özgül yüzey reseptörü ve özgül tipte bir antikora sahip olur (örn. IgM veya IgD). Olgunlaşmamış B hücresi kemik iliğini terk eder, dolaşıma katılır ve özgül bir antijene yanıt vermesi için stimüle edileceği çeşitli periferik lenfoid dokulara göç eder. Yüzey immünoglobulin reseptörlerini tamamlayan antijen ile karşılaşan ve T hücrenden yardım alan B hücreleri, kendilerini antikor salgılayan plazma hücrelerine veya B hafıza hücrelerine dönüştüren bir takım değişikliğe uğrarlar. Bölünen ve plazma hücrelerine olgunlaşan aktive B hücresi saniyede binlerce antikor molekülü üretebilir. Antikorlar kan ve lenfatik dokuya salınarak kendilerine özgü antijenlerini bağlayıp uzaklaştırılır. Daha uzun ömürlü olan hafıza B hücreleri ise, bir sonraki antijen karşılaşmasına hazırlık olarak periferik dokulara yerleşirler.[21][22]

**Antikorlar:** Antijenlere karşı plazma hücrelerinde üretilen ve antijenleri ile birleşme özelliğine sahip özgül globulinlerdir. İmmünglobulin adı ile de anılan bir antikor molekülü 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur. İki hafif zincir ayrı ayrı disülfid bağları ile ağır zincire bağlanır (Resim 1). Her immünoglobulin, iki özdeş hafif (H) zincir ve iki özdeş ağır zincirden oluşur. immünoglobulinin molekülünün iki çatal ucu antijeni bağlamakta olup Fab (antijen bağlayıcı) fragmanları olarak adlandırılırken molekülün Fc fragmanı olarak adlandırılan kuyruk kısmı immünoglobulinin belli bir grubunun karakteristiği olan biyolojik özellikleri belirler. Ağır ve hafif zincirlerin aminoasit dizilimi, sabit bölgelerini ve değişken bölgelerini gösterir. Sabit bölgeler immünoglobulinin belli bir sınıfına ait antikorlar arasında çok az

değişiklik gösteren aminoasit dizilimine sahiptirler. Sabit bölge immüoglobulinlerin gruplara (örn., IgM, IgG) ayrılmasını özellikli etkileşimlerine izin verir. Değişken bölgeler molekülün antijen bağlayan bölgelerini içerir. İmmüoglobulinler, her biri ayrı işlev gören beş gruba ayrılmıştır.: IgG, IgA, IgM, IgD, ve IgE (Tablo 2). [19][20]

**Resim 1:** İmmüoglobulin molekül yapısı [18]



**Tablo 2:** İmmüoglobulinlerin özellikleri [19]

IgG	İmmüoglobulinlerin %75'ini oluşturur. antiviral, antivirüs, antitoksin ve antibakteriyel özellikler gösterir; plasentayı geçen tek immüoglobulindir, yenidoğanın korunmasından sorumludur; kompleman aktivasyonu yapar ve makrofajlara bağlanır.
IgA	İmmüoglobulinlerin %15'ini oluşturur. Tükürük, nazal ve bronşial sekresyonlar, ve anne sütü gibi vücut sekresyonlarındaki temel immüoglobulindir; muköz menbranlar korur.
IgM	İmmüoglobulinlerin %10'unu oluşturur. ABO kan grubu antijenleri için olduğu gibi doğal antikorları oluşturur; erken immün yanıtlarda önemli yer tutar; kompleman aktivasyonunda yer alır.
IgD	İmmüoglobulinlerin %0,2'sini oluşturur. B lenfositleri üzerinde bulunur ve gelişimleri için gereklidir.
IgE	İmmüoglobulinlerin %0,004'ünü oluşturur. Mast hücrelerine ve bazofillere bağlanır; parazitik enfeksiyonlarda, alerjik reaksiyonlar ve hipersensitivite reaksiyonlarında rol alır.



## 2.1.4 Sınıflandırma

**Tablo 3:** Kombine T ve B hücre yetmezlikler

<b>Ağır Kombine İmmün Yetmezlik</b>	
<b><u>T-B+ SCID</u></b>	<b><u>T-B- SCID</u></b>
(a) $\gamma$ c eksikliği	(a) RAG 1 ve 2 eksikliği
(b) Jak3eksikliği	(b) Artemis eksikliği
(c) IL7R $\alpha$ eksikliği	(c) ADA eksikliği
(d) CD45eksikliği	(d) Retiküler disgenезis
(e) CD3 $\delta$ eksikliği	(e) DNA PKcs eksikliği
(f) CD3 $\epsilon$ eksikliği	(f) XLF eksikliği
(g) CD3 $\delta$ eksikliği	(g) DNA ligaz IV eksikliği
(h) Coronin 1-eksikliği	
(i) LAT eksikliği	
<b>Kombine İmmün Yetmezlik</b>	
(a) DOCK 2 eksikliği	(n) LCK eksikliği
(b) CD40 Ligand Eksikliği	(o) MALT1 eksikliği
(c) CD40 Eksikliği	(p) CARD11 eksikliği
(d) ICOS eksikliği	(q) BCL10 eksikliği
(e) CD3 $\gamma$ eksikliği	(r) BCL11B eksikliği
(f) CD8eksikliği	(s) IL-21 eksikliği (t) IL-21R eksikliği
(g) ZAP-70eksikliği	(u) OX40 eksikliği
(h) MHC class I eksikliği	(v) IKKBK eksikliği
(i) MHC class II eksikliği	(w) NIK eksikliği
(j) DOCK8 eksikliği	(x) Re1B eksikliği
(k) Rhoh eksikliği	(y) Moesin eksikliği
(l) MST1 eksikliği (m) TCR $\alpha$ eksikliği	(z) TFRC eksikliği

**Tablo 4:Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler**

---

B hücre yokluğu ya da ileri derece azlığı ile birlikte tüm serum immünglobülinlerde ağır düşüklük

- (a) BTK eksikliği: X' e bağlı agammaglobulinemi (Brutonhastalığı)
- (b)  $\mu$  ağır zincir eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (c)  $\lambda 5$  eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (d) Iga eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (e) Ig $\beta$  eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (f) BLNK eksikliği (ARagammaglobulinemi)

---

B hücre sayısı normal/azalmış olmakla birlikte enaz 2serum immünglobulin izotipinde ağır düşüklük

- (a) Yaygın değişken immün yetmezlik(CVID)
- (b) CD21 eksikliği
- (c) CD 19eksikliği
- (d) TACEksikliği
- (e) BAFF reseptöreksikliği

---

B hücre sayısı normal olmakla birlikte serum Ig M normal/ artmış, serum IgG ve IgA da ağır düşüklük

- (a) INO80
- (b) AIDeksikliği
- (c) UNGeksikliği
- (d) MSH6

---

Normal B hücre sayısı ile birlikte hafif izotip, hafif zincir veya fonksiyonel eksiklikler

- (a) Ig hafif zincir mutasyon ve delesyonu
  - (b) kappa zicireksikliği
  - (c) İzole IgG subgrupeksikliği
  - (d) IgA ile birlikte IgG subgrupeksikliği
  - (e) Selektif Ig Aeksikliği
  - (f) Selektif Ig M eksikliği
  - (g) Süt çocukluğu geçici hipogammaglobulinemisi
  - (h) Spesifik antikor eksikliği
-

**Tablo 5:** Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler

<b>Konjenital Trombositopeni ile birlikte immün yetmezlik</b> (a) Wiskott-Aldrich Sendromu(WAS) (b) WIP eksikliği (c) ARPC1B eksikliği
<b>DNA tamirdefektleri</b> (a) Ataxi-Telenjektazi (b) Nijmegen breakage sendromu (c) Bloomsendromu (d) ICF1/2/3/4(Immünodeficiency with centromeric instability and facial anomalies) (e) PMS2 eksikliği (f) RNF168 eksikliği (g) MCM4 eksikliği (h) POLE1 (polimeraz ε subunit 1) eksikliği (i) POLE2 (polimeraz ε subunit 2) eksikliği (j) Ligaz 1 eksikliği (k) NSMCE3 eksikliği
<b>Ek konjenital anomaliler ile timik defektler</b> (a) Di-George sendromu (b) CHARGE sendromu (CHD7 defekti- SEMA3E defekti) (c) Winged helix nude FOXN1 eksikliği (d) TBX1 eksikliği
<b>İmmün osseöz displaziler</b> (a) Kıkırdak- saçhipoplazisi (b) Schimkeosseöz displazi
<b>Hiper Ig E sendromu (HIES)</b> (a) Otozomal dominant HİGES, STAT3 eksikliği ( Jobsendromu) (b) PGM3 eksikliği (c) Comel-Netherton Sendromu
<b>Kalsiyum kanal defekti</b> (a) ORAI-1 eksikliği (b) STIM 1 eksikliği
<b>Diğer defektler</b> (a) Hepatik veno-okluziv hastalık, immün yetmezlikle beraber (VOD1) (b) Fasiyal dismorfizm, immünyetmezlik, kısa extremitte (FILS) sendromu (c) Multiple intestinal atrezi ile birlikte immün yetmezlik (d) EPG5 eksikliği (e) PNP eksikliği (f) HOIL 1 eksikliği (g) HOIP eksikliği (h) STAT5b eksikliği (i) Hennkam-lenfanjektazi-lenfödem sendromu
<b>Diskeratozis Konjenita</b>
<b>VitB12 ve Folat Metabolizma defektleri</b>
<b>Antihidatik ectodermal displazi, immün yetmezlikle beraber</b>

**Tablo 6:**İmmün disregülasyon hastalıkları

<b>Hipopigmentasyona eşlik eden immün yetersizlik</b> (a) Chediak-Higashi sendromu (b) Griscelli sendromu (c) Hermansky-Pudlak sendromu
<b>Ailesel hemofagositik lenfhistiositozis sendromları</b> (a) Perforin eksikliği (FLH2) (b) UNC13D/Munc13-4 eksikliği (FLH3) (c) Syntaxin 11 (STX11) eksikliği (FLH4)

(d) STXB2/Munc 18-2 eksikliği (FLH5)
<b>Regülatör T hücre defektleri</b>
(a) IPEX
(b) CD25 eksikliği
(c) CTLA4 eksikliği
(d) LRBA eksikliği
(e) STAT3 GOF mutasyonu
(f) BACH2 eksikliği
<b>Lenfoproliferasyon ile birlikte ya da birlikte olmaksızın otoimmünite</b>
(a) APECED
(b) ITCH eksikliği
(c) JAK 1 GOF
(d) Prolidaz eksikliği
(e) Tripeptil-peptidaz II eksikliği
(f) ZAP-70 hipomorfik ve aktivasyon mutasyonu
<b>Otoimmün lenfoproliferasyon sendromu</b>
(a) ALPS-FAS/FASLG/Caspase 10/Caspase 8
(b) FADD eksikliği
<b>Kolite birliktelik gösteren immüendisregülasyon</b>
(a) IL-10 eksikliği
(b) IL 10Ra / IL10Rb eksikli
<b>EBV ilişkili lenfoproliferatif durumlar</b>
(a) XLP1
(b) XLP2
(c) CD27 eksikliği
(d) CTPS1 eksikliği
(e) RASGRP1 eksikliği
(f) RLTPR eksikliği
(g) ITK eksikliği
(h) MAGT1 eksikliği
(i) PRKCD eksikliği

**Tablo 7:** Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları

<b>Konjenital Nötropeniler</b>	
(a) Elastaz eksikliği (SCN1)	(i) Barth sendromu
(b) GF11 eksikliği	(j) Cohen sendromu
(c) Kostmann hastalığı	(k) Clericuzio sendromu
(d) G6PC3 eksikliği	(l) JAGN1 eksikliği
(e) VPS45 eksikliği	(m) 3- Metilglutakonik asidüri
(f) Glikojen tip 1b depo hastalığı	(n) G-CSF reseptör eksikliği
(g) X linked nötropeni	(o) SMARCD2 eksikliği
(h) PL14/ LAMTOR2 eksikliği	(g) HYOU1 eksikliği
<b>Motilite defektleri</b>	
(a) Lökosit adezyon defektleri tip 1-2-3	
(b) Rac2 eksikliği	
(c) Beta aktin eksikliği	
(d) Lokalize juvenile periodontitis	
(e) Papillon-Lefevre sendrom	
(f) Spesifik granül eksikliği	
(g) Shwachmann-Diamond sendrom	
(h) WDR1 eksikliği (i) Kistik fibrosis	
<b>Oksidatif Burst Defektleri</b>	
(a) X'E bağlı kronik granülamatöz hastalık	

- 
- (b) Otozomal resesif kronik granülamatöz hastalık
  - (c) G6PD eksikliği sınıf 1
- 

**Diğer defektler**

- (a) GATA 2 eksikliği
  - (b) Konjenital pulmoner alveolar proteinozis
  - (c) ICSF2RB/ CSF2RA mutasyonu
- 

**Tablo 8:** Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar

---

**Mikobakteriyel Hastalığa Mendelian Duyarlılık (MSMD)**

- (a) IL-12 and IL-23 receptor  $\beta$ 1 zincir eksikliği
  - (b) IL-12p40 (IL-12 and IL-23) eksikliği
  - (c) IFN- $\gamma$  receptor 1 eksikliği
  - (d) IFN- $\gamma$  receptor 2 eksikliği
  - (e) STAT1 eksikliği (AD LOF)
  - (f) Makrofaj gp91 phox eksikliği
  - (g) IRF8 eksikliği( AD, AR) (h) Tyk2 eksikliği
  - (i) ISG15 eksikliği
  - (j) RORc eksikliği
  - (k) JAK1(LOF)
- 

**Epidermodisplazi verrisiformis**

- (a) EVER1 eksikliği
  - (b) EVER2 eksikliği
  - (c) WHIM Sendrom
- 

**Bazı viral enfeksiyonlara yatkınlık**

- (a) STAT 1 eksikliği (AR LOF)
  - (b) STAT2 eksikliği
  - (c) IRF7 eksikliği
  - (d) IFNAR2 eksikliği
  - (e) CD16 eksikliği
  - (f) MDA5 eksikliği (LOF)
- 

**Herpes simpleks ensefaliti**

- (a) TLR3 eksikliği
  - (b) UNC93B1 eksikliği
  - (c) TRAF3 eksikliği
  - (d) TRIF eksikliği
  - (e) TBK1 eksikliği
  - (f) IRF3 eksikliği
- 

**İnvaziv fungal enfeksiyonlara yatkınlık**

- (a) CARD9 eksikliği
- 

**Kronik mukokutanöz kandidiazis**

- (b) IL-17RA eksikliği
  - (c) IL-17RC eksikliği
  - (d) IL-17F eksikliği
  - (e) STAT1 GOF
  - (f) ACT1 eksikliği
- 

**TIR sinyal yolağı defekti ve bakteriyel enfeksiyona yatkınlık**

- (a) IRAK-4 eksikliği
  - (b) MyD88 eksikliği
  - (c) IRAK1 eksikliği
  - (d) TIRAP eksikliği
- 

**Non-hematopoetik dokularla ilişkili immünitinin diğer doğuştan hataları**

- (a) RPSA eksikliğine bağlı izole konjenital aspleni
  - (b) HMOX eksikliğine bağlı izole konjenital aspleni
  - (c) Trypanosomiasis
  - (d) NBSA eksikliğine bağlı akut karaciğer hastalığı
-

- (e) Akut nekrozitan ensefelopati
- (f) TNFRSF11A eksikliğine bağlı osteopetroz
- (g) TNFSF11 eksikliğine bağlı osteopetroz
- (h) NCSTN eksikliğine bağlı hidradenitis suppurativa
- (i) PSEN eksikliğine bağlı hidradenitis suppurativa
- (j) PSENEN eksikliğine bağlı hidradenitis suppurativa

**Tablo 9:Otoinflamatuvar hastalıklar**

**Tip1 İnterferon Bozukluğu ile İlişkili Hastalıklar**

- (a) TREX1 eksikliği, Aicardi-Goutieres sendromu 1 (AGS1)
- (b) RNASEH2B eksikliği,AGS2
- (c) RNASEH2C eksikliği,AGS3
- (d) RNASEH2A eksikliği, AGS4
- (e) SAMHD1 eksikliği, AGS5
- (f) ADAR1 eksikliği, AGS6
- (g) Aicardi-Goutieres sendromu 7 (AGS7)
- (h) İmmün disregülasyonla seyreden Spondyloenchondro-displazi (SPENCD)
- (i) STING-infantil başlayan, vaskulopati ile ilişkili
- (j) X-linked reticulate pigmentary bozukluğu
- (k) USP18 eksikliği
- (l) CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy)

**İnfalamazomu etkileyen defektler**

- (a) FMF
- (b) Mevalonate kinase eksikliği (Hyper IgD syndrome)
- (c) Muckle–Wells sendromu
- (d) Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom 1/2
- (e) NOMID(neonatal bağışıklık multisistem enflamatuvar hastalık)
- (f) CINCA(kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom)
- (g) PLAID (PLCG2 mutasyonu)

**İnflamazomdan bağımsız durumlar**

- (a) TRAPS
- (b) PAPA sendromu(pyojenik steril artrit, pyoderma gangrenosum, akne)
- (c) Blau sendrom
- (d) ADAM17 eksikliği
- (e) Majeed sendromu(kronik rekürren multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi)
- (f) IL-1 reseptör antagonist eksikliği (DIRA)
- (g) IL-36 reseptör antagonisti eksikliği (DITRA)
- (h) SLC29A3 mutasyonu
- (i) CAMPS (CARD14 mutasyonu)
- (j) Cherubism (k) COPA defekti
- (l) Otulipenia/ORAS
- (m) A20 eksikliği
- (n) ADA2 eksikliği
- (o) AP1S3 eksikliği

**Tablo10: Kompleman eksiklikleri**

bağlı)	C1q eksikliği (C1QA, C1QB, C1QC defektine)	Fikolin 3 eksikliği
	C1s eksikliği	C1 inhibitör eksikliği
	C1r eksikliği	Faktör B eksikliği
	C4 eksikliği	Faktör D eksikliği
	C2 eksikliği	Properdin eksikliği
	C3 eksikliği	Faktör I eksikliği
	C5 eksikliği	Faktör H eksikliği
		Faktör H ilişkili protein eksikliği

---

C6 eksikliği  
C7 eksikliği  
C8a eksikliği  
C8γ eksikliği  
C8β eksikliği  
C9 eksikliği  
MASP2 eksikliği

---

Trombomodulin eksikliği  
Membran kofaktör protein (CD46) eksikliği  
Membran atak kompleks inhibitör (CD59) eksikliği  
CD 55 eksikliği( CHAPEL Hastalığı)

---

### **Tablo11: İmmün yetmezlik fenokopileri**

---

#### **Somatik mutasyonla ilişkili otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS–SFAS)**

- (a) RAS ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD)
  - (b) Kriyopirinopati, (Muckle-Wells/CINCA/ NOMID-benzeri sendrom hipereozinofili ile birlikte)
  - (c) STAT5b'deki somatik mutasyonla ilişkili hipereozinofilik sendrom
- 

#### **Otoantikörle ilişkili kronik mukokutanöz kandidiazis (izole veya APECED sendrome)**

- (a) Mikobakteri duyarlılığına sahip yetişkin başlangıçlı immün yetmezlik
  - (b) Tekrarlayan deri enfeksiyonu
  - (c) Pulmoner alveoler proteinosis
  - (d) Edinilmiş anjiödem
  - (e) Atipik hemolitik-üremik sendrom
  - (f) Hipogamaglobulinemiyle birliktelik gösteren Timoma (Good syndrome)
- 

### **2.1.5. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik ve Tanı**

Primer immün yetmezlikli hastaların tanısı; öykü, ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulur. PİY'ler sıklıkla tekrarlayan, tedaviye dirençli, ciddi ve kronik enfeksiyonlar ile seyreder. Granülomatoz hastalıklar, otoimmün/otoiflamatuvar hastalıklar, maligniteler, allerjik hastalıklar gibi enfeksiyon dışı nedenlerle gelişen sağlık sorunları olan çocuklardan da PİY'leri dışlamak amacıyla detaylı öykü alınmalıdır. Semptomların başlama yaşı, lokalizasyonu, süresi, sıklığı, yan etkileri, antibiyotik kullanımı, tedaviye yanıt ve acil tedavi gereksinimi yanında yuvaya devam, sigaraya maruz kalma gibi çevresel faktörler sorgulanmalıdır. Çünkü sık enfeksiyon geçiren çocukların büyük kısmında belirlenebilen bir immün yetmezlik yoktur. En önemli uyarıcı bulgu sık geçirilen ve/veya yineleyen enfeksiyonlardır. Sağlıklı çocuklarda enfeksiyon sıklığı belirli sayıya kadar normal sayılmaktadır. Sık hastalanan çocuğun öyküsü ve fizik muayene bulguları bize PİY hakkında ipuçları vermektedir. Jeffery Modell Vakfı tarafından aşağıda sıralanan bulgular PİY hastalıkları için uyarıcı olarak kabul edilmektedir.[23][24][25] (**Tablo 12**)

**Tablo 12:** Primer immün yetmezlik için uyarıcı bulgular[19]

1. Bir yılda 8'den fazla üst solunum yolu enfeksiyonu
2. Bir yılda 2'den fazla ciddi sinüs enfeksiyonu
3. İki aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda 2'den fazla pnömoni
5. Büyüme ve gelişme geriliği
6. Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri
7. Bir yaşından sonra ağızda veya ciltte süregen mantar enfeksiyonu
8. Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi
9. İki'den fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon
10. Ailede primer immün yetersizlik öyküsü.

Ayrıca bu 10 belirtiyeye ek olarak aşağıdaki belirtiler de primer immün yetersizlik hastalıklarını düşündürmelidir;[23]

- 11- Canlı aşırıya bağlı komplikasyonlar
- 12- KİT yapılmadan kronik GVH
- 13- Atipik mikobakteri'ye bağlı sistemik bir hastalık
- 14- P. jirovecii pnömonisi
- 15- Otoimmünsitopeniler
- 16- Nedeni bilinmeyen ekzema

Bunun yanında ailede düşük, ölü doğum ve ölen çocuk öyküsü primer immün yetmezlikler özellikle kombine immün yetmezlik (KİY) açısından yol göstericidir. Dikkatli ve kapsamlı yapılan fizik muayene ile PİY hastalıklarına ait önemli ipuçları elde edilebilir: [23]



- Büyüme ve gelişme bozukluğu
- Tonsillerin hiç veya çok küçük olması, lenf düğümünün olmaması
- Deri lezyonları; telanjiektazi, peteşi, dermatomiyozit, lupus-benzeri döküntü
- Ataksi ( ataksi-telanjektazi)
- Bir yaşından büyük çocuklarda ağızda ve deride mantar enfeksiyonu
- Ağız içinde ülserler
- Yüz görünümü, Di-george sendromu, ICF sendromu, Hiper IgE sendromu gibi

Primer immün yetersizlik hastalıklarının değişik nitelikleri nedeniyle, hastalıklar bazılarında doğumdan hemen sonra, bazılarında geç ortaya çıkar. Yaşa göre bazı tipik klinik nitelikler göz önüne alındığında, tanısal açıdan hastalıklara yaklaşım kolaylaşır. [Tablo 13]

**Tablo 13:** Primer immün yetmezliklerde tipik klinik özelliklere ve yaşa göre tanısal yaklaşım

Yaş Grubu	Klinik Özellik	Tanı
<b>Yenidoğan ve 6 aya kadar olan küçük bebekler</b>	Lenfopeni, büyüme geriliği, tekrarlayan inatçı pamukçuk, pnömoni ve ishal	Ağır kombine immün yetersizlik
	Göbek kordonunun geç düşmesi, yineleyen enfeksiyonlar, lökositoz	Lökosit adezyon defekti
	Hipokalsemi, atipik yüz ve kulak görünümü, konjenital kalp hastalığı	DiGeorge sendromu
	Atopik ekzema, peteşi, kanlı dışkı, kulakta akıntı	Wiskott-Aldrich sendromu
	Nötropeni, pnömoni (Pneumocytis jiroveci), yineleyen enfeksiyonlar	X'e bağlı hiper IgM sendromu
<b>6 ay -5 yaş arası süt çocuğu ve oyun çocuğu</b>	Ağır enfeksiyöz mononükleoz	X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
	Yineleyen stafilkoksik abse ve pnömoni, kaba yüz, dermatit (kaşıntılı)	Hiper IgE sendrom
	İnatçı yineleyen pamukçuk, onikomikoz, tırnak distrofisi, endokrinopati, alopesi, vitiligo	Kronik mukokutanöz kandidiyazis
	Boy kısalığı, ince saç, ağır geçirilen suçüçüğü enfeksiyonu	Kıkırdak saç hipoplazisi
	Okulokutanöz albinizm, sık enfeksiyon	Chediak-Higashi sendromu
	Tekrarlayan abse, lenfadenopati, dermatit, pnömoni, osteomyelit	Kronik granülomatoz hastalık
<b>Büyük Çocuklar (5 yaş üzeri) ve Erişkinler</b>	Kronik enterovirüs ensefaliti, ilerleyici dermatomiyozit	X'e bağlı agammaglobulinemi
	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, ataksi, nöromotor gerileme, telenjektazi	Ataksi telenjektazi
	Yineleyen Neisseria menenjit	C6, C7, veya C8 eksikliği
	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, splenomegali, malabsorpsiyon, otoimmünite	Sık rastlanan değişken immün yetersizlik

Öykü ve fizik muayene bulguları ile immün yetersizlik düşünülen olguda birinci basamak laboratuvar incelemesi tam kan sayımı ve periferik yaymadır. Tam kan sayımında mutlak lenfosit ve nötrofil sayısına, trombosit düzeyine bakılmalıdır. Lenfosit değeri yaşa göre normal ise ağır T hücre yetersizliği dışlanabilir. Nötrofil sayısı enfeksiyon olmadığı halde yüksek seyrediyorsa lökosit adhezyon defekti akla gelmelidir. Wiskott-Aldrich hastalığı için trombositopeninin varlığı ve trombosit hacminin küçük olması tipiktir.[26][27]

Ön planda antikor eksikliği düşünülüyorsa serum immünglobulin değerleri bakılarak, yaşa göre normal değerlerine göre yorumlanmalıdır. İmmünglobulin düzeyleri normal ise hastada sık enfeksiyon öyküsü var ve >4 yaş ise IgG alt gruplarına bakılmalıdır. Tüm bu değerler normal ise antikor eksikliği akla gelmeli, buna yönelik olarak izohemaglutinin ve spesifik antikor yanıtı (difteri, tetanoz, Hib, pnömokok aşısı yanıtı) istenmelidir. Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda akım sitometrisi ile CD19 ve CD20 monoklonal antikorlar kullanılarak B hücre sayısı saptanmalıdır. Normalde lenfositlerin % 10'u B hücrelidir. X'e bağlı agammaglobulinemide oran % 1'in altındadır. İmmünglobulin düzeyleri normalin altında olmasına rağmen diğer antikor testleri normal ise gastrointestinal veya üriner sistemden protein kaybına yol açabilecek patolojiler araştırılmalıdır. [26][27]

Eğer T hücre veya kombine immün yetersizlik düşünülüyor ise yaşamın ilk aylarında akciğer grafisi timus varlığı açısından değerlendirilebilir. T hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde en kolay test, gecikmiş tip hipersensitivite deri testleridir (PPD, kandidin, tetanoz v.s). Periferik kandaki T hücre sayısı CD2, CD3, CD4, CD8 monoklonal antikorlar kullanılarak akım sitometrisi ile saptanabilir. [26][27]

Fagositer sistemde bozukluklarından şüpheleniliyor ise mutlak nötrofil sayısı değerlendirilmelidir. Nötrofillerin öldürme fonksiyonlarını değerlendirmek için tarama testi olarak NBT (Nitroblue tetrazolium) testi yapılabilir. Lökosit adhezyon defekti söz konusuysa akım sitometrisi kullanılarak Tip I için CD18 ve CD11, Tip II için CD15 monoklonal antikorlarıyla bu proteinlerin yüzey ekspresyonu belirlenebilir. [26][27]

Kompleman sistemi bozukluğu düşünüldüğünde CH50 ilk yapılacak testtir, hemolitik aktiviteyi gösterir. Genellikle sistemdeki genetik bozukluklarda çok düşük değerlerdedir. Gerekli görüldüğünde kompleman sistemi komponentlerinin her birinin serum düzeyleri istenebilir [26][27]

Primer immün yetersizlik olduğu şüphelenilen bir hastada öykü, fizik muayene ve ilk basamak laboratuvar incelemeleri ile tanıya varmak çoğunlukla mümkündür. Ancak, her

durumda, moleküler düzeyde genetik bozukluğun saptanması çok önemlidir. Böylece, hastalık hakkında kesin bilgi, tedavi yaklaşımı, prenatal tanı ve genetik danışma sağlanabilir.[26]

**Tablo 14:** Primer immün yetmezlikte tanısal testler

Birinci basamak testler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tam kan sayımı ve periferik yayma</li><li>• Kantitatif immünglobulin seviyesi tayini (IgG, IgM, IgA) Radyolojik görüntüleme</li><li>• Solunum fonksiyon testleri</li></ul>
İkinci basamak testler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aşı yanıtlarının değerlendirilmesi (tetanoz, difteri, pnömokok)</li><li>• IgG subgrup analizi</li><li>• Lenfosit subgrup analizi (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56)</li><li>• Kompleman seviyeleri (CH50, C3, C4)</li><li>• Cilt testleri</li><li>• Mononükleer hücre proliferasyon testleri</li><li>• NBT (Nitroblue tetrazolium)</li></ul>
Üçüncü basamak testler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enzim tayini (adenozin deaminaz, pürin nükleotid fosforilaz) NK hücre sitotoksik çalışma</li><li>• Fagositer hücre testleri</li><li>• İmmünohistokimyasal ve flow sitometrik inceleme</li><li>• Sitokin testleri</li><li>• Gen analizi</li></ul>

### 2.1.6. Primer İmmün Yetmezlikli Hastalarda Tedavi

PİY'ler kronik hastalıklardır ve uygun tedavi edilmedikleri takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedirler. PİY'lerin tedavisinde iki amaç vardır:

1. İzolasyon ve bakteriyel, fungal enfeksiyonlar için profilaktik antibiyotik kullanımı ile sık enfeksiyonları önlemek ve oluşacak enfeksiyonları kontrol altına almak.

2. İntravenöz immünglobulin infüzyonu, subkutan immünglobulin tedavisi, hematopoetik kök hücre transplantasyonu ve gen terapisi ile immün sistemin eksik veya fonksiyonu bozuk kısımlarını yerine koymak.

### **2.1.6.1: Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünglobulin Tedavisi**

İnsan plazma kaynaklı immünglobülin ürünleri 1952 yılından beri başta immün yetersizlikler olmak üzere çok sayıda hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İmmünglobülin preparatları; intravenöz (IV), subkutan (SC) ya da intramüsküler (IM) yolla verilebilir.[1]

Bruton, ilk olarak agammaglobülinemi tanılı bir hastada subkutan immünglobülin kullanımını denemiş, ancak sonrasında Janeway ve ark. [28] ile Gitlin [29] intramüsküler kullanımı tercih etmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'den sonra dünya genelinde intramüsküler kullanımı standart hâle gelmiştir[2]. Daha sonraki yıllarda intravenöz yolla daha fazla volümde ilaç uygulanabilmesi nedeniyle IV kullanım tercih edilmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda özellikle primer immün yetersizlikli (PİY) hastaların tedavisinde subkutan uygulanması, daha hızlı olması ve yan etki olasılığının düşük olması nedeniyle hekimler tarafından daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır [31]

### **2.1.6.2: İntramuskuler İmmünglobulin Tedavisi (İMİG)**

İntramuskuler enjeksiyon konsantre( %16'lık solüsyon), sık aralıklarla, haftada bir verilen bir yöntemdir. Sık verilmesine rağmen pekçok vakada istenilen serum IgG düzeyleri sağlanamamıştır. Uygulamanın acı vermesi ve sık aralıklarla olması özellikle çocuk hasta grubunda belirgin bir zorluk oluşturmakta, uygulama sırasında yanlılıkla kana karışması ciddi anafilaktik reaksiyonlara neden olmaktadır. Tüm bu sebeplerle kullanımı günümüzde kısıtlıdır. Profilaktik ya da teröpatik dozlarda kullanılmaktadır. Uzun dönem replasmanlarda intravenöz immünglobulin (İVİG) ya da subkutan immünglobulin (SCİG) tercih edilir.[33][30]

### 2.1.6.3: İntrevenöz İmmünglobulin Tedavisi (İVİG)

Antikorların tedavide kullanılması ile ilgili ilk gelişmeler 19. yüzyılın sonlarında yaşanmıştır. Emil von Behring ve Sihibassaburo Kitasato'nun çalışmaları ile tedavide immün serum kullanımının temelleri atılmıştır [32]. 1960 yılında Barandun ve arkadaşları düşük pH'da ve düşük konsantrasyonda pepsin ile intravenöz (IV) kullanıma uygun bir gamaglobulin preparatı elde etmişlerdir. Ancak, başlangıçta şiddetli ve yıkıcı reaksiyonlara neden olabileceği düşünülerek Ig'lerin IV yolla verilmesinden sakınılmıştır. IV Ig tedavisi (İVİG), ilk defa 1979 yılında antikor eksikliği bulunan hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmıştır [33]. Bugüne kadar yapılan çalışmalar neticesinde 2. ve 3. kuşak İVİG preparatları geliştirilmiş, birçok ticari ürün piyasalara sunulmuştur.

İVİG preparatları, çok sayıda vericiden elde edilen plazmalardan üretilmektedir. Ticari olarak liyofilize ya da sıvı şeklinde üretilmiş olan preparatları vardır. İVİG imalatında saf ürün elde etmek için kromatografik arıtma, proteoliz ve hidroliz gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır [34]. İVİG'in üretim sürecindeki son ürün, hemen hemen bütünüyle IgG içerirken eser miktarda IgM ve IgA ihtiva etmektedir. Sıvı ürünlerin konsantrasyonu %3-6 arasındadır. Ancak yapılan çalışmalarda %10-12'lik İVİG solüsyonlarının güvenle kullanılabilmesi gösterilmiştir [35]

Replasman sonrasında yarı ömrü 15 ile 22 gün arasındadır, bazı hastalarda maksimum 40 güne kadar uzayabilmektedir.

Hipogamaglobunemi ya da agaglobunemi hastalarında başlangıçta İVİG replasmanı yavaş infüzyon şeklinde yapılması anafilaksi riskini azaltma açısından önemlidir. Başlangıç dozu 400 mg/kg/ay'dır. Serum IgG düzeylerini 400-600mg/dl tutacak şekilde 3 haftada bir replasman yapılarak tedavi kişiselleştirilir.

İVİG infüzyonu ile meydana gelen yan etkilerin çoğunluğu minimal düzeydedir ve çoğu infüzyon hızı ile ilgilidir [36][37]. Genellikle ilk birkaç uygulama esnasında görülür ve primer immün yetersizliğe sahip olan hastalarda daha sık meydana gelir. Yan etkilerin büyük bir kısmı vazomotor ya da anaflaktoid tipte olup solukluk, terleme, bulantı, kusma, düşük düzeyde ateş, kas ağrıları, taşikardi ve kan basıncı değişiklikleri gibi bulgular gelişir [36]. İnfüzyonlar 1-3 saatte verildiğinde reaksiyonların görülme sıklığı azalır (< %5). Nadir olarak IgA ya karşı IgE tipi antikorlar meydana gelerek gerçek anafilaksi gelişebilir. Hızlı infüzyonlarda ve hipo-agamaglobulinemili hastalarda anafilaksi ve şok riski artmıştır, bu durumlarda infüzyon durdurularak hızlıca semptomatik tedavi başlanmalıdır.

## **2.2: Subkutan İmmünglobulin Tedavisi (SCİG)**

### **2.2.1: Tarihçe:**

1980'li yılların ortalarında İsveç'te, İVİG tedavisine bağlı hepatit C vakalarının artması nedeniyle artık IV tedavinin etik olmacağı düşünülerek IMIG tedavisine geçilmiş fakat birçok hastada sistemik yan etki görülmüştür. Alternatif tedavi olarak IMIG preparatı ile hızlı subkutanöz infüzyon yöntemi kullanılmıştır. 10 ml şırıngalar ve kelebek iğneler kullanılarak aylık total doz haftalara bölünerek azaltılan dozlarda verilmiştir. SCİG tedavisi ile ilgili ilk yayın; 1991 yılında İsveç'da 25 erişkin CVID ve X-linked agamaglobunemi hastasındanda SCİG infüzyonu (100 mg/kg/hafta) ile yapılan çalışmadır. Bu çalışmada 21 hasta daha önce IMIG ya da İVİG tedavisi almış, 4 hasta daha önce hiç tedavi almamıştı. SCİG tedavisi ile sistemik reaksiyonların belirgin şekilde azaldığı, basit lokal reaksiyonların görüldüğü ve IgG seviyelerinde artış olduğu görülmüştür. Bu yüz güldürücü sonuçlardan sonra Norveç ve Danimarka'da da çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. İnfüzyon öncesinde yüksek IgG değerleri, güvenli bir yöntem olması ve hastanın kendisinin de uygulayabilmesi SCİG tedavisini tüm Avrupa ülkelerinde popüler hale getirmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda 1-11 yaş arasındaki çocuklar da güvenilir bir yöntem olduğu ortaya koyulmuştur.[38]

### **2.2.2: SCİG Tedavisinde Doz**

PİY tedavisinde aylık immünglobulin dozu 400-600 mg/kg olarak planlanmakta, hastanın IgG düzeyleri ve klinik gerekliliğe göre arttırılabilmektedir. SCİG tedavisine doz ayarlaması Avrupa ve Amerika arasındaki yayınlarda farklılık göstermektedir. Avrupadaki yayınlar incelendiğinde, hastanın almakta olduğu aylık immünglobulin dozu birebir oranda yada haftalık 100mg/kg/doz olarak hesaplanırken, Amerika kaynaklı yayınlarda ise ürün derişimine bağlı olarak değişen katsayılarla (%16 için x1,37 ve %20 için 1,53) hesaplama yapılmıştır.[38] Amerika ve 22 Avrupa ülkesinde %16 yada %20 konsantrasyonda olan preparatlar SCİG tedavisi için kullanılmasına rağmen ülkemizde %16 ve %20 konsantrasyonda immünglobulin preparatı bulunmadığı için %10'luk preparatlar kullanılmaktadır. Hastanın kilo ve yaş ve klinik durumuna göre yakın dozlar düzeltilerek verilebilir. Hastaya göre haftada 1 ya da 2, ya da 2 haftaya bir uygulanabilir. Hastalar yaşam rutinine göre infüzyon sıklığını ayarlayabilir, örneğin tatile gittiği bir dönemde sıklıklar değiştirilebilir. Tedavi dozları için seçenek sunmak her hastayı enfeksiyondan koruyan IgG

çukur değerinin farklı olduğunu göstermek açısından önemlidir. Bakteriyel enfeksiyon takibi IgG değerini yükseltmekten daha önemlidir. Literatürde İVİG ve SCİG tedavisinde başlangıç doz 0,4 g/kg olarak önermekle birlikte persistan bronşektazi varlığında doz 0,6 g/kg olarak artmaktadır.[38]

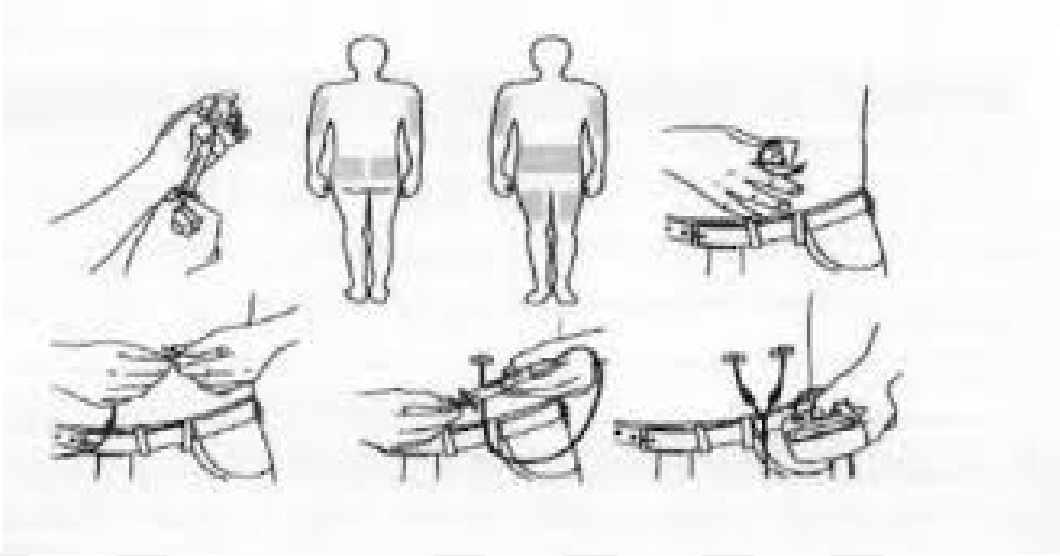
### 2.2.3: SCİG Tedavisinde İnfüzyon Tekniği

İmmüoglobülinlerin subkutan uygulanması 3 farklı şekilde olmaktadır. “Geleneksel (traditional)” yolla, infüzyon pompası yardımıyla haftalık infüzyon uygulanırken, “hızlı itme (rapid push)” yöntemi ile bir enjektör ve kelebek iğne aracılığıyla daha düşük hacimlerde, günlük ya da haftada birkaç kez gibi sıklıklarla infüzyon uygulanmaktadır. Son olarak, “hiyaluronidaz aracılı SCİG (hyaluronidasefacilitated subcutaneous immünoglobulin, fSCİG)” yöntemi ile 3-4 haftada bir immüoglobülin replasmanı yapılabilmektedir. Bu yöntemde, immüoglobülinin önce hiyaluronidaz enjekte edilmekte, böylece dokudaki hiyaluronan yıkılarak, daha fazla hacimde immüoglobülin uygulanabilmesi sağlanmaktadır. Hiyaluronidaz aracılı SCİG kullanımı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde 18 yaşı üzeri hastalar için onay almıştır [4].

SCİG infüzyonu subkutan yağ dokuya yapılmalıdır. Yanlışıklıkla intradermal yapılan uygulamalar yan etki oranını arttırdığı için dikkatli olunmalıdır. Normal vücut kitle indeksine sahip hastalar için iğne ucunu 1-1,5 cm kadar yağ dokuda ilerletmek yeterlidir. İnfüzyon için kullanılan kelebek iğne uçları çocuklar, yağ dokusu az ve kas dokusu fazla kişiler için daha uygundur. Subkutan immüoglobülin uygulaması için karın alt yüzü, uyluk üst dış yanı ile kolun arkasına yapılabilir.[ Resim 2] İnfüzyon öncesi bölge alkol ile temizlenir. İnfüzyon öncesi ağrıyı azaltmak için soğuk uygulama ya da lokal anestetik kremler kullanılabilir. İnfüzyon için sıklıkla süt çocukları için 4-6 mm uzunluğunda 24-27 gauge, adolesan ve erişkinler için 1,9 cm uzunluğunda 23-25 gauge yumuşak setli kelebek iğneler kullanılmaktadır.[39]

Yüzde 10 ve %20 konsantrasyonlu SCİG preparatları için önerilen infüzyon hacmi vücut ağırlığı 40 kilogramın altında olan hastalar için 20 mL, >40 kg için ise 30 mL olarak belirlenmiştir. İnfüzyon hızı başlangıç için bölge başına 15 mL/ saat (<40 kg) ila 20 mL/saat (>40 kg) olmalıdır. Tolere edildiği takdirde sırasıyla 20 mL/saat ve 30 mL/saat hızına çıkılabilir.[40]

**Resim: 2:** SCİG Uygulama Bölgeleri



#### **2.2.4: SCİG Tedavi Monitorizasyonu**

Subkutan immünglobulin uygulaması ile hastanın enfeksiyonsuz olarak izlenebileceği, uygun immünglobülin seviyelerine sahip olması hedeflenmektedir. Bu düzey, bireyin bazal IgG seviyesi, immünglobülin uygulama yolu, IgG'nin hastadaki yarılanma ömrü gibi faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmekte; enfeksiyon, fizyolojik stres, renal ya da gastrointestinal kayıp gibi nedenlerle düşebilmektedir. Hastaların izlemi sırasında geçirdiği enfeksiyonlar kaydedilmeli ve serum IgG seviyeleri ile ilişkisi incelenmelidir. Enfeksiyon kontrolü sağlanamazsa haftalık IgG dozu %10-20 oranında arttırılabilir. Doz değişiminden 8-12 hafta sonra kararlı kan konsantrasyonuna ulaşılabilir. Bazı immün yetersizlik sendromlarında hastalarda tedavi öncesi serum IgG düzeyleri normal hatta yüksek olabilir. Bu hastalarda immünglobülin doz ayarlamasında serum IgG monitorizasyonundan yararlanılmadığı için enfeksiyon geçirmediikleri SCİG dozuna ulaşılması hedeflenmelidir.[41]



## 2.2.5 : SCİG Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

Sıklıkla, enjeksiyon uygulanan bölgede şişlik, kızarıklık, ağrı gibi lokal reaksiyonlar meydana gelmekle birlikte 12-24 saatte geçmektedir. Lokal yan etki görülme sıklığı tekrarlayan infüzyonlar ile azalmaktadır. Bununla birlikte, ateş, baş ağrısı, mide bulantısı, sırt ağrısı gibi semptomlar gözlenebilir. [42] (**Tablo.15**)

**Tablo: 15:** İmmünglobülin kullanımı ile ilişkili yan etkiler [31]

Hafif yan etkiler (sık, çoğunlukla akut)	İnfüzyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık Ateş, titreme, yanaklarda kızarıklık Anksiyete, yorgunluk, halsizlik Mide bulantısı, kusma Hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi Hiponatremi Nötropeni Direkt Coombs pozitifliği
Orta şiddette yan etkiler (daha ender, çoğunlukla geç dönemde)	Persistan baş ağrısı Aseptik menenjit Hemolitik anemi Serum hastalığı/artrit Dermatolojik yakınmalar Aşı etkinliği ile etkileşim
Ciddi yan etkiler	Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon Renal komplikasyonlar Pulmoner komplikasyonlar Tromboz/emboli Kolit Kan kaynaklı enfeksiyon hastalıkları

### 2.2.6: SCİG Tedavisi ve Yaşam Kalitesi

Kronik hastalığa sahip kişiler belirli bir eğitim, yaşam şekli ve davranış değişikliğine sahip olmalıdır. İmmün yetmezlik nedeniyle tedavi olan olguların yaşam boyu replasman tedavisi alması ve sürekli sağlık ekipleriyle birlikte olması gereklidir. SCİG evde tedavi modelinde aileye infüzyon eğitimi verildiği ve tedavinin bir parçası olması sağlandığı için hastalığı anlaması, tedaviye adaptasyonu ve kendini sağlık ekibin bir üyesi olarak görmesi sağlanmaktadır. [38]

Yapılan birçok çalışmada evde SCİG tedavisi uygulayan bireylerin yaşam kalitesinin arttığının gösterilmiştir. Tedavinin bir parçası oldukları için aile içi ilişkilerin iyileştiği, infüzyonu günlük aktivitelerinin bir parçası olarak kabul ettikleri gösterilmiştir.[43]

## 3. HASTALAR VE YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda tanısı konularak izleme alınan primer ve sekonder immün yetmezlikli ve İVİG tedavisi alan, Mayıs 2015 ve Ağustos 2018 yılları arasında SCİG tedavisine geçilen 31 hasta çalışmaya alındı. 24 hasta (%77,4) SCİG tedavisine devam ederken 7 hasta (%22,6) ilk uygulama sonrasında tedaviyi bıraktı. Toplam 25 erkek (%80,6), 6 kız (%19,4) hasta çalışmaya alınırken, 20 erkek (%83,3), 4 kız (%16,7) hasta SCİG tedavisine devam etti. E/K oranı tüm primer immün yetmezliklerde benzer şekilde görüldüğü üzere 5/1 'di. SCİG tedavisine geçilen bütün hastalar çalışmaya dahil edildi, herhangi bir dışlama kriteri kullanılmadı. Çalışmaya alınan tüm olguların tanı ve SCİG tedavisine devam eden olguların tanıları **Tablo 16** ve **Grafik 1** de verilmiştir. CVID hastalarında moleküler tanı koyulma oranı yaklaşık %20 iken, çalışmamızdaki CVID olgularının (n=13) %46'sının (n=6) moleküler tanısı mevcuttu.

**Tablo 16:** Çalışma grubunun özellikleri ve tanıları

Olgu No	Yaş/Yıl	Cinsiyet	Başvuru Tarihi/Yıl	Tanı Tarihi/Yıl	Tanı	Moleküler Ve Genetik Tanı
1 MY	18	E	2001	2001	Protein kaybettiren enteropati	İntestinal lenfanjiyektazi
2 EOK	23	E	2011	2011	CVID	Henüz sonuçlanmadı
3 BKA	8	E	2013	2013	Kombine immün yetmezlik	<b>PLCG2</b> de heterozigot p.ser718Arg mutasyon saptandı.
4 ÇÇ	7,5	E	2011	2014	TTC37 mutasyonu	<b>TTC37</b> geninde c.2210 T>C p.val 737A1a homozigot mutasyon saptandı.
5 KMG	32	E	1990	1996	Bruton hastalığı	<b>BTK</b> geninde Glutamik asit 76 to stop ( <b>guanine358timin</b> )
6 MBİ	5	E	2014	2014	Bruton hastalığı	<b>BTK Arg5256/g</b> hemizigot mutasyon saptandı.
7 MMÖ	29	E	2001	2001	X'linked Lenfoproliferatif hastalık	<b>SH2D1A</b> geninde c.163C>T <b>R55Ter</b> hemizigot mutasyonu saptandı.
8 ÖD	28	E	2002	2002	CVID	<b>TNFSF13B gene (TACI)</b> : Pro97Pro ve Ser277Ser sinonim a.a. mutasyonları saptandı.
9 BYT	14	K	2013	2013	CVID	Mutasyon saptanmadı.
10 UCY	16	E	2007	2007	CVID	<b>TNFSF13 gene (APRIL)</b> : Asn96Ser a.a mutasyonu saptandı. <b>TNFSF13B gene (TACI)</b> : Thr27Thr sinonim a.a. mutasyonu saptandı.
11 KK	15	E	2014	2008	Protein kaybettiren enteropati	İntestinal lenfanjiyektazi
12 OK	11	E	2015	2015	CVID	Henüz sonuçlanmadı

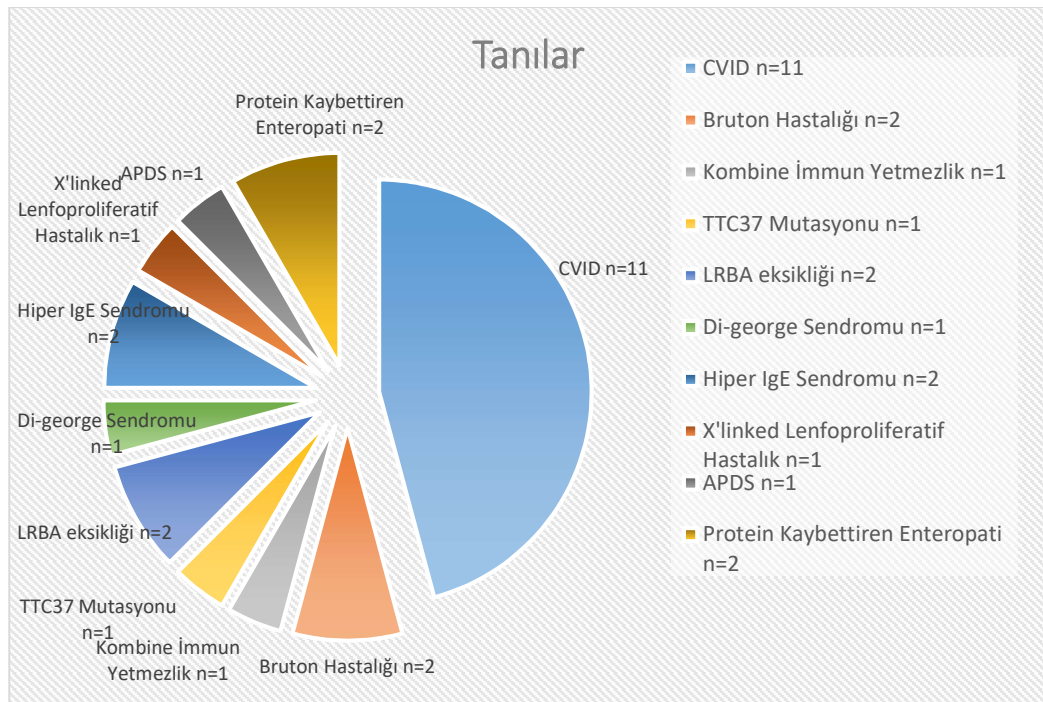
13 DA	11	E	2007	2007	Di-George sendromu	FISH 22q11 delesyonu saptandı.
14 ŞD	22	E	2011	2011	Activated PI3K-delta sendromu(APDS)	PIK3CD geninde c.970C>G p.Arg324Gly mutasyon saptandı.
15 ÖÖ	26	E	2009	2009	CVID	TACI : heterozigot c.204-205 insA (p.L69TfsX12) mutasyon saptandı.
16 FÖ	11	E	2010	2016	LRBA eksikliği	LRBA geninde c.2496C>A, p.cys382Ter(P.c832*) mutasyon saptandı. IPEX-like tabloda idi. FOXP3 ve CD25 geni normal bulundu.
17 VÖ	13	E	2014	2016	LRBA eksikliği	LRBA geninde c.2496C>A, p.cys382Ter(P.c832*) mutasyon saptandı. IPEX-like tabloda idi. FOXP3 ve CD25 geni normal bulundu.
18 MG	12	K	2015	2015	HiperIgE sendromu STAT 3 defekti	STAT3 mutasyonu, c114C>T,p.Arg382Tryp mutasyonu saptandı.
19 İED	7,5	E	2015	2015	CVID	Mutasyon saptanmadı.
20 YC	19	E	2001	2001	CVID	TNFSF13 gene (APRIL) : Asn96Ser a.a mutasyonu saptandı. TNFSF13B gene (TACI) : Thr27Thr sinonim a.a. mutasyonu saptandı.
21 MST	12	K	2009	2009	CVID	Henüz sonuçlanmadı.
22 KDG	19	K	2007	2002	HiperIgE sendromu STAT 3 defekti	STAT3 mutasyonu (SH2 domaininde tirozin 657 sisteinle yer değiştirmiş) 1970A>G, Y657C
23 MYŞ	10	E	2013	2013	CVID	TACI mutasyonu: TNFRSF13 B heterozigot P.CYS 193 Ter stop kodon oluşturuyor OD geçişli tanımlanmış mutasyon hastalık etkeni
24 SK	10	E	2016	2016	CVID	Henüz sonuçlanmadı

\* Subkutan immünglobulin tedavisine devam etmeyen olgular(n=7)

25 YG*	29	E	1992	1992	Bruton hastalığı	BTK geninde Glutamik asit 76 to stop ( <b>guanine358timin</b> )
26 ŞEE*	15	K	2014	2013	CVID	<b>PLCG2</b> de heterozigot p.ser718Arg mutasyon saptandı.
27 ETS*	8	E	2016	2017	Bruton hastalığı	hemizigot <b>BTK c.36G&gt;C p.Lys12Asn</b> mutasyonu saptandı.
28 FBS*	13	E	2016	2017	Bruton hastalığı	hemizigot <b>BTK c.36G&gt;C p.Lys12Asn</b> mutasyonu saptandı.
29 ŞC*	11	K	2008	2008	CVID	Henüz sonuçlanmadı.
30 ÖFT*	18	E	2002	2002	Bruton hastalığı	<b>BTK</b> geninde <b>c.493T&gt;G (p.Cys165Gly)</b> hemizigot aa mutasyonu saptandı.
31 AMT*	16	E	2002	2002	Bruton hastalığı	<b>BTK</b> geninde <b>c.493T&gt;G (p.Cys165Gly)</b> hemizigot aa mutasyonu saptandı.

E: Erkek, K: Kız

**Grafik 1:** SCİG tedavisine devam eden olguların tanı dağılımı



SCİG tedavisine devam eden olgular 5 tanı grubuna ayrıldı. CVID, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri, Kombine immün yetmezlikler, Hiper IgE sendromu, sekonder immün yetmezlik olarak sınıflandırıldı. CVID grubuna; CVID ve X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıklar, Kombine immün yetmezlik grubuna; T+ kombine immün yetmezlikler, Di-george sendromu, LRBA eksikliği, APDS, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri grubuna; Bruton hastalığı ve TTC37 mutasyonu Hiper IgE sendromu grubuna; STAT3 defekti saptanan olgular, Sekonder immün yetmezlik grubuna; intestinal lenfanjiyektazi tanımlı olgular dahil edildi.( **Tablo 17**)

**Tablo 17:** Çalışmaya alınan olguların tanı grupları

<b>Tanı Grupları</b>	
<b>CVID</b> CVID X' e bağlı lenfoproliferatif Hastalık	<b>Kombine İmmün Yetmezlik</b> T+ Kombine immün yetmezlik Di-george Sendromu LRBA eksikliği APDS
<b>Bruton Hastalığı ve Diğer Primer Antikor Eksiklikleri</b> Bruton Hastalığı TTC37 mutasyonu	<b>Hiper IgE Sendromu</b> STAT3 mutasyonu
	<b>Sekonder İmmün Yetmezlik</b> İntestinal lenfanjiyektazi

Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı izlem dosyaları ve elektronik kayıtlardan bu hastaların immünoloji kliniğine ilk başvuru tarihi, başvuru yaşı, cinsiyet, tanısı, İVİG tedavisi başlangıç tarihi, dozu sıklığı, vücut ağırlığı, SCİG tedavisi başlamadan 1 yıl önceki serum IgG düzeyleri ortalaması, hastalığa bağlı mevcut komplikasyonlar( büyüme-gelişme geriliği, bronşektazi, kronik sinüzit, organomegali, otoimmünite...), İVİG aldığı dönemde 1 yıl içinde geçirilen ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı (ABE) ( bakteriyel pnömoni, bakteriyemi/sepsis, viseral abse, bakteriyel menenjit, septik artrit, osteomyelit), İVİG aldığı son 1 yıl içerisinde

enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sayısı, okula/işe devamsızlık sıklığı, İVİG tedavisine bağlı yan etkiler incelendi.

SCİG tedavisine başlama tarihi, tedavi başlama endikasyonları ( venöz damara ulaşım zorluğu, sık transfüzyon ihtiyacı, IV uygulamaya bağlı sık ve ciddi yan etki, IV infüzyonun uzun olması, hastaneye uzak bir yerde ikamet etme, hastaneye ulaşım zorluğu, kişisel tercih) belirtildi. SCİG tedavisinin 1. gün, 1.hafta, 2.hafta, 4.hafta, 8.hafta, 16. hafta, 24. hafta, 48. haftalarında, immünglobulin dozu, uygulama bölgesi, infüzyon hızı, lokal ( kızarıklık, şişlik, ağrı, kaşıntı) ve sistemik yan etki (baş ağrısı, ateş, kusma, diyare), uygulama öncesi bakılan serum IgG değerleri, tedavi uygulayıcı (hemşire, hasta, ebeveyn), uygulanan immünglobulin preparat ismi kaydedildi. Hastalar SCİG tedavisinin 1. günü, 24. haftası ve 48. haftasında yaşam kalitesi testleri ile değerlendirildi. (Tablo.18) SCİG tedavisine başlandıktan sonraki 1 yıl ABE, enfeksiyon, hastaneye yatış, okula devamsızlık sıklığı, serum IgG ortalaması değerlendirildi. (Tablo.19)

**Tablo 18:** Subkutan immünglobulin uygulama ve takip protokolü

SCİG	1.gün	1.hafta	2. hafta	4. hafta	8. hafta	16.hafta	24.hafta	48.hafta
Tarih								
Doz (volüm)								
Doz (gr)								
Ağırlık (kg)								
Uygulama yeri (karın cildi, uyluk)								
İnfüzyon hızı (dk) (uygulama süresi)								
Uygulama öncesi IgG								
Lokal yan etki (kızarıklık, şişlik, ağrı, kaşıntı)								
Sistemik yan etki (baş ağrısı, ateş, kusma, diyare)								
ÇİYKÖ*								
Preparat								

Uygulayıcı (hemşire, ebeveyn, hasta)								
-----------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

\*: 1. Gün, 24. Hafta, 48. Haftada uygulandı.

**Tablo.19:** SCİG tedavisi sonrası ilk 6 ay izlemde değerlendirilen parametreler

1. SCİG başlandıktan sonraki 1 yılda ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı  
(ABE: bakteriyel pnömoni, bakteriyemi/sepsis, visseral abse, bakteriyel menenjit, septik artrit, osteomyelit)
2. SCİG başlandıktan sonraki 1 yılda enfeksiyon sıklığı
3. SCİG başlandıktan sonraki 1 yılda hospitalizasyon sıklığı
4. SCİG başlandıktan sonraki 1 yılda okula/işe devamsızlık sıklığı
5. SCİG başlandıktan sonraki 1 yılda IgG ortalaması

SCİG tedavisine geçen hastalara son İVİG tedavisinden ortalama 15 gün sonra ilk uygulama yapıldı. SCİG tedavi dozu almakta olduğu İVİG tedavi dozu haftalık dozlara bölünerek hesaplandı. Haftada bir ya da 10 günde bir uygulama yapıldı. Yüzde 10 konsantrasyonda immünglobulin preparatları; KIOVIG ®, GAMUNEX ® çözeltileri kullanıldı. İlk uygulama SCİG tedavisi eğitim hemşiresi tarafından, 2. ve 3. uygulamalar eğitim hemşiresi eşliğinde hasta/ebeveyn tarafından hastanede yapıldı. Devam eden dozlar evde hasta/ebeveyn tarafından uygulandı. SCİG tedavisi bütün hastalara karın bölgesinden, umbilikusa yaklaşık 2-3 cm uzaklıktaki mesafeden, yumuşak setli kelebek iğne yardımıyla uygulandı. Tüm olgularda 25 gauge kelebek iğne (Medtronic Quick-set, Medtronic MiniMed, USAD) kullanıldı. Uygulama öncesinde bölge alkol ile temizlendi ve kuruması beklendi. Toplam doz karın iki yanından iki eşit doza bölünerek bölge başına; <40 kg hastalar için maximum 25 cc, >40 kg hastalar için maximum 35 cc, 2 ml/dk hızında 10-20 cc'lik enjektörler (Syringe Pump, SN-50F6, Sino Medical-Device Technology Co. Ltd. the people's republic of China) yardımıyla manuel hızlı infüzyon (rapid push) tekniği ile eş zamanlı uygulandı. Tek uygulamada maximum 10 gr immünglobulin uygulandı. Bölge sayısının



maksimum 8 ve maksimum infüzyon hızı erişkinlerde 240 ml/saat, çocuklarda 160 ml/saat olarak sınırlandırıldı. Hiçbir uygulama öncesinde premedikasyon uygulanmadı. İnfüzyon süreleri, uygulama bölgesi ve oluşan yan etkiler kayıt edildi.

### **Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği ( ÇİYKÖ) ( PedsQL)**

2-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek için Varni ve arkadaşları tarafından bir yaşam kalitesi ölçeğidir[44]. Çakın Memik (2005) tarafından 8- 18 yaş grupları için, Üneri (2005) tarafından 2- 7 yaş grupları için Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Türkçe'ye Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) adıyla çevrilmiştir[45][46]. Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği 2-4, 5-7, 8-12, 13-18 yaşları arasındaki çocuk ya da ergenler için ebeveyn formu ve 5-7, 8-12, 13-18 yaşları arasındaki çocuk ya da ergenler için öz bildirim formu olmak üzere toplam 7 formdan oluşmaktadır. Ergen ve çocuk formları birbirine benzer olmasına rağmen, çocuk ve ergenlerin bilişsel gelişim düzeylerindeki farklılıktan dolayı çocuk formlarında daha basit sözcükler kullanılmıştır [45]. Genel yaşam kalitesi ölçeklerinden olan ÇİYKÖ okul ve hastane gibi geniş popülasyonlar da, hem sağlıklı hem de hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanımı uygun olan bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Bu ölçek çocuk ve ergenlerin son bir ayını sorgulamaktadır. 5-7 yaşları arasındaki çocuklar için 3 seçenekli, 8-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenler için 5 seçenekli likert tipi ölçek şeklinde geliştirilmiştir. Maddeler 0-100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölünerek toplam puan elde edilmektedir. Ölçekte eksik doldurulan maddelerin olması halinde doldurulmuş maddelerin puanları toplanmakta ve işaretlenmiş madde sayısına bölünmektedir. Ölçeğin %50'sinden

fazlası doldurulmamış ise ölçek değerlendirmeye alınmamaktadır. Sonuçta ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır [45]. ÇİYKÖ 23 maddeden oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Puanlama 3 alanda yapılmaktadır. İlk olarak ölçek toplam puanı (ÖTP), ikinci olarak fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), üçüncü olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren madde puanlarının hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) hesaplanmaktadır [45].

### **3.2. Laboratuvar incelemeleri**

SCIĞ tedavi ve poliklinik kontrol süresi boyunca serum immünglobulin G düzeyleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, İmmünoloji Laboratuvar'ında yapıldı. Serum immünglobulinleri nefelometrik yöntemle, Dade Behring BN2 Nephelometer Analyzer ve ona uygun Dade Behring kitleri ile çalışıldı. Serum IgG düzeyleri mg/dl birimi ile ifade edildi. İmmünglobulin düzeyleri yaşa göre normal değerlere göre değerlendirildi.[47][48].

### **3.3. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) program ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arası kategorik veri karşılaştırmaları için Ki-Kare, numerik ve ordinal verilerin karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaşam kalitesi verilerinin değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubu ve Tanı Dağılımı

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda primer ve sekonder immün yetmezlik tanısı ile izlenen, Mayıs 2015 ve Ağustos 2018 tarihleri arasında SCİG tedavisine geçilen olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya toplam 31 hasta alınmıştır. Yirmi dört (%77,4) hasta SCİG tedavisine devam ederken, 7 (%22,6) hasta ilk uygulama sonrasında tedaviyi kendi isteğiyle bırakmıştır. SCİG tedavisine devam eden 24 hasta içerisinde, Bruton hastalığı tanısıyla izlenen 1 hasta tedavisinin 2. yılında eşlik eden komorbiditeleri (progresif nörodejenerasyon) nedeniyle 1 aylık çocuk yoğun bakım ünitesinde yatışı sonrasında exitus olmuştur. X' linked lenfoproliferatif hastalık tanısıyla izlenen 1 olgu SCİG tedavisinin 2. yılında kişisel ve psikolojik sorunları nedeniyle düzensiz kullanım sonucunda İVİG tedavisine geri dönmüştür. (Şekil 2) Tedaviyi kendi isteğiyle bırakan 7 olgudan 5'i Bruton hastalığı 2'si CVID tanısıyla izlenmekteydi. Bruton tanılı 2 olgu kardeşi ve 'karınlarına iğne girmesinden hoşlanmadıkları' için tedaviyi bıraktı. Bruton tanılı diğer 2 olgu da kardeşi ve ılımlı zeka gerilikleri olduğu için uygulama sırasında aşırı huzursuzluk ve tedaviye direnç olması nedeniyle tedaviyi bıraktı. Bruton tanılı 1 olgu ve CVID tanılı 1 olgu kendine enjeksiyon yapmak istemediği için, CVID tanılı diğer olgu da çocuğuna enjeksiyon yapamayacağını düşündüğü için tedaviyi bıraktı.

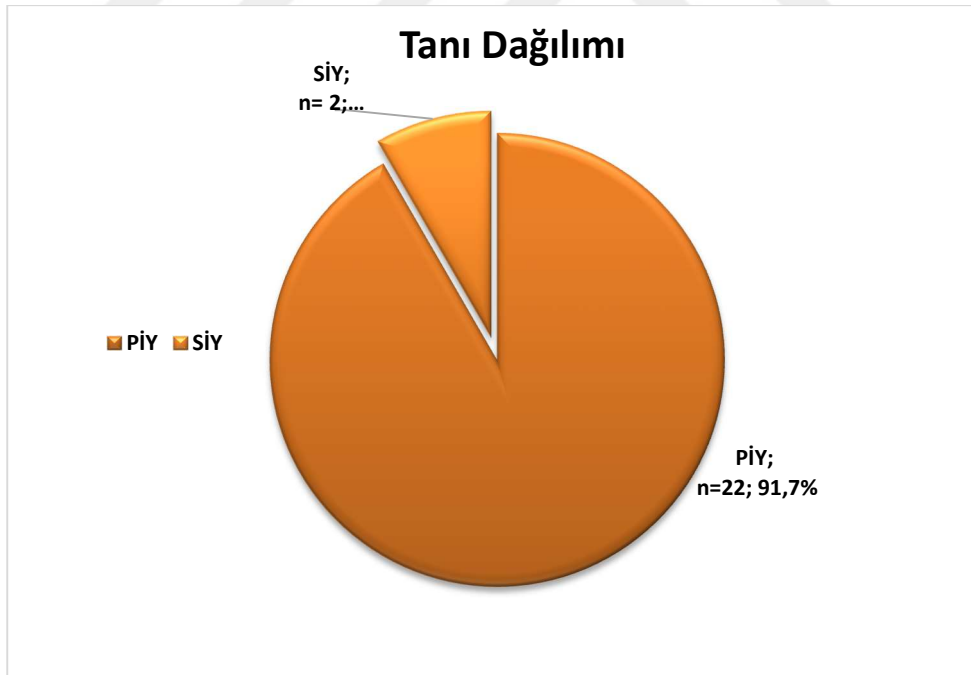
Şekil 2: Çalışmaya alınan tüm olgular



Çalışmaya alınan tüm olguların %93,6 (n=29) 'sı primer immün yetmezlik, %6,4 (n=2)'ü sekonder immün yetmezlik tanısıyla izlenmekteydi. Tanı dağılımı; CVID (n=13, %41,9), Bruton hastalığı (n=7, %22,6), kombine immün yetmezlik (n=1, %3,2), lenfoproliferatif hastalık (n=1, %3,2), LRBA eksikliği (n=2, %6,5), Di-george sendromu (n=1, %3,2), Hiper IgE sendromu (n=2, %6,5), APDS sendromu (Activated PI3K-delta syndrome ) (n=1, %3,2), TTC37 mutasyonu (n=1, %3,2) şeklindeydi. Hasta grubunun büyük kısmı CVID hastalarıydı. Hastaların bireysel olarak klinik durumları ayrıntılı olarak **Tablo 20** 'de verilmiştir.

SCIĞ tedavisine 24 hastanın devam etmesi nedeniyle istatistiksel analizler 24 hasta üzerinden yapılmıştır. SCIĞ tedavisine devam eden 24 olgunun % 91,7 'si primer immün yetmezlik (n=22), %8,3 'ü sekonder immün yetmezlik (n=2) tanısıyla izlenmekteydi.(**Grafik 2**)

**Grafik 2:** Çalışma grubunda primer ve sekonder immün yetmezlik dağılımı



**Tablo 20:** Çalışmaya alınan olguların demografik ve önemli özellikleri

Hasta No	Cins	Yaş	Semptom yaşı	Başvuru yaşı	Tanı yaşı	Tanı	Tanı grup	İVİG başlama yaşı	SCİG başlama yaşı	Komplikasyon	Enfeksiyon Sıklığı/yıl	Ağır enf. Sıklığı/yıl	Son durum
1 MY	E	18	1	1	1	İntestinal lenfanjiektazi	Sekonder immün yetmezlik	1	16	-Büyüme gelişme geriliği -İshal -Tekrarlayan plevral efüzyon/asit	10	6	SCİG tedavisine devam ediyor
2 EOK	E	23	11	16	6	CVID	CVID	16	21	-İshal -İnflamatuvar barsak hastalığı	1	0	SCİG tedavisine devam ediyor
3 BKA	E	8	2	4	4	Kombine immün yetmezlik	Kombine immün yetmezlik	4	7	-Bronşektazi -Lenfoproliferasyon	8	0	SCİG tedavisine devam ediyor
4 ÇÇ	E	7,5	1	1	1	TTC37 mutasyonu	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	4	6	-Rekürren pyoderma gangrenozum, aftöz stomatit	5	0	SCİG tedavisine devam ediyor
5 KMG	E	32	3	4	10	Bruton Hastalığı	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	10	30	-Bronşektazi Kronik sinüzit	5	0	SCİG tedavisine devam ediyor
6 MBİ	E	5	1	2	2	Bruton Hastalığı	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	2	4	-Büyüme-gelişme geriliği -Epilepsi -Nörodejenerasyon	1	0	Exitus oldu
7 MMÖ	E	29	9	12	12	Lenfoproliferatif hastalık	CVID	12	27	-Büyüme-gelişme geriliği -Bronşektazi -Splenomegali -Lenfoproliferasyon -Kronik ishal	2	1	2 yıl sonra İVİG tedavisine geçildi

8 ÖD	E	28	10	12	12	CVID	CVID	12	25	-Bronşektazi -Kronik sinüzit -Hepatomegali -Obsesif-kompulsif bozukluk	3	0	SCİG tedavisine devam ediyor
9 BYT	K	14	7	9	9	CVID	CVID	9	11	-Bronşektazi	12	0	SCİG tedavisine devam ediyor
10 UCY	E	16	4	5	5	CVID	CVID	5	13	-Kronik sinüzit -Paraziter enfeksiyon	2	0	SCİG tedavisine devam ediyor
11 KK	E	15	4	11	11	İntestinal lenfanjiektazi	Sekonder immün yetmezlik	11	12	-Büyüme-gelişme geriliği -Kronik ishal	1	0	SCİG tedavisine devam ediyor
12 OK	E	11	6	8	8	CVID	CVID	8	9	-Bronşektazi	1	0	SCİG tedavisine devam ediyor
13 DA	E	11	1	1	1	Di George Sendromu	Kombine immün yetmezlik	1	10	-Bronşektazi	12	2	SCİG tedavisine devam ediyor
14 ŞD	E	22	11	14	14	APDS	Kombine immün yetmezlik	14	19	-Bronşektazi -Lenfoproliferasyon -CMV enfeksiyonu	10	1	SCİG tedavisine devam ediyor
15 ÖÖ	E	26	12	17	13	CVID	CVID	13	23	-Remisyonunda ALL	3	0	SCİG tedavisine devam ediyor
16 FÖ	E	11	1	3	3	LRBA eksikliği	Kombine immün yetmezlik	3	9	-Büyüme-gelişme geriliği -Bronşektazi -Hepatomegali -Splenomegali -Lenfoproliferasyon	8	2	SCİG tedavisine devam ediyor

										-Kronik ishal -Nefropati			
17 VÖ	E	13	4	6	6	LRBA eksikliği	Kombine immün yetmezlik	6	10	Büyüme-gelişme geriliği -Bronşektazi -Splenomegali -Lenfoproliferasyon -Kronik ishal -Otoimmünite -Nefropati	10	3	SCİG tedavisine devam ediyor
18 YG	E	29	2	3	3	Bruton Hastalığı	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	3	27	-Bronşektazi	1	0	İlk SCİG tedavi uygulama sonrası bıraktı
19 ŞEE	K	15	9	12	1	CVID	CVID	12	13	-Bronşektazi -Kronik sinüzit -Seboreik dermatit	7	0	İlk SCİG tedavi uygulama sonrası bıraktı
20 ETŞ	E	8	1	6	2	Bruton Hastalığı	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	2	7	Yok	4	1	İlk SCİG tedavi uygulama sonrası bıraktı
21 FBS	E	13	4	11	6	Bruton Hastalığı	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	6	12	-Bronşektazi	4	2	İlk SCİG tedavi uygulama sonrası bıraktı

22 MG	K	12	4	9	9	Hiper IgE sendromu	Hiper IgE sendromu	9	11	-Büyüme-gelişme geriliği -Bronşektazi	2	1	SCİG tedavisine devam ediyor
23 İED	E	7,5	3	3	3	CVID	CVID	3	6	-Büyüme-gelişme geriliği -Splenomegali -Otoimmünite	4	0	SCİG tedavisine devam ediyor
24 YC	E	19	1	2	2	CVID	CVID	2	18	-Bronşektazi	2	1	SCİG tedavisine devam ediyor
25 ŞC	K	11	1	1	1	CVID	CVID	1	10	Yok	4	1	İlk SCİG tedavi uygulama sonrası bıraktı
26 MST	K	12	2	3	3	CVID	CVID	3	11	-Büyüme-gelişme geriliği	4	0	SCİG tedavisine devam ediyor
27 KDG	K	19	3	9	4	Hiper IgE sendromu	Hiper IgE sendromu	4	18	-Bronşektazi -Onikoliz	2	1	SCİG tedavisine devam ediyor



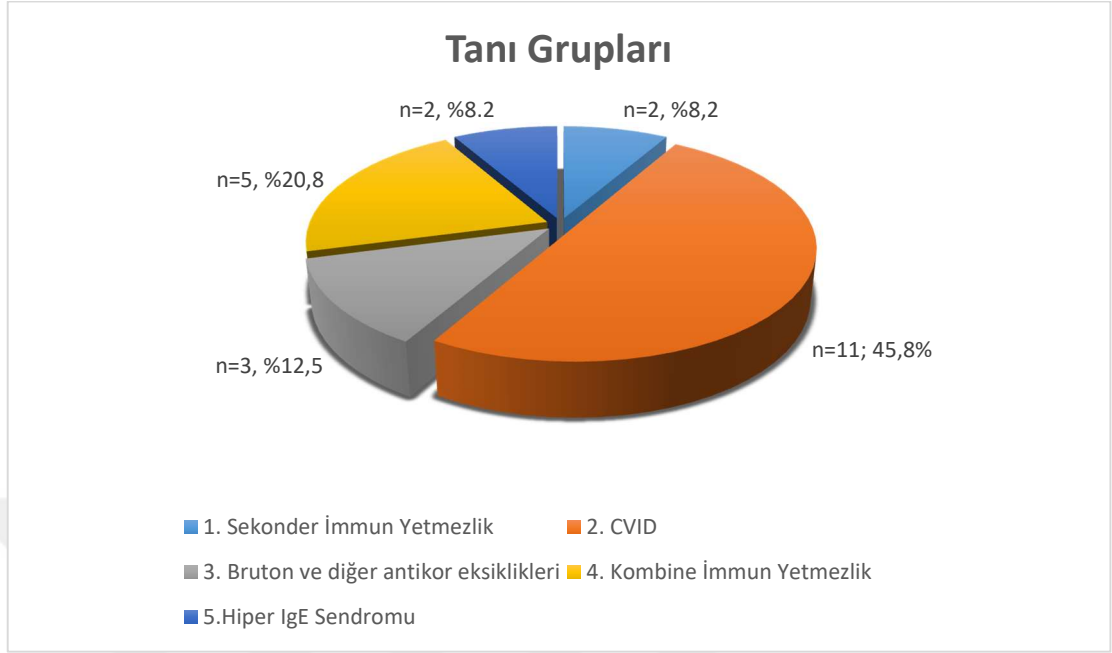
28 ÖFT	E	18	2	2	2	Bruton Hastalığı	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	2	17	-Bronşektazi -Kronik otit -Anemi	7	2	İlk SCİG tedavi uygulama sonrası bıraktı
29 AMT	E	16	1	1	1	Bruton Hastalığı	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	1	15	-Bronşektazi -Kronik sinuzit	4	1	İlk SCİG tedavi uygulama sonrası bıraktı
30 MYŞ	E	10	5	5	5	CVID	CVID	5	10	Yok	5	0	SCİG tedavisine devam ediyor
31 SK	E	10	4	7	7	CVID	CVID	7	10	Büyüme-gelişme geriliği -Bronşektazi -Diş çürükleri	5	1	SCİG tedavisine devam ediyor

Çalışma grubundaki 24 hasta tanılarına göre 5 gruba ayrıldı (**Tablo 21**). CVID (n=12, %50), Bruton ve diğer primer antikor eksiklikler (n=3, %12,5), Kombine immün yetmezlikler (n=5, %20,8), Hiper IgE sendromu (n=2, %8.3), Sekonder immün yetmezlik (n=2, %8.3) olarak sınıflandırıldı (**Grafik 3**).

**Tablo 21 : SCİG tedavisine devam eden olguların tanı grupları**

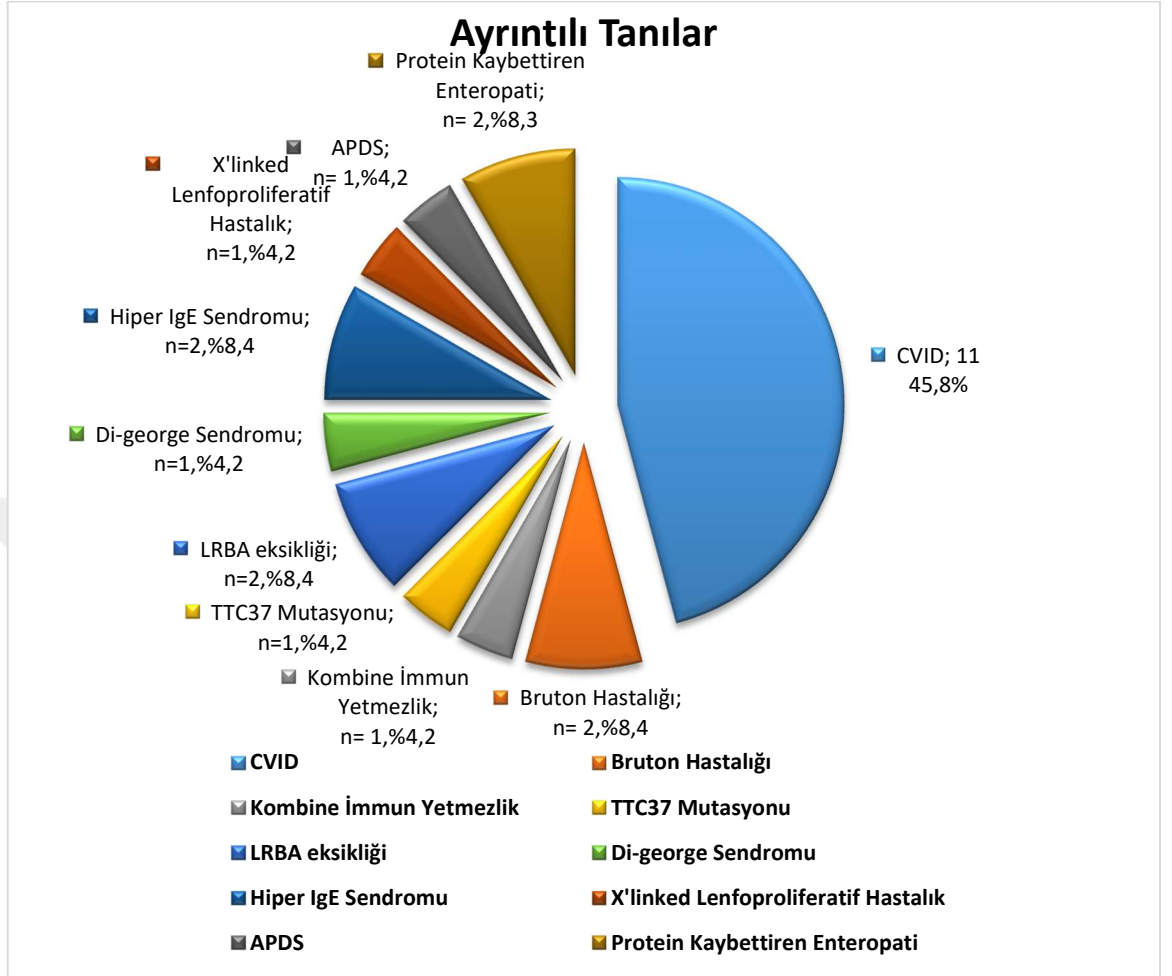
<b>Tanı Grupları</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde(%)</b>
<b>CVID</b>		
CVID	11	45,8
X' e bağlı lenfoproliferatif Hastalık	1	4,2
<b>Toplam</b>	<b>12</b>	<b>50</b>
<b>Bruton Ve Diğer Primer Antikor Eksiklikleri</b>		
Bruton Hastalığı	2	8,3
TTC37 mutasyonu	1	4,2
<b>Toplam</b>	<b>3</b>	<b>12,5</b>
<b>Kombine İmmün Yetmezlik</b>		
T+ Kombine immün yetmezlik	1	4,2
Di-george Sendromu	1	4,2
LRBA eksikliği	2	8,4
APDS	1	4,2
<b>Toplam</b>	<b>5</b>	<b>20,8</b>
<b>Hiper IgE Sendromu</b>		
STAT3 mutasyonu	<b>2</b>	<b>8,2</b>
<b>Sekonder İmmün Yetmezlik</b>		
İntestinal lenfanjiektazi	2	8,2
<b>Toplam</b>	<b>2</b>	<b>8,2</b>

**Grafik 3:** SCİG tedavisi alan olguların tanı grupları



Primer immün yetmezlik tanısıyla izlenen olguların immün fenotipik olarak tanılarına bakıldığında; CVID ( n=11, %45,8), Bruton hastalığı (n=2, %8.3), Kombine immün yetmezlik (n=1, %4.2), APDS (n=1, %4.2), LRBA eksikliği (n=2, %8.3), Hiper IgM sendromu (n=2, %8.3), Di-George sendromu (n=1, %4.2), X' linked lenfoproliferatif hastalık (n=1, %4.2), TTC37 mutasyonu (n=1, %4.2) olarak tanımlandı. Sekonder immün yetmezlik ile izlenen olguların hepsinde intestinal lenfenjiektiazi (n=2, %8,3) tanısı mevcuttu.( **Grafik 4**)

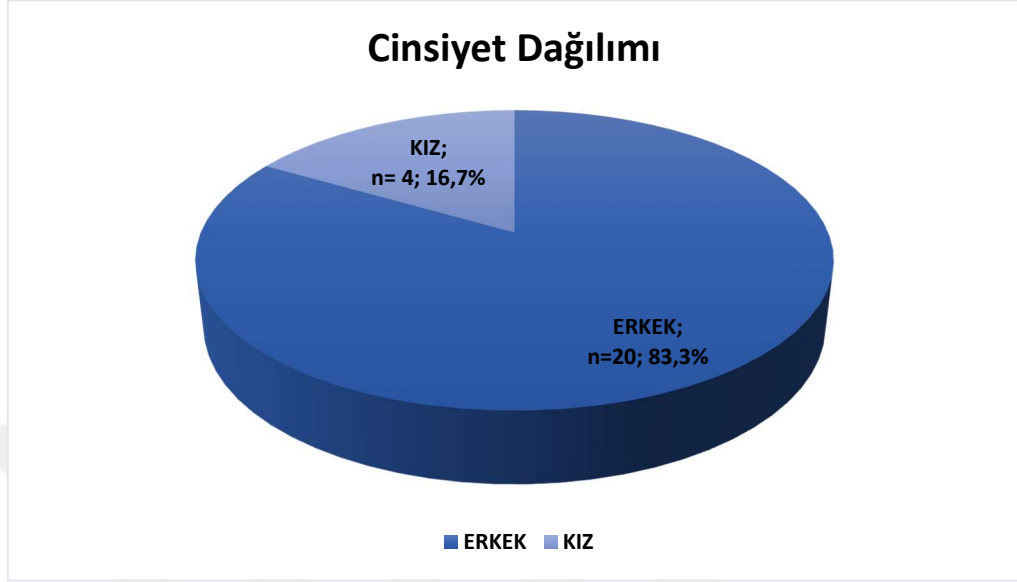
**Grafik 4:** SCİG tedavisi alan olguların ayrıntılı tanı dağılımı



#### 4.2. Demografik Özellikler

Çalışma grubunda hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 24 hastanın 22'si erkek (%83,3), 4'ü kızdı (%16,7) (**Grafik 5**). CVID (n=12) grubunda 2 kız, 10 erkek, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri (n=3) grubunda 3 erkek, Kombine immün yetmezlik (n=5) grubunda 5 erkek, Hiper IgE sendromu (n=2) grubunda 2 kız, Sekonder immün yetmezlik (n=2) 2 erkek olgu mevcuttu. Cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Grafik 5:** SCİG tedavisi alan olguların cinsiyet dağılımı



SCİG tedavisine devam eden olguların yaş ortalaması  $15,9 \pm 7,60$  ( 5,08-32,16), semptomların başlama yaşı ortalaması  $4,54 \pm 3,57$  yaş (1-12 yaş), hastaneye başvuru yaşı ortalaması  $6,83 \pm 4,85$  yaş (1-17 yaş), tanı alma yaşı  $6,83 \pm 4,85$  yaş (1-16 yaş), İVİG tedavisi başlama yaşı  $6,83 \pm 4,44$  yaş (1-16 yaş), SCİG tedavi başlama yaşı  $14,1 \pm 7,07$  yaş (4-30 yaş) 'dı. (Tablo 22) Yaş, semptom yaşı, başvuru yaşı, tanı yaşı, İVİG tedavisi ve SCİG tedavisi başlama yaşı kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 22:** SCİG tedavisi alan olguların yaş verileri

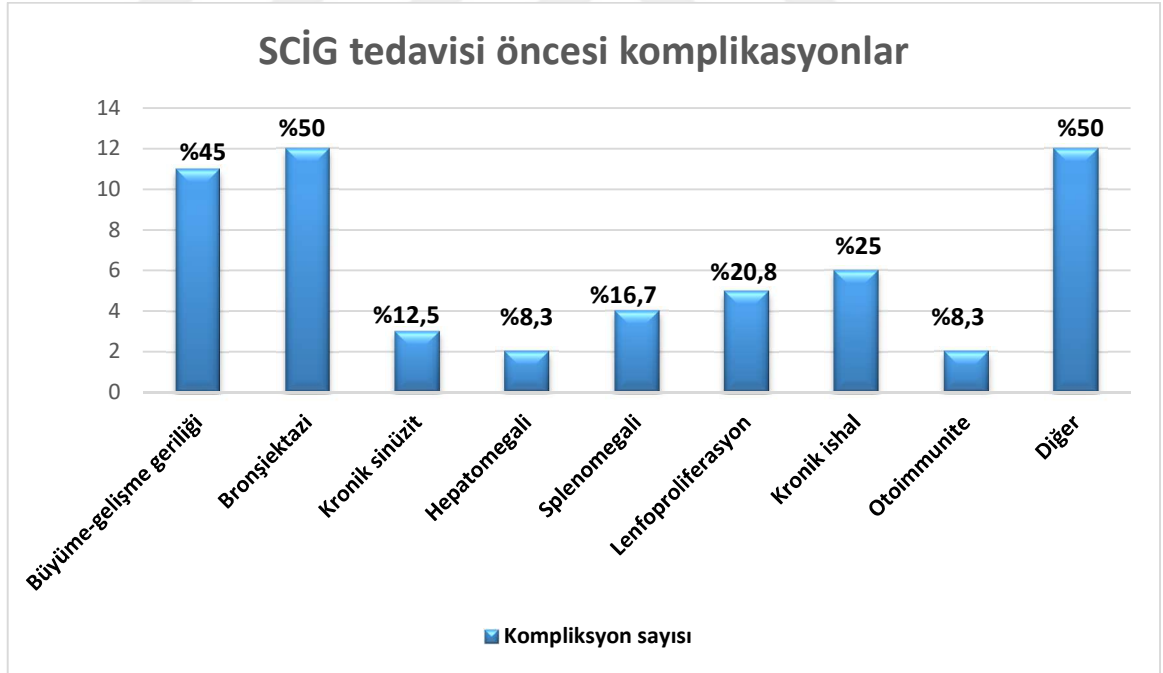
	Minimum /yaş	Maximum/ yaş	Ortalama yaş
Yaş	5,08	32,16	$15,9 \pm 7,60$
Semptom yaşı	1	12	$4,54 \pm 3,57$
Başvuru yaşı	1	17	$6,83 \pm 4,85$
Tanı yaşı	1	16	$6,83 \pm 4,44$
İVİG başlama yaşı	1	16	$6,83 \pm 4,44$
SCİG başlama yaşı	4	30	$14,1 \pm 7,07$

### 4.3. SCİG Tedavisi Öncesi İzlemede Klinik Ve Laboratuvar Özellikler

Olguların İVİG tedavisi aldığı döneme ait komplikasyonları; büyüme gelişme geriliği, bronşektazi, kronik sinüzit, hepatomegali, splenomegali, lenfoproliferasyon, kronik ishal, otoimmünite ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. CVID tanısıyla izlenen 1 hastada komplikasyon görülmezken, 23 hastada hastalıklarına bağlı komplikasyonlar mevcuttu. Olguların 7' sinde bir komplikasyon görülürken 16 'sında  $\geq 2$  komplikasyon görülmektedir.

Büyüme gelişme geriliği 11 olguda (%45), bronşektazi 12 olguda (%50), Kronik sinüzit 3 olguda (%12,5), hepatomegali 2 olguda (%8,3), splenomegali 4 olguda (%16,7), ishal 6 olguda (%25), otoimmünite 2 olguda (%8,3), diğer komplikasyonlar 12 olguda (%50) görülmektedir. (Grafik 6)

**Grafik 6:** SCİG tedavisi öncesi mevcut komplikasyonlar



Diğer komplikasyonlar incelendiğinde; Hiper IgE sendromlu bir olguda onikoliz, CVID tanısıyla izlenen bir olguda tekrarlayan diş çürükleri, CVID tanısıyla izlenen bir olguda seboreik dermatit, LRBA tanısıyla izlenen iki olguda nefropati, CVID tanısıyla izlenen bir olguda remisyonunda akut myeloblastik lösemi(AML), APDS tanısıyla izlenen bir olguda sitomegalovirus(CMV) enfeksiyonu, CVID tanısıyla izlenen bir olguda paraziter hastalık(giardiazis), CVID tanısıyla izlenen bir olguda şizoafektif bozukluk, Bruton hastalığı tanısıyla izlenen bir olguda epilepsi ve progresif nörolojik dejenerasyon, TTC37 mutasyonu tanısıyla izlenen bir olguda tekrarlayan pyoderma gangrenozum, CVID tanısı ile izlenen bir hastada inflamatuvar barsak hastalığı, intestinal lenfenjektiazi tanılı bir olguda tekrarlayan plevral efüzyon ve asit mevcuttu. Bruton hastalığı tanısıyla izlenen ve dirençli epilepsi, büyüme gelişme geriliği progresif nörodejenerasyonu, bronşektazisi olan olgu , SCİG tedavisinin 2. yılında Mart 2018 ve Mayıs 2018 ‘ de 2 kez pnömoni nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatışı sonrasında Mayıs 2018’ de gram negatif sepsis nedeniyle exitus olmuştur.

Mevcut komplikasyonların tanı gruplarına göre dağılımı incelenmiştir (**Tablo 23**). Büyüme gelişme geriliği; CVID hastalarının %41,7(n=5) ‘sinde, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri hastalarının %33,3(n=1)’ünde, kombine immün yetmezlik hastalarının %40 (n=2)’ında, hiper IgE sendromu hastalarının %50 (n=1)’sinde, sekonder immün yetmezlik hastalarının %100(n=2)’ü nde saptanmıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bronşektazi; CVID hastalarının %41,7(n=5) ‘sinde, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri hastalarının %33,3(n=1)’ünde, kombine immün yetmezlik hastalarının %100(n=5)’ünde, hiper IgE sendromu hastalarının %50(n=1)’ sinde, saptanmış, sekonder immün yetmezlik hastalarında saptanmamıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (**p=0,01**) Özetle, bronşektazi en yüksek oranda kombine immün yetmezlik hasta grubunda saptanmıştır.

Kronik sinüzit; CVID hastalarının %16,7(n=2) ‘sinde, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri hastalarının %33,3(n=1)’ünde saptanmıştır. Kombine immün yetmezlik, hiper IgE sendromu, sekonder immün yetmezlik hastalarında saptanmamıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hepatomegali; CVID hastalarının %8,3(n=1) ‘ünde, kombine immün yetmezlik hastalarının %20(n=1)’sinde saptanmış, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri,

hiper IgE sendromu, sekonder immün yetmezlik hastalarında saptanmamıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Splenomegali; CVID hastalarının %16,7 (n=2)'sinde, kombine immün yetmezlik hastalarının %40 (n=2)'ninde saptanmış, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri, hiper IgE sendromu, sekonder immün yetmezlik hastalarında saptanmamıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Lenfoproliferasyon; CVID hastalarının %8,3 (n=1) 'ünde, kombine immün yetmezlik hastalarının %80(n=4)'ninde saptanmış, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri, hiper IgE sendromu, sekonder immün yetmezlik hastalarında saptanmamıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (**p=0,009**) Kısaca, lenfoproliferasyon kombine immün yetmezliklerin en sık rastlanan komplikasyonudur.

Kronik ishal; CVID hastalarının %16,7 (n=2) 'sinde, kombine immün yetmezlik hastalarının %40 (n=2)'ninde, sekonder immün yetmezlik hastalarının %100 (n=2) 'sinde saptanmış, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri, hiper IgE sendromu, hastalarında saptanmamıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Otoimmünite; CVID hastalarının %8,3 (n=1) 'ünde, kombine immün yetmezlik hastalarının %20 (n=1)'sinde saptanmış, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri, hiper IgE sendromu, sekonder immün yetmezlik hastalarında saptanmamıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Diğer komplikasyonlar; CVID hastalarının %41,7 (n=5) 'sinde, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri hastalarının %66,7 (n=2) 'sinde, kombine immün yetmezlik hastalarının %60 (n=3)'ında, hiper IgE sendromu hastalarının %50 (n=1)' sinde, sekonder immün yetmezlik hastalarının %50 (n=1)'sinde saptanmıştır. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. CVID hastalarında; seboreik dermatit, diş çürükleri, paraziter enfeksiyon, şizoafektif bozukluk, inflamatuvar barsak hastalığı, remisyonunda AML, Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksiklikleri hastalarında; epilepsi, ilerleyici nörodejenerasyon ve pyoderma gangrenosum, kombine immün yetmezlik hastalarında; nefropati, CMV enfeksiyonu, hiper IgE sendromu hastalarında; onkolojik, sekonder immün yetmezlik hastalarında; tekrarlayan plevral efüzyon/asit mevcuttur.



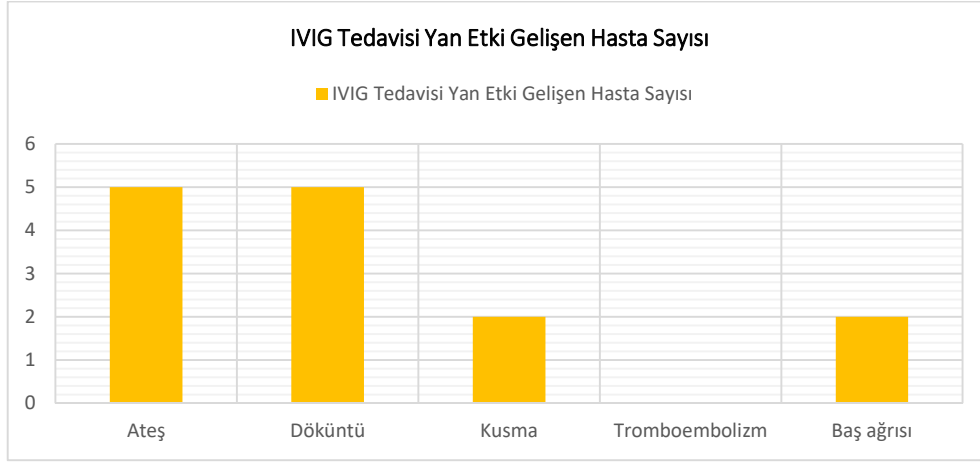
**Tablo 23:** SCİĞ tedavisi öncesi tanı gruplarına göre komplikasyon dağılım sayıları ve yüzdeleri

	BGG	Bron- şektazi	Kronik Sinuzit	Hepato- megali	Spleno- megali	Lenfoprolif- erasyon	Kronik İshal	Otoim- munité	Diğer*
<b>CVID</b>	n=5 (%41,7)	n=5 (%41,7)	n=2 (%16,7)	n=1 (%8,3)	n=2 (%16,7)	n=1 (%8,3)	n=2 (%16,7)	n=1 (%8,3)	n=5 (%41,7)
<b>Bruton ve diğer primer antikör eksiklikleri</b>	n=1 (%33,3)	n=1 (%33,3)	n=1 (%33,3)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=2 (%66,7)
<b>Kombine İmmün Yetmezlik</b>	n=2 (%40)	n=5 (%100)	n=0	n=1 (%20)	n=2 (%40)	n=4 (%80)	n=2 (%40)	n=1 (%20)	n=3 (%60)
<b>Hiper İgE Sendromu</b>	n=1 (%50)	n=1 (%50)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=1 (%50)
<b>Sekonder İmmün Yetmezlik</b>	n=2 (%100)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=2 (%100)	n=0	n=1 (%50)
<b>Tüm grup</b>	n=11 %45	n=12 %50	n=3 %12,5	n=2 %8,3	n=4 %16,7	n=5 %20,8	n=6 %25	n=2 %8,3	n=12 %50
<b>P değeri</b>	0,60	<b>0,01</b>	0,615	0,82	0,49	<b>0,009</b>	0,69	0,82	0,92

\*Diğer komplikasyonlar: onikoliz, diş çürüğü, seboreik dermatit, nefropati, remisyonda AML, CMV enfeksiyonu, paraziter enfeksiyon, şizoafektif bozukluk, epilepsi, nörodejenerasyon, plevraefüzyon/asit

İVİĞ tedavisine bağlı yan etkiler; tranfüzyona bağlı alerjik reaksiyon (döküntü, bronkospazm...), transfüzyon esnasında ateş, transfüzyon sonrasında ilk 24-48 saat içerisinde kusma, tromboembolizm ve baş ağrısı olarak belirlendi. Olguların 15 'inde (%64,5) herhangi bir yan etki gelişmezken, 9 'unda (%37,5) yan etki görüldü. Tranfüzyona bağlı döküntü 5 hastada (%20,8), ateş 5 hastada (%20,8), kusma 2 hastada (%8,3), baş ağrısı 2 hastada (%8,3) görülürken, tromboembolizm hastaların hiçbirinde saptanmadı.(**Grafik 7**) Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

**Grafik 7: İVİG tedavisine bağlı yan etkiler**



Çalışma grubunda olan 24 hasta SCİG tedavisi öncesi son 1 yılda ortalama  $22,39 \pm 13,78$  (5-45) gr/doz  $0,52 \pm 0,15$  (0,17-1) gr/kg/doz İVİG tedavisi almaktaydı. İki tedavi arası ortalama süre  $41,08 \pm 14,82$  (10-75) gün 'dü. Ortalama IgG değeri  $640 \pm 376,25$  (136-1938) mg/dl idi.

Tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde; CVID hastaları ortalama  $0,52$  (0,35-0,80) g/kg/doz İVİG alırken, 2 tedavi arasındaki süre ortalama  $48,3$  (30-75) gün, ortalama IgG değeri  $533,8$  (136-740) mg/dl 'idi. Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksikliği grubunda ortalama  $0,47$  (0,45-0,50) g/kg/doz İVİG alırken, 2 tedavi arasındaki süre ortalama  $35$  (30-45) gün, ortalama IgG değeri  $677,50$  (425,60-1214) mg/dl 'idi. Kombine immün yetmezlik grubunda ortalama  $0,59$  (0,17-1) g/kg/doz İVİG alırken, 2 tedavi arasındaki süre ortalama  $34,20$ (21-45) gün, ortalama IgG değeri  $677,5$ (424-1214) mg/dl 'idi. Hiper IgE sendromu grubunda ortalama  $0,50$ (0,50-0,50) g/kg/doz İVİG alırken, 2 tedavi arasındaki süre ortalama  $45$ (45-45) gün, ortalama IgG değeri  $1542$  (1146-1938) mg/dl 'idi. Sekonder immün yetmezlik grubunda ortalama  $0,50$ (0,50-0,50) g/kg/doz İVİG alırken, 2 tedavi arasındaki süre ortalama  $20$ (10-30) gün, ortalama IgG değeri  $220$ (169,4-274) mg/dl 'idi. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değer saptanmamıştır. (**Tablo 24**)

**Tablo 24:** SCİG tedavisi öncesi tanı gruplarına göre son 1 yıl İVİG tedavisi verileri

	<b>Tüm grup</b> (n=24)	<b>CVID</b> (n=12)	<b>Bruton H. ve diğer primer antikor eksiklikleri</b> (n=3)	<b>Kombine İmmün Yetmezlik</b> (n=5)	<b>Hiper IgE Sendromu</b> (n=2)	<b>Sekonder İmmün Yetmezlik</b> (n=2)	<b>P değeri</b>
<b>İVİG gr/ kg/doz</b>							
Ortalama	0,52	0,52	0,47	0,59	0,50	0,50	0,42
Min-max	0,17-1	0,35-0,80	0,45-0,50	0,17-1	0,50-0,50	0,50-0,50	
<b>İVİG tedavi interval (gün)</b>							0,09
Ortalama	41,08	48,3	35	34,20	45	20	
Min-max	10-75	30-75	30-45	21-45	45-45	10-30	
<b>IgG değeri (mg/dl)</b>							0,056
Ortalama	640	533,8	677,50	677,5	1542	220	
Min-max	136-1938	136-740	425,60-1214	424-1214	1146-1938	169,4-274	

Çalışma grubunda olan 24 hastanın yıllık ortalama enfeksiyon sıklığı  $4,95 \pm 3,67$  (1-12) kez, ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı  $0,87 \pm 1,36$  (0-6) kez, hastaneye yatış sayısı  $0,62 \pm 1,37$  (0-6) kez, hastaneye yatış süresi  $8,00 \pm 22,70$  (0-107) gün, okula/işe devamsızlık süresi  $26,04 \pm 30,83$  (0-107) gündü. **(Tablo 25)**

Tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde; enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sıklığı ve okula/işe devamsızlık arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ağır enfeksiyon sayısına bakıldığında CVID grubunda 0,33(0-1), Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksikleri grubunda 0,33(0-1), Kombine immün yetmezlik grubunda 1,6(0-3), Hiper Ig E grubunda 1(1-1), sekonder immün yetmezlik grubunda 3(0-6) kez ağır enfeksiyon geçirdiği saptandı. Sekonder immün yetmezlik grubunda ağır enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sayısı, süresi ve okula devamsızlık süresinin fazla olması, intestinal lenfjenjektazili olgunun katater enfeksiyonu, tekrarlayan pleural efüzyon ve assit nedeniyle uzun hastane yatışlarının olması ve buna bağlı olarak da okula devamsızlık süresinin artmış olduğu düşünüldü. Enfeksiyon sıklığının en çok olduğu grup ise kombine immün yetmezlik grubuydu. **(Tablo 26)**

**Tablo 25:** SCİG tedavisi öncesi son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerleri

	Minimum	Maximum	Ortalama
Enfeksiyon sıklığı	1	12	4,95±3,67
Ağır enfeksiyon sıklığı	0	6	0,87±1,36
Hastaneye yatış sayısı	0	6	0,62±1,37
Hastanede yatış süresi (gün/yıl)	0	107	8,00±22,70
Okula/işe devamsızlık(gün/yıl)	0	120	26,04±30,83

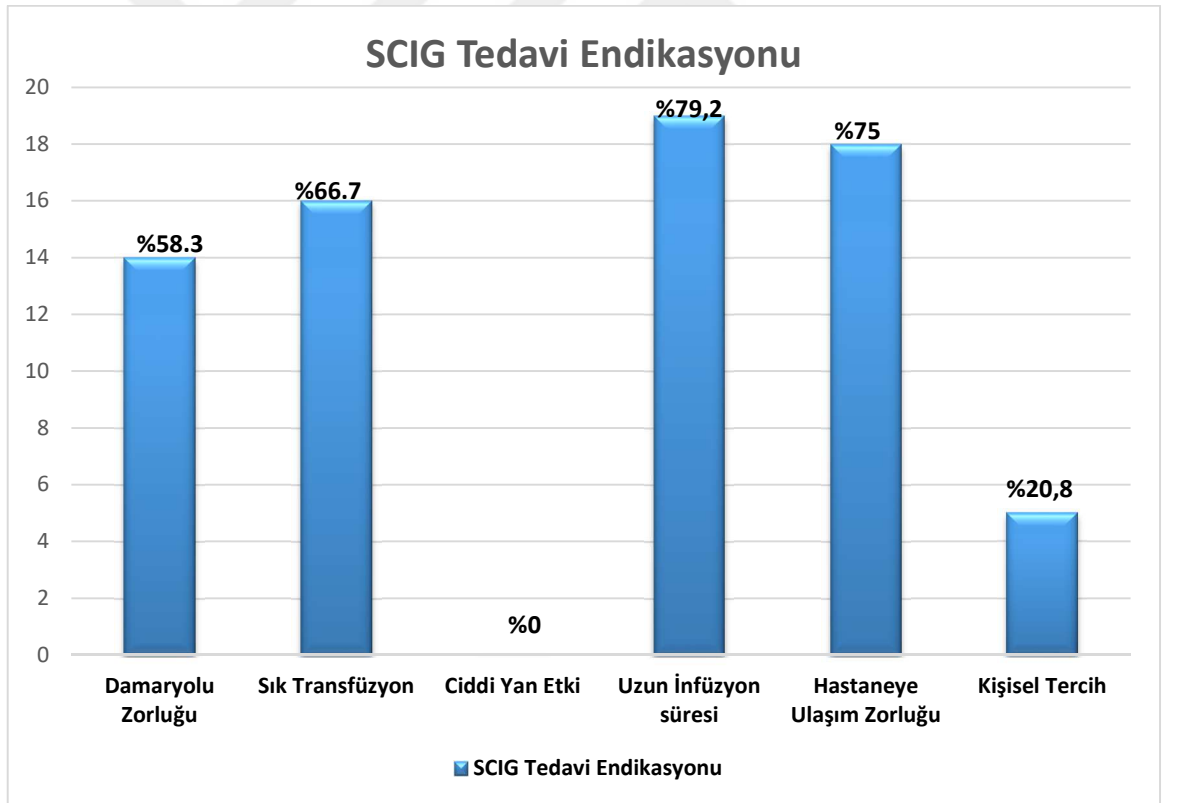
**Tablo 26:** Tanı gruplarına göre SCİG tedavisi öncesi son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerleri

	Tüm grup (n=24)	CVID (n=12)	Bruton H. ve diğer primer antikor eksiklikleri (n=3)	Kombine İmmün Yetmezlik (n=5)	Hiper IgE Sendromu (n=2)	Sekonder İmmün Yetmezlik (n=2)
<b>Enfeksiyon sıklığı</b>						
Ortalama	4,95	3,6	4	<b>9,6</b>	2	5,5
Min-max	1-12	1-12	1-6	<b>8-12</b>	2-2	1-10
<b>Ağır enfeksiyon sıklığı</b>						
Ortalama	0,87	0,33	0,33	<b>1,6</b>	1	<b>3</b>
Min-max	0-6	0-1	0-1	<b>0-3</b>	1-1	<b>0-6</b>
<b>Hastaneye yatış sayısı</b>						
Ortalama	0,62	0,83	0,33	1,2	0,5	<b>3</b>
Min-max	0-6	0-1	0-1	0-3	0-1	<b>0-6</b>
<b>Hastanede atış süresi</b>						
Ortalama	8,00	0,58	3,3	<b>12,4</b>	3	<b>53</b>
Min-max	0-107	0-7	0-10	<b>0-36</b>	0-6	<b>0-107</b>
<b>Okula/işe devamsızlık(gün/yıl)</b>						
Ortalama	26,04	45,2	26,6	31,8	11,5	<b>90</b>
Min-max	0-120	0-60	0-60	0-90	7-16	<b>60-120</b>

#### 4.4. SCİG Tedavisi İzlemede Klinik Ve Laboratuvar Özellikler

Çalışma grubundaki 24 hastanın SCİG tedavisine başlama yaşı ortalama  $14,1 \pm 7,07$  yaş (4-30 yaş) 'dı. SCİG tedaviyi tercih etme nedeni; 14 olguda (%58,3) damar yoluna ulaşma zorluğu, 16 olguda (%66,7) sık transfüzyon ihtiyacı, 19 olguda (%79,2) uzun İVİG infüzyon süresi, 18 olguda (%75) hastaneye ulaşım zorluğu, 5 olguda (%20,8) kişisel tercih olurken, İVİG tedavisine bağlı ciddi yan etki nedeniyle tercih eden olgu olmamıştır. **(Grafik 8)** SCİG tedaviye geçerken olguların aylık almakta oldukları IgG dozu 4 haftalık doza bölünerek haftalık ortalama  $0,12 \pm 0,51$  g/kg/doz (0,06-0,31 g/kg/doz) IgG uygulanmıştır. Ortalama başlangıç infüzyon süresi 25,4 dk (10-60 dk) olup, 1 yılın sonunda ortalama infüzyon süresi 31.3 dk(12-90dk)'ya uzamıştır.

**Grafik 8:** SCİG tedavisine başlama endikasyonu dağılımı



SCİG uygulaması tüm olgularda ilk 3 uygulama eğitim hemşiresi ile birlikte uygulanırken devam eden uygulamaların %66.6'sı (n=16) ebeveynler tarafından, %33,3'ü

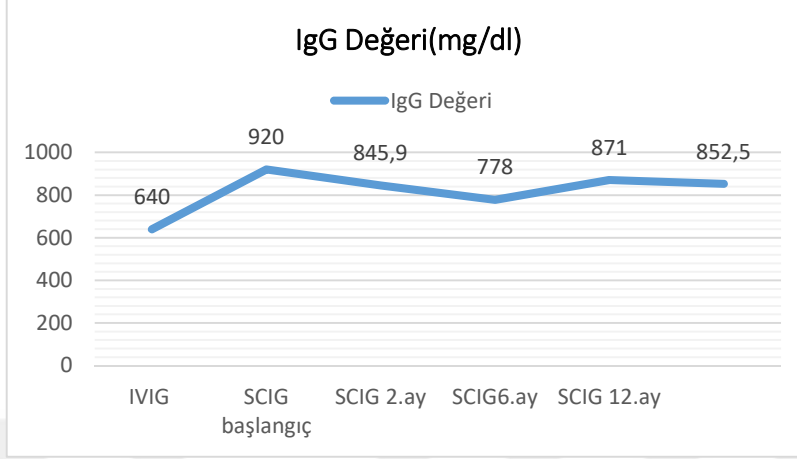
(n=8) hasta tarafından yapıldı. Tüm olgularda %10'luk çözeltide immünglobulin preparatı kullanıldı, 3 olguda (%12,5) GAMUNEX ®, 21olguda (%87,5) KIOVIG ® tercih edildi. SCİG uygulaması 23 hastaya göbekten yapılırken, 1 hastaya göbekten yapılmasından korktuğu için uyluktan yapıldı. Lokal yan etki (kızarıklık, şişlik ve hafif ağrı) 22 olguda (%61,7) görülürken, 2 olguda (%8,3) herhangi lokal bir yan etki görülmemiştir. SCİG tedavisine bağlı sistemik bir yan etki hiçbir olguda görülmemiştir. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değer saptanmamıştır.

Olguların İVİG tedavisi alırken son 1 yıldaki çukur IgG değeri 640 mg/dl (136-1938) iken, SCİG tedavisine başlandığında 920 mg/dl (164-1920), tedavinin 2. ayında 845,9 mg/dl (212-1940), 6. ayında 778mg/dl (118-2020), 12. ayında 871 mg/dl (315-2030), ilk 6 ortalamasında 852,5 mg/dl (210,8-1923,3), ilk 1 yıl ortalamasında 852,7mg/dl (225,7-1938) saptanmıştır.(**Tablo 27**) (**Grafik9,10**)

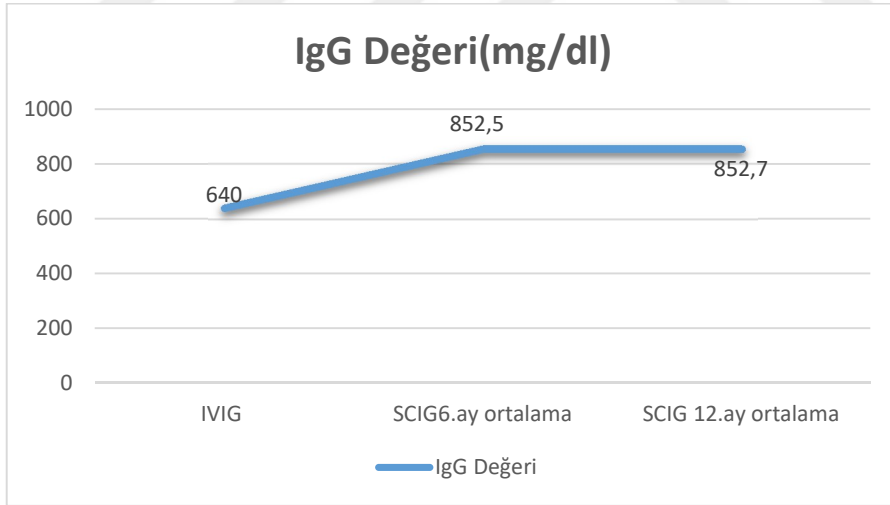
**Tablo 27: SCİG tedavi sonrası çukur IgG değerleri**

	<b>Ortalama (mg/dl)</b>	<b>Min-Max (mg/dl)</b>
<b>İVİG çukur IgG</b>	640	136-1938
<b>SCİG başlangıç IgG</b>	920	164-1920
<b>SCİG 2. ay IgG</b>	845,9	212-1940
<b>SCİG 6. ay IgG</b>	778	118-2020
<b>SCİG 12. ay IgG</b>	871	315-2030
<b>SCİG ilk 6 ay ort. IgG</b>	852,5	210,8-1923,3
<b>SCİG Son 1 yıl ort. IgG</b>	852,7	225,7-1938

**Grafik 9:** SCİG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-1



**Grafik 10:** SCİG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-2

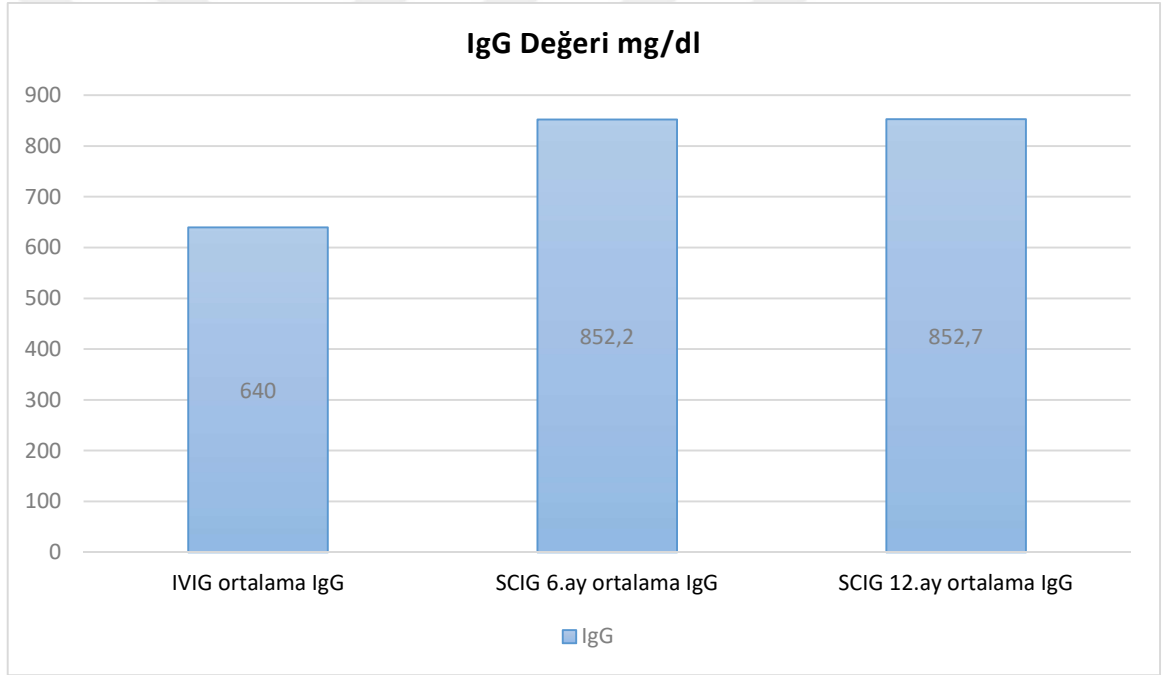


Tüm hasta grubunda; İVİG tedavisi ortalama IgG ile SCİG 6.ay ve 12. ay ortalama IgG karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p=0,00$ ) SCİG tedavisi 6. Ve 12 ay ortalma IgG değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.(**Tablo 28**) (**Grafik 11**)

**Tablo 28:** SCİG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması

		Ortalama (std. Devi.) (mg/dl)	P değeri
<b>Tüm Hasta Grubu</b>	İVİG IgG	640,53 (376,2)	<b>0,00</b>
	SCİG . ilk 6 ay ortalama IgG	852,2 (365,4)	
	İVİG IgG	651,28 (391,6)	<b>0,00</b>
	SCİG . ilk 12 ay ortalama IgG	852,7 (381,2)	
	SCİG . ilk 6 ay ortalama IgG	852,2 (365,4)	<b>0,719</b>
	SCİG . ilk 12 ay ortalama IgG	852,7 (381,2)	

**Grafik 11:** SCİG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması



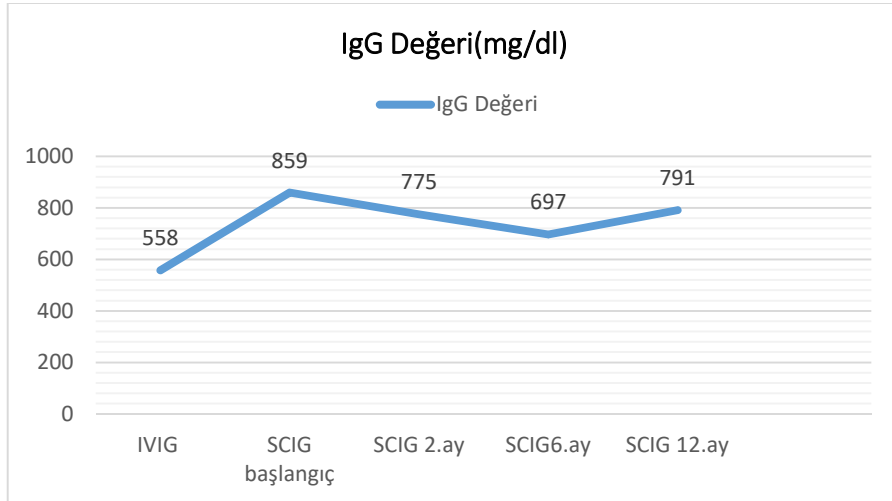
Hiper IgE sendromu bir immün regülasyon bozukluğu olduğu için IgG değerleri yüksek seyretmektedir. Bu yüzden çukur IgG değeri ortalama 640mg/dl saptanmıştır. Hiper IgE sendromlu 2 olgu çıkarılıp yeniden değerlendirildiğinde; İVİG tedavi çukur IgG değeri 558±235,98 mg/dl (136-1214mg/dl) olarak saptandı. HİES grubu çıkarıldığında ortalama değerler düşmesine rağmen SCİG tedavi çukur IgG değerinde İVİG tedavi çukur değerine göre 224 mg/dl 'lik bir artış olduğu gözlemlendi.(Tablo29) (Grafik 12,13)



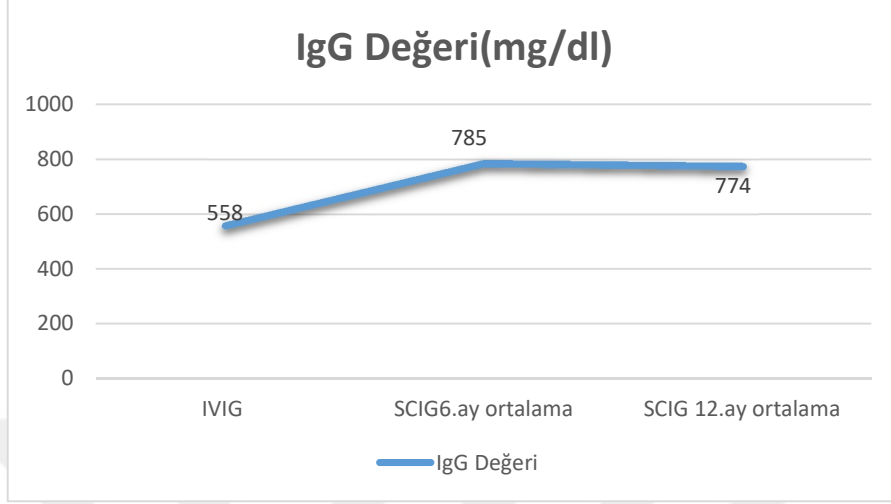
**Tablo 29:** SCİG tedavi sonrası çukur IgG değerleri(HİES grubu çıkarılınca)

	Ortalama (mg/dl)	Min-Max (mg/dl)
İVİG çukur IgG	558	136-1214
SCİG başlangıç IgG	859	164-1630
SCİG 2. ay IgG	775	212-1360
SCİG 6. ay IgG	697	118-1330
SCİG 12. ay IgG	791	315-1500
SCİG ilk 6 ay ort. IgG	782	210-1483
SCİG Son 1 yıl ort. IgG	775	225,7-1465

**Grafik 12:** SCİG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-1(HİES grubu çıkarılınca)



**Grafik 13:** SCİG tedavi sonrası çukur IgG değerleri-2(HİES grubu çıkarılınca)

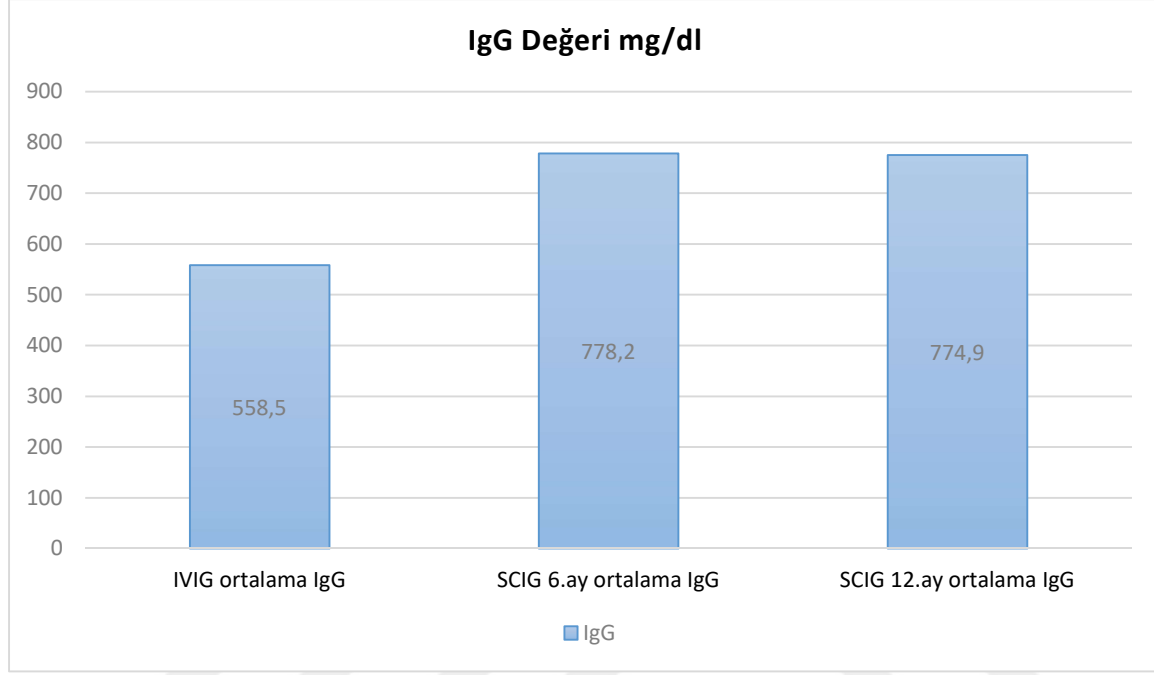


HİES hasta grubu çıkarıldığı zamanda; İVİG tedavisi ortalama IgG ile SCİG 6.ay ve 12. ay ortalama IgG karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (**p=0,00**) SCİG tedavisi 6. Ve 12 ay ortalama IgG değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (**Tablo 30**) (**Grafik 14**)

**Tablo 30:** SCİG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması (HİES grubu çıkarılınca)

		<b>Ortalama (mg/dl)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Tüm Hasta Grubu(n=20)</b>	İVİG IgG	558,5 (136-1214)	<b>0,00</b>
	SCİG . ilk 6 ay ortalama IgG	778,2 (210-1483)	
	İVİG IgG	558,5(136-1214)	<b>0,00</b>
	SCİG . ilk 12 ay ortalama IgG	774,9 (225,7-1465)	
SCİG . ilk 6 ay ortalama IgG	778,2 (210-1483)	<b>0,654</b>	
SCİG . ilk 12 ay ortalama IgG	774,9(225,7-1465)		

**Grafik 14:** SCİG tedavi öncesi ve sonrası ortalama IgG değerleri karşılaştırılması (HİES grubu çıkarılınca)



Tanı gruplarına göre IgG değerlerine bakıldığında; **(Tablo 31) (Grafik 15,16)** CVID grubunun; İVİG tedavisi alırken son 1 yıldaki çukur IgG değeri 553,8 mg/dl (136-740) iken, SCİG tedavisine başlandığında 818,66 mg/dl (423-1200), tedavinin 2. ayında 783,1 mg/dl (585-973), 6. ayında 688,2 mg/dl (225-875), 12. ayında 802,6 mg/dl (467-1230), ilk 6 ortalamasında 767,42 mg/dl (505-910), ilk 1 yıl ortalamasında 962,65mg/dl (499-903,7) saptanmıştır. IgG değerlerindeki artış CVID grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. **(p=0,00)**

Bruton hastalığı ve diğer primer antikor eksikliği grubunda; İVİG tedavisi alırken son 1 yıldaki çukur IgG değeri 677,5 mg/dl (425,6-1214) iken, SCİG tedavisine başlandığında 1065,66 mg/dl (837-1340), tedavinin 2. ayında 909 mg/dl (527-1240), 6. ayında 915,3 mg/dl (828-1070), 12. ayında 989,9 mg/dl (781,8-1248), ilk 6 ortalamasında 1001,1 mg/dl (774,8-

1261,6), ilk 1 yıl ortalamasında 989,7/dl (781,8-1248,5) saptanmıştır. IgG değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,11)

Kombine immün yetmezlik grubunda; İVİG tedavisi alırken son 1 yıldaki çukur IgG değeri 677,5 mg/dl (424-1214) iken, SCİG tedavisine başlandığında 1015,4 mg/dl (636-1630), tedavinin 2. ayında 836,2 mg/dl (483-1630), 6. ayında 711,2 mg/dl (118-1330), 12. ayında 862,8 mg/dl (411-1500), ilk 6 ortalamasında 837,4 mg/dl (416,5-1483), ilk 1 yıl ortalamasında 820,7 mg/dl (415,7-1465,6) saptanmıştır. IgG değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (**p=0,00**) CVID ve kombşne immün yetmezlik grubun 6. Aydaki ortalama çukur IgG değerinin düşük olması düzensiz uygulamaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hiper IgE sendromu grubunda; İVİG tedavisi alırken son 1 yıldaki çukur IgG değeri 1542 mg/dl (1146-1938) iken, SCİG tedavisine başlandığında 1690 mg/dl (1460-1920), tedavinin 2. ayında 1665 mg/dl (1290-2040), 6. ayında 1662 mg/dl (1305-2020), 12. ayında 1669 mg/dl (1308-2030), ilk 6 ortalamasında 1624,5 mg/dl (1325-1923), ilk 1 yıl ortalamasında 1630,8/dl (1323,2-1938,5) saptanmıştır. IgG değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,68)

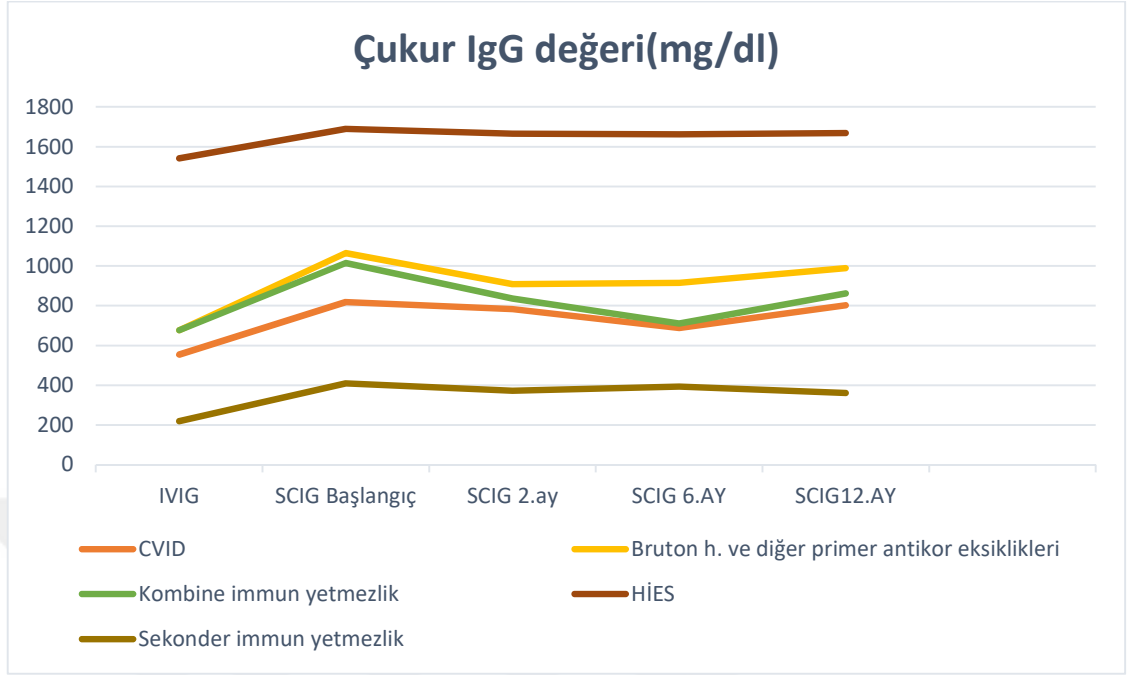
Sekoner immün yetmezlik grubunda; İVİG tedavisi alırken son 1 yıldaki çukur IgG değeri 220 mg/dl (169,4-274) iken, SCİG tedavisine başlandığında 409 mg/dl (164-654), tedavinin 2. ayında 373 mg/dl (212-534), 6. ayında 394 mg/dl (225-563), 12. ayında 361 mg/dl (210,8-602), ilk 6 ortalamasında 406,4 mg/dl (210,8-602), ilk 1 yıl ortalamasında 399,9/dl (225,7-574) saptanmıştır. IgG değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,71)

**Tablo 31:** Tanı gruplarına göre SCİG çukur IgG değerleri

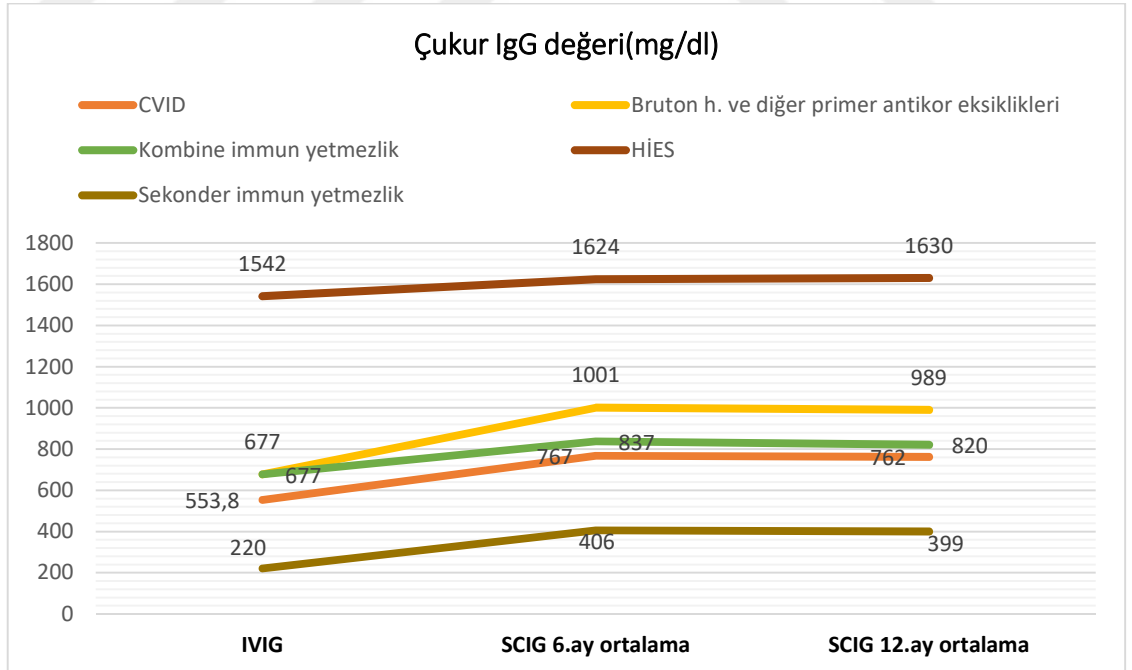
IgG (mg/dl)	CVID	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	Kombine İmmün yetmezlik	HIES	Sekonder İmmün yetmezlik	Tüm grup
İVİG çukur IgG						
Ortalama	553,8	677,5	677,5	1542	220	640
Min-Max	136-740	425,60-1214	424-1214	1146-1938	169,4-274	136-1938

<b>SCİG başlangıç IgG</b>						
Ortalama	818,66	1065,66	1015,4	1690	409	920
Min-Max	423-1200	837-1340	636-1630	1460-1920	164-654	164-1920
<b>SCİG 2. ay IgG</b>						
Ortalama	783,1	909	836,2	1665	373	845,9
Min-Max	585-973	527-1240	483-1630	1290-2040	212-534	212-1940
<b>SCİG 6. ay IgG</b>						
Ortalama	688,2					778
Min-Max	225-875	915,3 828-1070	711,2 118-1330	1662,5 1305-2020	394 225-563	118-2020
<b>SCİG 12. ay IgG</b>						
Ortalama	802,60	989,9	862,8	1669	361	871
Min-Max	467-1230	781,8-1248,5	411-1500	1308-2030	210,8-602	315-2030
<b>SCİG ilk 6 ay ort. IgG</b>						
Ortalama	767,42	1001,1	837,4	1624,5	406,4	852,5
Min-Max	505-910,3	774,8-1261,6	416,5-1483,3	1325,8-1923,3	210,8-602	210,8-1923,3
<b>Son 1 yıl ort. IgG</b>						
Ortalama	762,65	989,7	820,7	1630,8	399,9	852,7
Min-Max	499-903,7	781,8-1248,5	415,7-1465,6	1323,2-1938,5	225,7-574,1	225,7-1938

**Grafik 15:** Tanı gruplarına göre SCİG çukur IgG değerleri -1



**Grafik 16:** Tanı gruplarına göre SCİG çukur IgG değerleri -2



Tanı gruplarına göre İVİG tedavi IgG ortalama değeri ve SCİG tedavi ilk 6 ay ortalama IgG değerleri kıyaslandığında; CVID, kombine immün yetmezlik, HİES, sekonder immün yetmezlik tanı gruplarında IgG değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ( $p<0,05$ ), Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı veri saptanmamıştır. (**Tablo 32**)

**Tablo 32:** İVİG tedavi IgG değeri ve SCİG ilk 6 ay ortalama IgG değerlerinin tanı gruplarına göre karşılaştırılması

Tanı Grup		Ortalama (std. Devi.) (mg/dl)	P değeri
CVID	İVİG IgG	533,8 (163,6)	<b>0,00</b>
	SCİG ilk 6 ay ortalama IgG	767,4(151,3)	
Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	İVİG IgG	684,8(250,3)	0,631
	SCİG ilk 6 ay ortalama IgG	1001,1(245,1)	
Kombine İmmün Yetmezlik	İVİG IgG	677,5(312,0)	<b>0,019</b>
	SCİG ilk 6 ay ortalama IgG	837,4(418,2)	
Hiper IgE Sendromu	İVİG IgG	1542(560)	<b>0,00</b>
	SCİG ilk 6 ay ortalama IgG	1624,5(422,4)	
Sekonder İmmün Yetmezlik	İVİG IgG	220,2(71,8)	<b>0,00</b>
	SCİG ilk 6 ay ortalama IgG	406,4(276,6)	

Tanı gruplarına göre İVİG tedavi IgG ortalama değeri ve SCİG tedavi ilk 12 ay ortalama IgG değerleri kıyaslandığında; CVID, Kombine immün yetmezlik,HİES,sekonder immünyetmezlik tanı gruplarında IgG değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ( $p<0,05$ ), Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı veri saptanmamıştır. (**Tablo 33**) Bruton ve diğer primer antikor eksikliği olan grupta olan olguların yakın takip edilmesi, İVİG çukur değerlerinin de iyi olması ve enfeksiyona ait komplikasyonlarının az olması nedeniyle SCİG 6. ve 12. Ay serum çukur Ig G ortalmalarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı düşünüldü.

**Tablo 33:** İVİG tedavi IgG değeri ve SCİG ilk 12 ay ortalama IgG değerlerinin tanı gruplarına göre karşılaştırılması

Tanı Grup		Ortalama (std. Devi.) (mg/dl)	P değeri
CVID	İVİG IgG	533,8 (163,6)	<b>0,00</b>
	SCİG ilk 12 ay ortalama IgG	762,2 (148,5)	
Bruton ve diğer primer	İVİG IgG	684,8 (250,3)	0,589

antikor eksiklikleri	SCİG ilk 12 ay ortalam IgG	989,7 (237,4)	
Kombine İmmun Yetmezlik	İVİG IgG SCİG ilk 12 ay ortalam IgG	677,5 (312,0) 820,7 (426,5)	<b>0,02</b>
Hiper IgE Sendromu	İVİG IgG SCİG ilk 12 ay ortalam IgG	1542(560) 1630,8 (435,0)	<b>0,00</b>
Sekonder İmmun Yetmezlik	İVİG IgG SCİG ilk 12 ay ortalamnIgG	220,2 (71,8) 399,9 (246,3)	<b>0,00</b>

Çalışma grubunda olan 24 hastanın SCİG tedavisine başladıktan sonra yıllık ortalama enfeksiyon sıklığı 1,70±1,73 (0-8) kez, ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı 0,45±0,97 (0-4) kez, hastaneye yatış sayısı 0,70±1,62 (0-7) kez, hastaneye yatış süresi 3,7±10,4,70(0-48) gün, okula/işe devamsızlık süresi 3,67±11,58 (0-50) gündü.(**Tablo 34**)

SCİG tedavisi başladıktan sonraki 1 yıl içerisinde görülen enfeksiyon sıklığı, ağır enfeksiyon sıklığı, hospitalizasyon sayısı, hospitalizasyon süresi ve okula/işe devamsızlık süresi tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 34:** Tanı gruplarına göre SCİG tedavisi sonrası son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerleri

	Tüm grup	CVID	Bruton ve diğer primer antikor eksiklikleri	Kombine İmmun Yetmezlik	Hiper IgE Sendromu	Sekonder İmmun Yetmezlik	P
<b>Enfeksiyon sıklığı</b>							
Ortalama	1,70	1,25	1,66	3	1	2	<b>0,43</b>
Min-max	0-8	0-4	1-3	1-8	1-1	1-3	
<b>Ağır enfeksiyon sıklığı</b>							
Ortalama	0,45	0,16	0,66	1,2	0	0,5	<b>0,40</b>
Min-max	0-4	0-1	0-2	0-4	0-0	0-1	
<b>Hastaneye yatış sayısı</b>							
Ortalama	0,70	0,16	0,66	2,4	0	0,5	<b>0,31</b>
Min-max	0-7	0-1	0-2	0-7	0-0	0-1	
<b>Hastanede yatış süresi</b>							
Ortalama	3,7	1	0	14,40	0	2,5	<b>0,52</b>
Min-max	0-48	0-7	0-0	0-48	0-0	0-5	
<b>Okula/işe devamsızlık(gün/yıl)</b>							
Ortalama	3,67	4,7	1,33	16,60	1,5	2,5	<b>0,55</b>
Min-max	0-50	0-15	0-2	0-50	0-3	0-5	



Olgular, İVİG tedavisi aldığı dönemde yılda ortalama  $4,95\pm 3,6$  kez enfeksiyon geçirirken SCİG tedavisine geçildiğinde enfeksiyon sayısının yılda  $1,70\pm 1,73$ ' düşmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,00$ ) Ağır enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sayısı ve süresi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. LRBA eksikliği olan 2 kardeş olgunun eşlik eden komorbideteleri ve geçirdiği enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatış sayısı ve sürelerinin fazla olması, intestinal lenfenjektazi tanılı bir olgunun tekrarlayan plevral efüzyonu ve assitinin olması ve santral kataterine bağlı tekrarlayan enfeksiyonları nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını düşünmekteyiz. Olguların belirgin şekilde okula/işe devamsızlık süresinin azaldığı tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,003$ ) (Tablo 35)

**Tablo 35:** İVİG tedavisi ve SCİG tedavisi Son 1 yılda geçirilen enfeksiyon parametreleri ve okula/işe devamsızlık değerlerinin karşılaştırılması

	<b>İVİG tedavisi alınırken</b>	<b>SCİG tedavisi alınırken</b>	<b>P değeri</b>
<b>Enfeksiyon sıklığı</b>	4,95±3,6	1,70±1,73	<b>0,00</b>
<b>Ağır enfeksiyon sıklığı</b>	0,87±1,36	0,45±0,97	<b>0,125</b>
<b>Hastaneye yatış sayısı</b>	0,62±1,37	0,70±1,62	<b>0,79</b>
<b>Hastanede yatış süresi(gün)</b>	8±22,70	3,7±10,42	<b>0,330</b>
<b>Okula/işe devamsızlık(gün/yıl)</b>	26,04±6,37	6,37±11,58	<b>0,003</b>

#### 4.5. SCİG Tedavisi İzleminde Yapılan Yaşam Kalitesi Verileri

SCİG tedavisine geçilen bütün olgulara (n=24) ve ebevyenlerine (n=24) tedavinin 1. Gününde, 6. ayında ve 12. Ayında ÇİYKO testi uygulandı. 5-7 yaş ÇİYKO testi 1 olguya(%4,1), 8-12 yaş ÇİYKO testi 13 olguya(%54,1), 12-18 yaş ÇİYKO testi 10 olguya(%41,6) uygulandı.

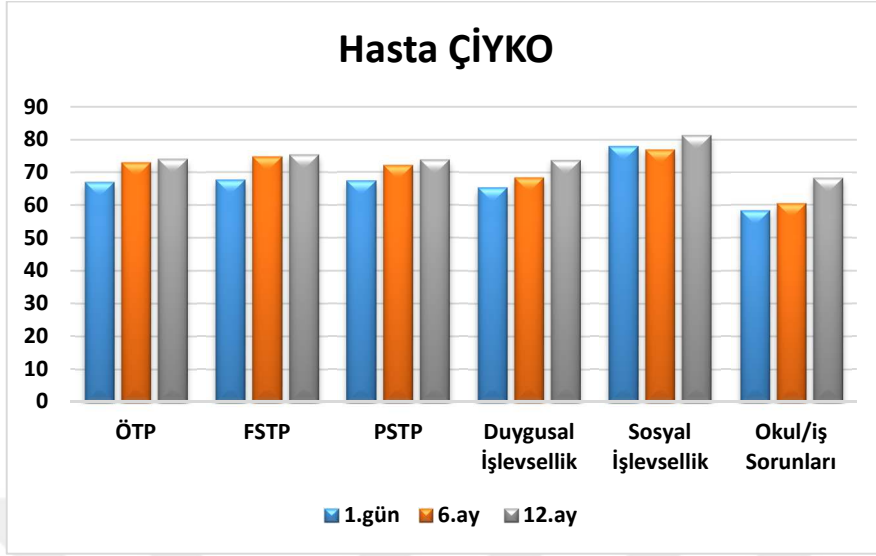
Çalışma grubundaki 24 hastaya ebeveynlerine ayrı ayrı yapılan ÇİYKO testinde değerlendirilen; ölçek toplam puanı(ÖTP), fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikosozal sağlık toplam puanı(PSTP), duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik, okul/işe ait sorunlar puanı, SCİG tedavisi 1. Gün, 6.ay, 12. Ay verileri kıyaslandığında her grupta puan değerinin arttığı görüldü. SCİG tedavisine devam eden hasta ÇİYKO skorları istatistiksel olarak anlamlı saptandı.( $p<0,05$ ) (Tablo 36) (Grafik17,18)

Hasta ve ebeveyn ÇİYKO puanları, tanı grupları arasında ÇİYKO puanları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı. ( $p>0,05$ )

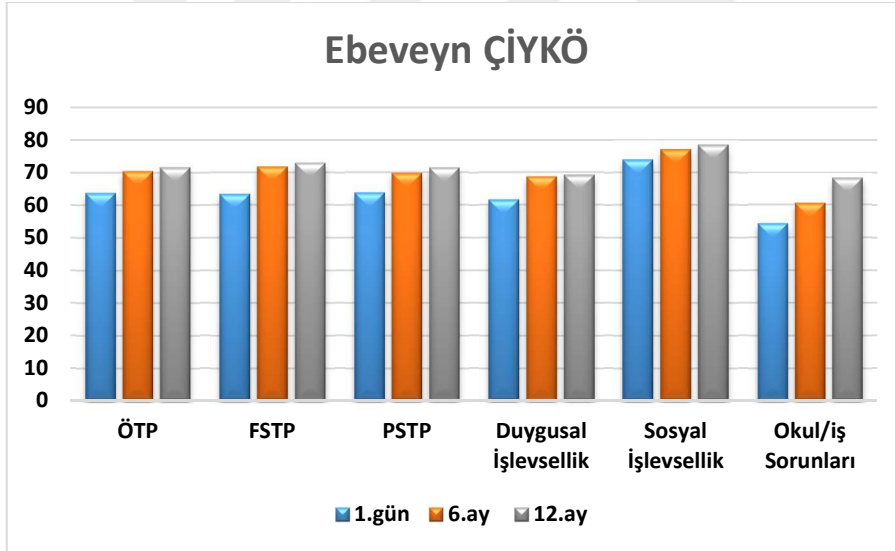
**Tablo 36: ÇİYKO toplam puanları**

ÇİYKO Skorlar		1.GÜN Ortalama (Min-Max)	6. AY Ortalama (Min-Max)	12. AY Ortalama (Min-Max)	P değeri
ÖTP	Hasta	67,03 (40,21-92,39)	73,01 (41,30-98,91)	74,27 (39,13-98,91)	0,00
	Ebeveyn	63,73 (31,13-96,73)	70,36 (44,35-100,0)	71,57 (38,04-100,0)	0,001
FSTP	Hasta	67,66 (31,25-100,0)	74,72 (34,37-100,0)	75,29 (34,37-100,0)	0,001
	Ebeveyn	63,34 (28,12-100)	71,63 (35,25-100)	72,86 (31,25-100,0)	0,004
PSTP	Hasta	67,35 (36,66-91,66)	72,08 (38,33-98,33)	73,72 (41,66-98,33)	0,00
	Ebeveyn	63,70 (38,33-95,00)	69,69 (41,66-100,0)	71,35 (41,66-100)	0,002
Duygusal işlevsellik	Hasta	65,43 (30,0-90,0)	68,47 (25,0-100,0)	73,80 (45,0-100,0)	0,002
	Ebeveyn	61,59 (30-100)	68,63 (30-100)	69,09 (30-100)	0,006
Sosyal İşlevsellik	Hasta	78,04 (30,0-100,0)	77,33 (30,0-100,0)	81,42 (30,0-100,0)	0,039
	Ebeveyn	73,86 (30-100,0)	77,95 (30-100,0)	78,40 (30-100,0)	0,042
Okul/iş sorunları	Hasta	58,26 (25,0-95,0)	66,52 (40,0-100,0)	70,23 (35,0-100,0)	0,001
	Ebeveyn	54,31 (25-90,00)	60,45 (25-100,0)	68,18 (25-100)	0,002

**Grafik 17:** Hasta ÇİYKO toplam puanları



**Grafik 18:** Ebeveyn ÇİYKÖ toplam puanları



Hasta ÖTP; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, 6. ay &12. ay verileri karşılaştırıldığında tüm gruplarda ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. (Tablo 37)

**Tablo 37:** ÇİYKO hasta ölçek toplan puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

ÖTP	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	67,3 (17,09)	40,21-92,39	<b>0,011</b>
<b>6.AY</b>	73,0 (18,00)	41,30-98,91	
<b>1. GÜN</b>	67,3 (17,09)	40,21-92,39	<b>0,00</b>
<b>12.AY</b>	74,27 (18,6)	39,1-98,91	
<b>6.AY</b>	73,0 (18,00)	41,30-98,91	<b>0,057</b>
<b>12. AY</b>	74,27 (18,6)	39,1-98,91	

Hasta FSTP; 1.gün & 6. ay verileri 1 gün &12. ay, verileri karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.6. ay &12. Ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. **(Tablo 38)**

**Tablo 38:** ÇİYKO hasta fiziksel sağlık toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

FSTP	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	67,66 (23,99)	31,25-100	<b>0,026</b>
<b>6.AY</b>	74,72 (22,10)	34,37-100	
<b>1. GÜN</b>	67,66 (23,99)	31,25-100	<b>0,020</b>
<b>12.AY</b>	75,29 (22,46)	34,37-100	
<b>6.AY</b>	74,72 (22,10)	34,37-100	<b>0,229</b>
<b>12. AY</b>	75,29 (22,46)	34,37-100	

Hasta PSTP; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, 6. ay &12. ay verileri karşılaştırıldığında tüm gruplarda ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.**(Tablo 39)**

**Tablo 39:** ÇİYKO hasta psikososyal sağlık toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

PSTP	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
1. GÜN	67,35 (16,65)	36,66-91,66	<b>0,01</b>
6.AY	72,0(18,29)	38,33-98,33	
1. GÜN	67,35 (16,65)	36,66-91,66	<b>0,01</b>
12.AY	73,7 (18,88)	41,66-98,33	
6.AY	72,0(18,29)	38,33-98,33	<b>0,09</b>
12. AY	73,7 (18,88)	73,7 (18,88)	

Hasta duygusal işlevsellik; 6. ay &12. Ay verileri, 1 gün &12. ay, verileri karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur 1.gün & 6. ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (Tablo 22)

**Tablo 40:** ÇİYKO hasta duygusal işlevsellik toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

Duygusal İşlevsellik	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
1. GÜN	65,43 (19,00)	30-90	<b>0,549</b>
6.AY	68,47 (19,96)	25-100	
1. GÜN	65,43 (19,00)	30-90	<b>0,006</b>
12.AY	73,80 (21,14)	40-100	
6.AY	68,47 (19,96)	25-100	<b>0,019</b>
12. AY	73,80 (21,14)	40-100	

Hasta sosyal işlevsellik; 6. ay &12. Ay verileri, 1 gün &12. ay, verileri karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur 1.gün & 6. ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (Tablo 41)

**Tablo 41:** ÇİYKO hasta sosyal işlevsellik toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

Sosyal İşlevsellik	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	78,04 (20,8)	30-100	<b>0,680</b>
<b>6.AY</b>	77,3 (21,09)	30-100	
<b>1. GÜN</b>	78,04 (20,8)	30-100	<b>0,040</b>
<b>12.AY</b>	81,42 (20,00)	30-100	
<b>6.AY</b>	77,3 (21,09)	30-100	<b>0,028</b>
<b>12. AY</b>	81,42 (20,00)	30-100	

Hasta okul/iş ile ilgili sorunlar ; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, 6. ay &12. ay verileri karşılaştırıldığında tüm gruplarda ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.(Tablo 42)

**Tablo 42:** ÇİYKO hasta okul/iş ile ilgili sorunlar toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

Okul/İş İle İlgili Sorunlar	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	58,26 (21,72)	25-95	<b>0,002</b>
<b>6.AY</b>	66,52 (21,44)	40-100	
<b>1. GÜN</b>	58,26 (21,72)	25-95	<b>0,003</b>
<b>12.AY</b>	70,23 (23,10)	35-100	
<b>6.AY</b>	66,52 (21,44)	40-100	<b>0,077</b>
<b>12. AY</b>	70,23 (23,10)	35-100	

Ebeveyn ÖTP; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, verileri karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. 6. ay & 12. ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.(**Tablo 43**)

**Tablo 43:** ÇİYKO aile ölçek toplam puan işlevsellik toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

ÖTP	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	64,44 (17,71)	31,13-96,73	<b>0,001</b>
<b>6.AY</b>	71,38 (16,22)	44,56-100	
<b>1. GÜN</b>	64,44 (17,71)	31,13-96,73	<b>0,002</b>
<b>12.AY</b>	71,57 (19,63)	38,04-100	
<b>6.AY</b>	71,38 (16,22)	44,56-100	<b>0,551</b>
<b>12. AY</b>	71,57 (19,63)	39,13-98,91	

Ebeveyn FSTP; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, verileri karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. 6. ay & 12. ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.(**Tablo 44**)

**Tablo 44:** ÇİYKO aile fiziksel sağlık toplam puan işlevsellik toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

FSTP	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	66,79 (17,71)	31,13-96,73	<b>0,004</b>
<b>6.AY</b>	73,08 (21,73)	32,25-100	
<b>1. GÜN</b>	66,79 (17,71)	31,13-96,73	<b>0,013</b>
<b>12.AY</b>	72,86 (23,74)	31,25-100	
<b>6.AY</b>	73,08 (21,73)	32,25-100	<b>0,533</b>
<b>12. AY</b>	72,86 (23,74)	31,25-100	

Ebeveyn PSTP; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, verileri karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. 6. ay & 12. ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.(**Tablo 45**)

**Tablo 45:** ÇİYKO aile psikosozyal sağlık toplam puan işlevsellik toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

PSTP	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	63,95 (17,71)	31,13-96,73	<b>0,008</b>
<b>6.AY</b>	63,95 (17,01)	38,33-95,00	
<b>1. GÜN</b>	63,95 (17,71)	31,13-96,73	<b>0,006</b>
<b>12.AY</b>	71,35 (20,10)	41,66-100	
<b>6.AY</b>	63,95 (17,01)	38,33-95,00	<b>0,347</b>
<b>12. AY</b>	71,35 (20,10)	41,66-100	

Ebeveyn duygusal işlevsellik; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, verileri karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. 6. ay & 12. ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.(**Tablo 46**)



**Tablo 46:** ÇİYKO aile duygusal işlevsellik toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

Duygusal İşlevsellik	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	61,04 (18,93)	30-100	<b>0,040</b>
<b>6.AY</b>	68,33 (19,03)	30-100	
<b>1. GÜN</b>	61,04 (18,93)	30-100	<b>0,014</b>
<b>12.AY</b>	69,09 (22,71)	30-100	
<b>6.AY</b>	68,33 (19,03)	30-100	<b>0,315</b>
<b>12. AY</b>	69,09 (22,71)	30-100	

Ebeveyn Sosyal işlevsellik; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, 6. ay & 12. ay karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.(**Tablo 47**)

**Tablo 47:** ÇİYKO aile sosyal işlevsellik toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

Sosyal İşlevsellik	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
<b>1. GÜN</b>	<b>75,00 (21,21)</b>	<b>30-100</b>	<b>0,120</b>
<b>6.AY</b>	<b>78,75 (18,78)</b>	<b>30-100</b>	
<b>1. GÜN</b>	<b>75,00 (21,21)</b>	<b>30-100</b>	<b>0,746</b>
<b>12.AY</b>	<b>78,75 (18,78)</b>	<b>30-100</b>	
<b>6.AY</b>	<b>75,00 (21,21)</b>	<b>30-100</b>	<b>0,746</b>
<b>12. AY</b>	<b>78,75 (18,78)</b>	<b>30-100</b>	

Ebeveyn Okul/iş ile ilgili sorunlar; 1.gün & 6. ay, 1 gün &12. ay, 6. ay & 12. ay karşılaştırıldığında ölçek puanının arttığı ve tüm istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.(**Tablo 48**)

**Tablo 48:** ÇİYKO aile okul/iş ile ilgili sorunlar toplam puanı SCİG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme

Okul/İş Sorunlar	İle İlgili	Ortalama (std. Devi.)	Minimum-Maximum	P değeri
1. GÜN		54,58 (22,45)	25-90	<b>0,006</b>
6.AY		62,50 (20,69)	25-100	
1. GÜN		54,58 (22,45)	25-90	<b>0,002</b>
12.AY		68,18 (21,63)	25-100	
6.AY		62,50 (20,69)	25-100	<b>0,032</b>
12. AY		68,18 (21,63)	25-100	

## 5.TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler tekrarlayan solunum yolu, deri ve gastrointestinal enfeksiyonlar ile seyreden immünglobulin (Ig) yapım ya da işlev bozukluğu olan ve yaşam boyu immünglobulin replasman tedavisinin gerekli olduğu bir dizi hastalık grubudur. [49] Sekonder immün yetmezlikler ise, kalıtsal olmayan, enfeksiyona, primer başka bir hastalığa veya ilaçlara sekonder olarak immün sistemde baskılanma olarak tanımlanır.[7] Düzenli

immüoglobülin replasmanı gerektiren bu hastalıklarda, Ig tedavisi intravenöz (IV), intramuskuler (IM) ya da subkutan (SC) yol ile yapılabilir. Bu çalışmamızda Ege Ünirversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji bilim dalında izlenen bazı primer ve sekonder immün yetmezlik tanılı olguların subkutan immüoglobulin tedavisine geçilmesi sonrası deneyimimiz sunulmaktadır.

Intravenöz immüoglobulin tedavisi iyi tolere edilmesine ve yaygın kullamasına rağmen günümüzde subkutan uygulama gibi yeni tedavi yöntemleri de bulunmaktadır. SCİG tedavisi stabil serum Ig G düzeyi sağlaması, hastane dışında uygulanabilmesi, hasta yaşam kalitesini arttırması, daha iyi tolere edilmesi ve yan etki oranının az olması nedeniyle Avrupa ve Amerika'da yaklaşık 28 yıldır kullanılmaktadır.[50] Ülkemizde daha önce E. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 16 primer immün yetmezlik tanılı olgunun SCİG tedavisi sonrası retropektif sonuçları sunulmuştur.[51] Bunun dışında henüz yayınlamış başka çalışma bulunmamaktadır. Dünyada çeşitli derişimlerde (%10, %16, %20) immüoglobulin preparatı SCİG tedavisi için kullanılırken ülkemizde sadece %10'luk derişimde immüoglobulin preparatları mevcuttur. Çalışmamızdaki 24 olguya da %10 'luk derişimdeki immüoglobulin preparatları uygulanmıştır.

Çalışmamıza alınan 24 olgunun yaş ortalaması  $15,9 \pm 7,60$  yaş (5-30 yaş)'di. Tanı dağılımımız 11 yaygın değişken immün yetmezlik, 1 kombine immün yetmezlik, 2 Bruton hastalığı, 1 Di-george sendromu, 1 TTC37 mutasyonu, 2 LRBA eksikliği, 2 Hiper IgE sendromu, 1 X'linked lenfoproliferatif hastalık, 1 APDS, 2 intestinal lenfanjektazi şeklindeydi. E. Aydın ve arkadaşlarının [51] yaptığı çalışmada; 16 primer immün yetmezlikli olgunun yaş ortalaması  $10,5 \pm 10,3$  yaş (0-33 yaş), tanı dağılımı 6 kombine immün yetmezlik, 3 yaygın değişken immün yetmezlik, 3 sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi, 2 Di-george, 1 ataksi telenjektazi sendromu olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 5 yaş altında SCİG uygulaması yapılan olgu bulunmamaktaydı ayrıca primer immün yetmezlikli olgu sayısı (n=22) fazla olmakla birlikte, sekonder immün yetmezlikli olgular da (n=2) mevcuttu. En çok bulunan hasta grubumuz ise %45,8 oranla CVID grubuydu. Vultaggio ve arkadaşlarının[52] 50 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak %64 oranla en sık hasta grubu CVID tanılı olgular olduğu bildirilmiştir.

CVID'lilerde en sık görülen enfeksiyonlar tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve en sık da bakteriyel pnömonidir. Semptomlar ilk olarak çocukluk çağında ya da daha sık olarak

puberteden sonra başlar. Otit, sinüzit, akut ya da kronik akciğer hastalığının bulguları ve büyüme geriliği, lenfadenopati ve hepatosplenomegali, hemolitik anemi, trombositopeni, artrit, malabsorbsiyon gibi otoimmün hastalıklar oldukça sık gelişebilmektedir. [53] Çalışmamıza alınan 24 olgunun 23'ünde primer hastalıklıklarına bağlı komplikasyon mevcuttu. . Erken tanı almış bir CVID olgusunda herhangi bir komplikasyon gelişmediği görüldü. En sık %50 oranında bronşektazi, %45 oranında büyüme gelişme geriliği, %25 oranında kronik ishal ,% 20.8 oranında lenfoproliferasyon görülürken daha az oranda, kronik sünizit, hepatomegali, splenomegali ve otoimmünite saptandı. Sekonder immün yetmezlikli olgular dışında tüm gruplarda bronşektazi mevcuttu ve bronşektazi tüm hasta grubunda en sık rastlanan komplikasyondur. Primer immün yetmezlikli olguların en sık sinopulmoner şikayetlerle başvurması ve en sık akciğer enfeksiyonu geçirmeleri nedeniyle, bulgumuz literatür ile uyumluydu. Sekonder immün yetmezlik tanılı 2 olgu da intestinal lenfektazi tanılı olduğu için büyüme gelişme geriliği, kronik ishal ve tekrarlayan plevral efüzyon dışında primer immün yetmezlik hastalarında sık görülen diğer komplikasyonlara saptanmadı.

Kombine immün yetmezlik grubundaki olguların (n=5) hepsinde bronşektazi, 4'ünde kronik lenfoproliferasyon saptandı, her iki bulgu da istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,01,p=0,09). Ayrıca hepatomegali, splenomegali ve otoimmünitenin de en sık görüldüğü tanı grubu kombine immün yetmezlik grubuydu. Bu grupta LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) eksikliği tanısıyla izlenen 2 erkek kardeş olgu'da LRBA geninde c.2496C>A p.cys382Ter(P.c832\*) mutasyonu saptanmış ve olgular İPEX sendromu bulgularını içeren hepatomegali, splenomegali, otoimmünisitopeni, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, tekrarlayan ishal, lenfoproliferasyon, nefropati klinik tablosuyla izlenmekteydi.[54] Hepato-splenomegali ve otoimmünite oranının fazla olmasının buna bağlı olduğu düşünüldü. APDS tanısıyla izlenen ve TACI heterozigot c.204-205 insA (p.L69TfsX12) mutasyonu saptanan 1 olguda bronşektazi, kronik lenfoproliferasyon ve CMV enfeksiyonu mevcuttu. T+kombine immün yetmezlik tanılı PLCG2 heterozigot p.ser718 Arg mutasyonu saptanan 1 olguda da bronşektazi ve lenfoproliferasyon mevcuttu. Beş hastanın 4'ünde lenfoproliferasyon olması, kombine immün yetmezlikli olgularda en sık görülen komplikasyonlardan birisi olması ile açıklanabilir.

Bruton hastalığı ve TTC37 mutasyonun oluşturduğu hasta grubunda (n=3) , Bruton tanısıyla izlenen BTK Arg5256/g hemizigot mutasyon saptanan 1 olgu exitus olmuştur. Olguda büyüme gelişme geriliği, bronşektazi, dirençli epileptik nöbetlerinin yanında progresif bir nörodejenerasyon bulunmaktaydı. Şubat 2018 ve Nisan 2018'de solunum sıkıntısı nedeniyle

2 kez uzun süreli olarak yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve yatışı süresinde gram negatif sepsis nedeniyle exitus olmuştur. SCİG tedavi izlemi sırasında ilk 1 yılda geçirilen enfeksiyon sayısında artışı olmayan olgunun, primer hastalığına ek olarak hızlı gelişen nörodejenerasyonuna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakım yatışının olabileceği düşünülmüştür.

Intravenöz immünglobülin tedavisine karşı %20 oranında yan etki bildirilmiştir.[55] Bu etkilerin büyük bir kısmı geçici ve ciddi olmayan yan etkiler olmakla birlikte %2-6 oranında ciddi yan etki görülmektedir[56]. İVİG tedavisine bağlı yan etkiler 3 grupta toplanabilir; hızlı yan etkiler (infüzyon sonrası 6 saat içerisinde), gecikmiş yan etkiler (infüzyon sonrası 6 saat-1 hafta içerisinde ) ve geç yan etkiler( haftalar ve aylar sonra) olarak gruplandırılabilir[31]. Bizim çalışmamızda 24 olgunun 9'unda (%37,5) yan etki görülürken, 15 olguda (%64,5) hiçbir yan etki görülmedi. Saptanan tüm yan etkiler hızlı yan etkiler olup en sık %20,8 oranla döküntü ve ateş görülmüştür, İVİG tedavisine bağlı ciddi yan etki hiçbir olguda görülmedi.

İntravenöz ve subkutan immünglobulin uygulamasındaki temel farklılık, İVİG uygulaması için venöz damara ulaşma zorunluğu ve kana karışan IgG oranıdır. İVİG direk kana karışırken, SCİG önce lenfatik dolaşıma oradan torasik duktus ile kan dolaşımına geçer. Bu yüzden de SCİG de IgG konsantrasyonu 48-72 saate yükselir. Sistemik dolaşıma yavaş geçmesi SCİG 'nin hem tolerabilitesini arttırmakta hem de oluşabilecek sistemik yan etki olasılığını azaltmaktadır.[57] SCİG uygulamasına bağlı sistemik yan etki az görülmekle birlikte, kızarıklık, kaşıntı, hafif ağrı gibi lokal yan etkiler görülmektedir. Chapel ve arkadaşlarının [58] yaptığı çalışmada (n=30), tüm olgularda ağrı, kızarıklık, şişlik gibi lokal yan etkiler görülürken %3,3 oranında sistemik yan etki görülmüştür. Bezrodrik ve arkadaşlarının[59] yaptığı diğer bir çalışmada (n=15), 12 olgu şişlik, kızarıklık, ağrı ve kaşıntı bildirilirken, herhangi sistemik bir yan etki bildirilmemiştir. Aydıner ve arkadaşlarının[51] çalışmasında ise %6 oranında lokal yan etki (kızarıklık, kaşıntı, şişlik) bildirilirken, sistemik yan etki bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da SCİG uygulamasına bağlı daha fazla lokal yan etki olguda (n=22)(%91,6) (kızarıklık, şişlik, hafif ağrı) gelişirken, diğer çalışmalara benzer olarak hiçbir sistemik yan etki görülmedi. Daha fazla lokal yan etki görülmesi SCİG infüzyon süresinin kısa olması (25,4±12,7) dakika, min-max= 10-60 dk) ve bu durumun lokal yan etki oranı arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

SCİG tedavisinin, hastaneye bağımlı olmak istemeyen, venöz damar yoluna zor ulaşılan, İVİG tedavisini tolere edemeyen ve uzun süre hastanede kalmak istemeyen ve daha esnek tedavi programı isteyen hastalar için birçok avantajı bulunmaktadır. [60] SCİG damar yoluna zor ulaşılan çocuk hastalar, İVİG tedavisinde ciddi allejik sorun yaşayan olgular, protein kaybettiren enteropatisi olan olgular için güvenilir bir yöntemdir. Bunun dışında hastaneye uzak yerde ikamet eden, yoğun iş ve okul hayatı olan ve sık seyahat eden olguların da yaşam kalitesinin artması açısından tercih edilmektedir.[61] Chouksey ve arkadaşlarını[2] yaptığı bir çalışmada (n=20); SCİG tedavisini tercih etmenin en sık nedeni damar yoluna ulaşma zorluğu ve İVİG tedavisine bağlı yan etkilerin olduğu bildirilmiştir. Aydıner ve arkadaşlarının[51] yaptığı çalışmada da en sık tercih nedeni damar yoluna ulaşma zorluğu iken 2. Sırada gastrointestinal IgG kaybının yer aldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda en sık tercih edilme nedeni uzun İVİG infüzyon süresi olurken 2. Sırada hastaneye ulaşım zorluğu yer almaktaydı. Bu durum hastanemiz çocuk immünoloji kliniğinin Ege bölgesindeki en büyük çocuk immününoloji kliniklerinden biri olması ve uzakta ikamet eden hasta sayısının fazla olması ile açıklanabilir. Diğer çalışmalardan farklı olarak damar yoluna ulaşma zorluğu 4. sırada yer alırken, İVİG tedavisine bağlı ciddi yan etki nedeniyle SCİG tedavisine geçen hastamız bulunmamaktadır.

İmmünglobulin G tedavisi için önerilen başlangıç dozu İVİG için; 0,4-0,6 g/kg 3 ya da 4 hafta aralıklarla, SCİG için 0,1-1,15g/kg hafta şeklindedir.[62] İVİG tedavisinden SCİG tedavisine geçişte uygulanan doz açısından Avrupa ve Amerika arasında farklılıklar bulunmaktadır. Avrupa ülkelerinde aylık verilen IgG miktarı aynı oranda 4 haftalık dozlara bölünerek subkutanöz yol ile uygulanmaktadır.[63] Amerika gıda ve ilaç dairesi (FDA) ise ürün derişimine bağılı olarak değışen katsayılarla(%16 için x1,37 ve %20 için 1,53) güncel doz çarpılarak haftalık doz hesaplaması yapılmasını önermektedir.[57] Aydıner ve arkadaşlarının [51] yaptığı çalışmada %10 derişimde kullanılan IgG preparatı 1,37 katsayısı ile çarpılmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama İVİG değeri literatürle benzer olarak 0,52 g/kg/doz saptandı. Hastaların aldıkları İVİG dozları haftalık dozlara eşit olarak bölünerek uygulandı. Ortalama SCİG dozu 0,12 g/kg/hafta olarak saptandı ve literatür verilerine uygun olduğu görüldü. Bu iki yöntem arasında akut ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı kıyaslandığında etkinlik olarak herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir[42]. Fakat kararlı ve kişiyeye özgü yüksek IgG değeleri sağlamanın ciddi enfeksiyonlardan koruduğu bu yüzden kararlı serum IgG düzeyi sağlanana kadar %10-15 oranın doz arttımı yapılabileceğı bildirilmiştir.[41] Gardulf ve

arkadaşlarının[42] yaptığı çalışmada (n=60) 100mg/kg/hafta doz ile tedaviye başlandıktan sonra çukur IgG düzeylerinde artış olmasına rağmen enfeksiyonları devam etmesi üzerine, serum çukur IgG düzeyi 500 mg/dl seviyesine ulaşana dek, IgG dozu 150 mg/kg/haftaya kadar arttırılmıştır. Bizim çalışmamızda da LRBA eksikliği olan bir olguda ağır bakteriyel enfeksiyona bağlı tekrarlayan hastane yatışları olması nedeniyle doz arttırımı yapılmıştır.2 olgumuzda ise enfeksiyon sıklığı azalması ve kararlı IgG düzeyine ulaşması nedeniyle doz aralığı 1 haftadan 10 güne çıkarılmıştır.

SCİG tedavisinde önerilen infüzyon hızı %16'lık preparatlarda maksimum 10-20 ml/saattir. %20 lik çözeltilerde ilk uygulamda bölge başına maksimum hız 15ml/saat, devam eden dozlar için bölge başına 25ml/saate kadar çıkılabilir. Bu dozlar uygulanan bölge açısından tolere edilen maksimum miktarı hesaplamak için yapılan çalışmalarda yan etkilerden kaçınmak için belirlenmiştir, bazı merkezlerde 70ml/h' e kadar güvenle verilmiştir.[64][65][66] SCİG yüksek volümde ve hızda uygulanması şişlik, kızarıklık ve ağrı gibi lokal yan etkilerin gelişmesini arttığı bilinmekle birlikte, çalışmalar 35ml/h yapılan uygulamanın 20 ml/h yapılan uygulamadan daha fazla yan etki yaratmadığını göstermiştir.[64] Vultaggio ve arkadaşlarının [52] yaptığı çalışmada %16'lık preparat bölge başına en fazla 15 ml ve maksimum 22 ml/saat infüzyon hızında uygulandığı, hastaların evde yapılan uygulamalarda bu süreyi uzattığında lokal yan etki oranının azaldığı bildirilmiştir. .Bizim çalışmamızda bir defa da en fazla 100 ml, bölge başına en fazla 50 ml 18 dakikada verilmiştir. Ortalama başlangıç infüzyon süresi 25,4 dk (10-60 dk) olup, 1 yılın sonunda ortalama infüzyon süresi 31,3 dk(12-90dk)'ya uzamıştır. Vultaggio ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak olgular devam eden ve evde yapılan uygulamalarda infüzyon süresini arttıklarında lokal yan etkilerin azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda infüzyon süresinin kısa olması çocuk olguların sayıca fazla olması ve uzun infüzyon sürelerinden rahatsız ve huzursuz olmalarıdır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda SCİG uygulamasına bağlı lokal yan etki oranını fazla görememizin nedeni infüzyon hızının 1 saatten kısa olması olarak açıklanabilir.

İmmunglobulin tedavisi izleminde, enfeksiyon sıklığı, antibiyotik gereksinimi olan enfeksiyon sayısı, okul ve işten kaybedilen zaman, altta yatan hastalıklar, bronşektezi, bazı laboratuvar değerleri bulunmakla birlikte, serum çukur IgG değeri de önemli bir göstergedir. Bazı yayınlarda hedef serum IgG düzeyi 500 mg/dl olarak belirtilse de her bir bireyin enfeksiyondan korunmak için farklı düzeylere ihtiyacı olduğu görülmektedir[39]. Son çalışmalardan edinilen verilere göre önerilen ortalama serum IgG değeri 700-800 mg/dl'dir.

[62][67][68] Lucas ve arkadaşlarının[69] yaptığı bir çalışmada bronşektazisi olan olguların olmayanlarla aynı serum IgG seviyesine ulaşmak için daha yüksek dozda IgG gerektiğini, XLP hastalıklı olguların COVID'lı olanlara göre daha yüksek serum IgG seviyeleri gerektirebileceğini bildirmişlerdir.

Hem İVİG hem de SCİG tedavisinde serum çukur IgG değerinin izlenmesi önemlidir. İntravenöz uygulamada aralıklı büyük dozlar verilirken SCİG uygulamasında kısa aralıklarla küçük dozlar verilmektedir. İV verilen büyük dozlar serum IgG seviyesinde hızlı bir yükselişe yol açar ve 21 gün sonunda çukur seviyeye ulaşır, subkutanöz yöntemle verilen IgG düzeyi 24-48 saatte yükselmeye başlar ve kısa aralıkla tekrarlandığı için daha kararlı bir serum çukur IgG seviyesi sağlanmasını sağlar[50]. İntravenöz ve yüksek dozlarda verilen bolus dozlar immünglobulinin katabolizmasını arttırmaktadır, bu durum küçük ve kısa aralıklı dozlar verilerek engellenebilir. Diğer taraftan subkutan uygulanan immünglobulinin ise fraksiyone yapısı bozulur ve asla damar içine ve direk dokulara ulaşmadığı için etkinliği düşer.[60] Gardulf ve arkadaşlarının[42] yaptığı prospektif bir çalışmada (n=60), SCİG tedavinin ilk 15 haftasını 'wash out period', 16-43 haftasını da 'efficacy period' olarak tanımlamışlardır. Dört hafta aralıklarla ölçülen serum IgG değerleri ölçülmüştür. Çocuk yaş grubunda (n=15) tedavi başlangıcında ortalama serum IgG düzeyi 780 mg/dl iken 'efficacy faz' ortlaması 920 mg/dl'ye, erişkin yaş grubunda(n=27) ise serum IgG 860 mg/dl'dan 890 mg/dl'ye yükseldiği bildirilmiştir. Chapel ve arkadaşlarının[58] yaptığı çalışmada (n=40), İVİG tedavisi ortalama serum çukur değeri 780-840 mg/dl iken SCİG tedavisinde 800-910 mg /dl olduğu bildirilmiştir. Bezrodnik ve arkadaşlarının[59] yaptığı çalışmada(n=15) SCİG tedavisi öncesi ortalama serum çukur değeri 960,2 mg/dl iken tedavi sonrası 24. Haftada 1309,2 mg/dl, 36. Haftada 1230,5 mg/dl olduğu bildirilmiştir. Aydıner ve arkadaşlarının [51]çalışmasında (n=16) SCİG tedavi öncesi ortalama serum çukur IgG 976 mg/dl iken tedavi sonrasında 1025 mg/dl'ye yükseldiği saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artış bildirilmemiştir. Serum çukur düzeyi <600 olan olgular ayrıca değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak SCİG tedavi öncesinde ortalama çukur IgG değeri 640,63 iken tedavinin 6. Ayında 852,2 mg/dl, 12. Ayında 852,7 mg/dl saptandı. Çalışma grubunda HİES tanılı 2 olgu olduğu ve serum çukur değerlerini yükseltebileceğin, 2 hasta dışlanıp yeniden hesaplandığında 558,5 mg/dl, ilk 6 ay ortalama 778,2 mg/dl, 12 aylık ortalama 774,9 mg/dl saptandı, veriler istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak çukur serum IgG değerleri hasta



gruplarına göre değerlendirildiğinde bruton ve diğer primer antikor yetersizlikleri grubunda anlamlı artış saptamadık.

SCİG tedavisinin evde hasta/ebeveyn tarafından uygulanabilmesi, hastaneye olan bağımlılığı azaltması, okulda ve işte kaybedilen süreyi, enfeksiyon sıklığını azaltması, damar yolu açılması gerektirmemesi nedeniyle hastaların yaşam kalitesiyle oldukça ilişkilidir. Hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi yayınlarda çeşitli anketlerle çalışılmış ve birçok çalışmada SCİG tedavisinin yaşam kalitesine iyileştirdiği saptanmıştır.[70] Vultaggio ve arkadaşlarının[52] yaptığı çalışmada (n= 50); fiziksel, günlük aktivite ve total sağlık skorlarında anlamlı fark bulunmazken, yaşam kalitesi indeksinde belirgin bir iyileşme saptanmıştır. Gardulf ve arkadaşlarının[71] yaptığı çalışmada; hastanın evde kendi yaptığı uygulamanın, başkalarına bağlı olmanın verdiği özerklik ve yaşam kalitesinin artışı vurgulanmıştır. Nikolay ve arkadaşlarının[72] kuzey Amerikadaki hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada da evde alınan SCİG tedavinin hastanede alınan İV tedaviye göre yaşam kalitesini pozitif anlamda etkilediğini bildirmişlerdir. Aydın ve arkadaşları[51] ise herhangi bir yaşam kalitesi ölçek kullanmamış, klinik deneyimlerine göre hastaların uygulamadan memnun oldukları ve tedaviye devam etmek istediklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda fiziksel sağlık skoru, psikolojik sağlık skoru ve toplam sağlık skoru, duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik, okul/iş hayatı olmak üzere yaşam kalitesi hem hastalarda hemde ailelerde artmış olarak saptanmıştır.

Yapılan maliyet analizi çalışmalarında evde uygulanan SCİG tedavisinin, hastanede uygulan İVİG tedavisinden daha etkin olduğu gösterilmiştir.[63] Çalışmamızda maliyet analizi yapılmamıştır fakat ege bölgesinde yaşayan tüm hastalar için önemli bir merkez olmamız nedeniyle, uzakta ikamet eden olgularımızın ulaşım maliyetlerinin azaldığını, okul ve iş kaybının azalarak yaşam kalitesinin arttığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; SCİG tedavisi primer ve sekonder immün yetmezlik tanısıyla izlenen olgularda, venöz damara ulaşım zorluğu, İVİG'e bağlı ciddi yan etkiler, hastaneye ulaşım zorluğu, daha esnek bir yaşam tarzı isteği, düşük serum çukur IgG değeri gibi nedenlerden dolayı tercih edilebilir. Daha kısa sürelerde daha küçük dozlarda uygulamanın serum çukur IgG düzeyini arttığını ve daha kararlı bir düzey sağladığını, bunun nedenininde farmakokinetik ve dinamik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kararlı ve yüksek serum Ig G düzeyi çalışmamızda da olduğu gibi enfeksiyon sayısını azaltmaktadır. Hem enfeksiyon sayısının

azalması, hemde evde uygulanabilmesi nedeniyle SCİG tedavisi okul/iş devamsızlığı azaltmakta, kişilerin rahat seyahat edebilmesi ve özgür hareket edebilmesi için zaman sağlamaktadır. Tüm bunların sonucu olarak hem hastanın hemde ailenin yaşam kalitesi artmaktadır.

## 6. SONUÇ

- 1- Çalışmamızda toplam 31 hastaya SCİG tedavisi başlanmış olup, 7 hasta ilk uygulama sonrasında bırakmış, 24 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.
- 2- Primer immün yetmezlikli 22 olgu, sekonder immün yetmezlikli 2 olgu vardı. Primer immün yetmezliklerin büyük kısmını %45.8 oranla CVID (n=12) hastalarından oluşmaktaydı.
- 3- Tüm olgularda primer hastalıklarına bağlı en sık görülen komplikasyon bronşektazi(%50) ve büyüme gelişme geriliği(%45)'ydi. Bronşektazi en sık kombine immün yetmezlik (%100) ve CVID (%41,7) olgularında tespit edildi. Lenfoproliferasyon (%80) ise en sık kombine immün yetmezlik olgularında görüldü.
- 4- İVİG tedavisine bağlı yan etki %64,5 olguda görülmezken en sık yan etki döküntü (%20,8) ve ateşti (%20,8). Hiçbir olguda ciddi yan etki bildirilmedi.
- 5- İVİG tedavisi süresince; uygulanan immünglobulin dozu ortalama 0,52 g/kg, tedavi aralığı ortalama 41 gündü, ortalama serum çukur değeri 640 mg/dl, HİES grubu

çıkarıldığında 558 mg/dl'ydi. Yıllık ortalama enfeksiyon sayısı 3,6; ağır bakteriyel enfeksiyon sayısı 0,33'tü. Sekonder immün yetmezlik ve kombine immün yetmezlik grubunda ağır bakteriyel enfeksiyonun daha fazla görüldüğü saptandı.

- 6- En sık SCİG tedavisine geçme nedeni uzun infüzyon süresi (%79,2) ve hastaneye ulaşım zorluğu (%75) olarak belirlendi. SCİG tedavi dozu ortalama 0,12 g/kg/hafta'dı. Ortalama infüzyon süresi 25,4 dakikaydı.
- 7- SCİG tedavi sonrasında ilk 6 ortalama serum çukur IgG değeri 852,5 mg/dl, 1 yıllık ortalaması 852,7 mg/dl saptandı. İVİG tedavisi serum çukur IgG düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.(p=0,00) HİES grubu çıkarıldığında serum çukur IgG değeri değişmekle birlikte SCİG tedavi öncesi ve sonrası değerleri de istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde Bruton ve diğer antikor eksiklikleri dışında bütün gruplarda serum IgG değerinin anlamlı derece arttığı görüldü.
- 8- SCİG tedavisi sonrasında enfeksiyon sıklığı ve okula/işe devamsızlık sayısı azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.(p=0,00, p=0,003) ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sayı ve süresindeki azalma anlamlı bulunmadı.
- 9- SCİG tedavisine bağlı 22 olguda (%91,6) lokal yan etki görülürken, sistemik herhangi bir yan etki belirtilmedi.
- 10- SCİG tedavi süresinde yapılan yaşam kalitesi (ÇİYKO) testlerinde hem hastanın hemde ailenin yaşam kalitesinde belirgin bir artış olduğu tespit edildi ve SCİG tedavi öncesi ve sonrası değerleri istatistiksel anlamlıydı. Yaşam kalitesi ve tanı grupları arasında anlamlı fark yoktu.



## KAYNAKLAR

- [1] O. C. BRUTON, “Agammaglobulinemia.,” *Pediatrics*, vol. 9, no. 6, pp. 722–8, Jun. 1952.
- [2] A. Chouksey, K. Duff, N. Wasserbauer, and M. Berger, “Subcutaneous immunoglobulin-g replacement therapy with preparations currently available in the United States for intravenous or intramuscular use: reasons and regimens.,” *Allergy Asthma. Clin. Immunol.*, vol. 1, no. 3, pp. 120–30, Sep. 2005.
- [3] P. R. Bourque, C. E. Pringle, W. Cameron, J. Cowan, and J. W. Chardon, “Subcutaneous Immunoglobulin Therapy in the Chronic Management of Myasthenia Gravis: A Retrospective Cohort Study,” *PLoS One*, vol. 11, no. 8, p. e0159993, Aug. 2016.
- [4] M. Acar and A. Somer, “Çocuklarda Subkutan İmmünglobülin Kullanımı,” *Çocuk*

- Derg.*, vol. 17, no. 4, pp. 146–150, 2017.
- [5] A. K. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai, and A. K. Preceded by: Abbas, *Cellular and molecular immunology*. .
- [6] “The British Society for Immunology Annual Report and Financial Statements,” 2016.
- [7] R. S. Geha *et al.*, “Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee.,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 120, no. 4, pp. 776–94, Oct. 2007.
- [8] N. Cantoni and M. Recher, “Primäre und sekundäre Immundefizienz,” *Ther. Umschau*, vol. 71, no. 1, pp. 31–43, Jan. 2014.
- [9] N. Raje and C. Dinakar, “Overview of Immunodeficiency Disorders,” *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, vol. 35, no. 4, pp. 599–623, Nov. 2015.
- [10] O. C. BRUTON, L. APT, D. GITLIN, and C. A. JANEWAY, “Absence of serum gamma globulins.,” *AMA. Am. J. Dis. Child.*, vol. 84, no. 5, pp. 632–6, Nov. 1952.
- [11] H. D. Ochs and W. H. Hitzig, “History of primary immunodeficiency diseases.,” *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 12, no. 6, pp. 577–87, Dec. 2012.
- [12] C. Picard *et al.*, “International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 38, no. 1, pp. 96–128, Jan. 2018.
- [13] L. D. Notarangelo, “Primary immunodeficiencies.,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, no. 2 Suppl 2, pp. S182-94, Feb. 2010.
- [14] F. A. Bonilla *et al.*, “Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 136, p. 1186–1205.e78, 2015.
- [15] S. S. Kilic, M. Ozel, D. Hafizoglu, N. E. Karaca, G. Aksu, and N. Kutukculer, “The Prevalances and Patient Characteristics of Primary Immunodeficiency Diseases in Turkey—Two Centers Study,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 33, no. 1, pp. 74–83, Jan. 2013.
- [16] G. W. Litman, J. P. Cannon, and L. J. Dishaw, “Reconstructing immune phylogeny: new perspectives.,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 5, no. 11, pp. 866–79, Nov. 2005.

- [17] W. R. Fair, J. Couch, and N. Wehner, "Prostatic antibacterial factor. Identity and significance.," *Urology*, vol. 7, no. 2, pp. 169–77, Feb. 1976.
- [18] B. Agerberth and G. H. Gudmundsson, "Host antimicrobial defence peptides in human disease.," *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 306, pp. 67–90, 2006.
- [19] M. Songu and H. Katılmış, "Enfeksiyondan korunma ve immün sistem," *J. Med. Updat.*, vol. 2, no. 1, pp. 31–42, Mar. 2015.
- [20] "Eğitim | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/>." [Online]. Available: [http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/?page\\_id=44](http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/?page_id=44). [Accessed: 16-Dec-2018].
- [21] J. Chinen and W. T. Shearer, "Advances in basic and clinical immunology in 2006," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 120, no. 2, pp. 263–270, Aug. 2007.
- [22] A. C. Breeze, "Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn," *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, vol. 92, no. 2, pp. F156–F156, Feb. 2007.
- [23] Y. CAMCIOĞLU, "Primer İmmün Yetersizliklere Genel Yaklaşım," *Türkiye Klin. Pediatr. Bilim. - Özel Konular*, vol. 1, no. 5, pp. 1–6, 2005.
- [24] E. de Vries and Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID), "Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 145, no. 2, pp. 204–214, Aug. 2006.
- [25] S. Norouzi, A. Aghamohammadi, S. Mamishi, S. D. Rosenzweig, and N. Rezaei, "Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases," *J. Infect.*, vol. 64, no. 6, pp. 543–554, Jun. 2012.
- [26] T. G. Parslow, *Medical immunology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Pub. Division, 2001.
- [27] L. YEL, "Primer İmmün Yetmezliklere Yaklaşım," *Türkiye Klin. Pediatr. Bilim. - Özel Konular*, vol. 3, no. 4, pp. 5–8, 2007.
- [28] C. A. JANEWAY, L. APT, and D. GITLIN, "Agammaglobulinemia.," *Trans. Assoc.*

- Am. Physicians*, vol. 66, pp. 200–2, 1953.
- [29] D. GITLIN and C. A. JANEWAY, “Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms,” *Prog. Hematol.*, vol. 1, pp. 318–29, 1956.
- [30] S. Skoda-Smith, T. R. Torgerson, and H. D. Ochs, “Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease,” *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 6, pp. 1–10, Feb. 2010.
- [31] E. R. Stiehm, “Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy,” *Transfus. Med. Rev.*, vol. 27, no. 3, pp. 171–178, Jul. 2013.
- [32] R. A. Good and E. Lorenz, “Historic aspects of intravenous immunoglobulin therapy,” *Cancer*, vol. 68, no. 6 Suppl, pp. 1415–21, Sep. 1991.
- [33] M. T. Nolte, B. Pirofsky, G. A. Gerritz, and B. Golding, “Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency,” *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 36, no. 2, pp. 237–43, May 1979.
- [34] J. L. Lundblad, N. Londeree, and G. Mitra, “Characterisation of various intravenous immunoglobulin preparations,” *J. Infect.*, vol. 15 Suppl 1, pp. 3–12, Jul. 1987.
- [35] B. Pirofsky, “Safety and toxicity of a new serum immunoglobulin G intravenous preparation, IGIV pH 4.25,” *Rev. Infect. Dis.*, vol. 8 Suppl 4, pp. S457-63.
- [36] B. Pirofsky, “Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review,” *Am. J. Med.*, vol. 76, no. 3A, pp. 53–60, Mar. 1984.
- [37] S. A. Berkman, M. L. Lee, and R. P. Gale, “Clinical uses of intravenous immunoglobulins,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 112, no. 4, pp. 278–92, Feb. 1990.
- [38] M. Berger, M. Rojavin, P. Kiessling, and O. Zenker, “Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies,” *Clin. Immunol.*, vol. 139, no. 2, pp. 133–141, May 2011.
- [39] S. Jolles *et al.*, “Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease,” *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 179, no. 2, pp. 146–160, Feb. 2015.
- [40] L. Kobrynski, “Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with

- primary immunodeficiency diseases.,” *Biologics*, vol. 6, pp. 277–87, 2012.
- [41] V. R. Bonagura, R. Marchlewski, A. Cox, and D. W. Rosenthal, “Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection.,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 122, no. 1, pp. 210–2, Jul. 2008.
- [42] A. Gardulf *et al.*, “Rapid Subcutaneous IgG Replacement Therapy is Effective and Safe in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies—A Prospective, Multi-National Study,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 26, no. 2, pp. 177–185, Mar. 2006.
- [43] A. Gardulf and U. Nicolay, “Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies.,” *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 6, no. 6, pp. 434–42, Dec. 2006.
- [44] J. W. Varni, T. M. Burwinkle, M. Seid, and D. Skarr, “The PedsQL\* 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity.”
- [45] J. W. Varni, M. Seid, and P. S. Kurtin, “PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations.,” *Med. Care*, vol. 39, no. 8, pp. 800–12, Aug. 2001.
- [46] “Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 18(4):353-363.”
- [47] S. M. Holland, “Chronic granulomatous disease.,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 38, no. 1, pp. 3–10, Feb. 2010.
- [48] I. P. Thomsen, M. A. Smith, S. M. Holland, and C. B. Creech, “A Comprehensive Approach to the Management of Children and Adults with Chronic Granulomatous Disease.,” *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 4, no. 6, pp. 1082–1088, Nov. 2016.
- [49] P. J. Busse, S. Razvi, and C. Cunningham-Rundles, “Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency.,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 109, no. 6, pp. 1001–4, Jun. 2002.
- [50] R. S. Shapiro, “Why I Use Subcutaneous Immunoglobulin (SCiG),” *J. Clin. Immunol.*, vol. 33, no. S2, pp. 95–98, Jan. 2013.
- [51] E. Karakoç Aydın, A. Kıyıkım, S. Barış, A. Özen, and I. Barlan, “Use of subcutaneous immunoglobulin in primary immune deficiencies.,” *Turk Pediatr. Ars.*, vol. 51, no. 1, pp.



- 8–14, Mar. 2016.
- [52] A. Vultaggio *et al.*, “Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency in routine clinical practice: the VISPO prospective multicenter study.,” *Clin. Drug Investig.*, vol. 35, no. 3, pp. 179–85, Mar. 2015.
- [53] C. Cunningham-Rundles and C. Bodian, “Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients,” *Clin. Immunol.*, vol. 92, no. 1, pp. 34–48, Jul. 1999.
- [54] S. Eren Akarcan *et al.*, “Two male siblings with a novel LRBA mutation presenting with different findings of IPEX syndrome,” *JMM Case Reports*, vol. 5, no. 10, p. e005167, Oct. 2018.
- [55] L. R. Pierce and N. Jain, “Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin,” *Transfus. Med. Rev.*, vol. 17, no. 4, pp. 241–251, Oct. 2003.
- [56] E. M. Hossny *et al.*, “Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 117, no. 4, pp. S525–S553, Apr. 2006.
- [57] M. Berger, “Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose.,” *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 11, no. 6, pp. 532–8, Dec. 2011.
- [58] H. M. Chapel, G. P. Spickett, D. Ericson, W. Engl, M. M. Eibl, and J. Bjorkander, “The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy.,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 20, no. 2, pp. 94–100, Mar. 2000.
- [59] L. Bezrodnik *et al.*, “Comparative Study of Subcutaneous Versus Intravenous IgG Replacement Therapy in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Multicenter Study in Argentina,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 33, no. 7, pp. 1216–1222, Oct. 2013.
- [60] M. Berger, “Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies,” *Clin. Immunol.*, vol. 112, no. 1, pp. 1–7, Jul. 2004.

- [61] R. S. Shapiro, "Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis," *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 111, no. 1, pp. 51–55, Jul. 2013.
- [62] J. S. Orange *et al.*, "Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 169, no. 2, pp. 172–181, Aug. 2012.
- [63] F. Hoffmann, B. Grimbacher, J. Thiel, H.-H. Peter, B. H. Belohradsky, and Vivaglobin Study Group, "Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency.," *Eur. J. Med. Res.*, vol. 15, no. 6, pp. 238–45, Jun. 2010.
- [64] S. Hansen, R. Gustafson, C. I. E. Smith, and A. Gardulf, "Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety.," *Clin. Immunol.*, vol. 104, no. 3, pp. 237–41, Sep. 2002.
- [65] S. Jolles *et al.*, "New Frontiers in Subcutaneous Immunoglobulin Treatment.," *Biol. Ther.*, vol. 1, no. 1, p. 3, Sep. 2011.
- [66] S. Jolles and J. W. Sleasman, "Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra®, the first 20% SCiG preparation: a Practical approach," *Adv. Ther.*, vol. 28, no. 7, pp. 521–533, Jul. 2011.
- [67] A. Gardulf *et al.*, "Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs.," *Lancet (London, England)*, vol. 345, no. 8946, pp. 365–9, Feb. 1995.
- [68] J. S. Orange, W. J. Grossman, R. J. Navickis, and M. M. Wilkes, "Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies," *Clin. Immunol.*, vol. 137, no. 1, pp. 21–30, Oct. 2010.
- [69] M. Lucas, M. Lee, J. Lortan, E. Lopez-Granados, S. Misbah, and H. Chapel, "Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, no. 6, p. 1354–1360.e4, Jun. 2010.
- [70] K. Samaan *et al.*, "SCiG vs iViG: Let's Give Patients the Choice!," *J. Clin. Immunol.*,

vol. 34, no. 6, pp. 611–614, Aug. 2014.

- [71] A. Gardulf *et al.*, “Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 114, no. 4, pp. 936–42, Oct. 2004.
- [72] U. Nicolay *et al.*, “Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in North American Patients with Primary Immunodeficiency Diseases Receiving Subcutaneous IgG Self-Infusions at Home,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 26, no. 1, pp. 65–72, Jan. 2006.



**EK.1: Etik Kurul Onay Formu**



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sürekli İmmüno globulin Tedavisi ile İdeal ve Koruyucu Döşeylerde Serum İmmüno globulin Döşeyleri ve Yapam Kallisinin Retrospektif Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nedim KUTUKÇÜLER
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Alerji - İmmünoloji, Çocuk Romatoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji - İmmünoloji, Çocuk Romatoloji BD
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. burslulardan destek alanlar için)	
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	
	BİLGİLENDİRME FORMU	
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 18-12.ET/34	Tarih: 25.12.2018
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvurusu dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısını salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyileştirici Uygulamaların Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Oran	İşletim (*)	Kabul (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sedik AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı:  
Prof. Dr. Aliye  
MANDIRACIOĞLU

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Alt



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subkutan İmmünojenlerin Tedavisi ile İlgili ve Koruyucu Dönemlerde Serum İmmünojenlerin Düzeyleri Ve Yaşam Kalitesinin Retrospektif Değerlendirilmesi
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	

KABAR BELGİLERİ		Karar No : 18-12-17/34				
Unvan / Ad / Soyadı EK Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Onay E	Diğer (*)	Katılım (**)	Yazma
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Coşkun KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya Bİ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Özcan Önen BERTÖZ Danışman Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofarmakoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLÜ ÇARAL Üye	Perinatoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	Toplantıda katılma
Doç. Dr. Raed MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Diyetetik AD	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Tahir ATIK Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BÖ	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

- \* Araştırma ile ilgili
- \*\* Toplantıda katılma

EİK Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı  
Prof. Dr. Alper

Mühür

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Form No: 01	Revizyon: 01/2018	Sayfa
13	30.04.2011/14	1/1

## EK.2: Olgu Rapor Formu

### Subkutan İmmunglobulin Tedavisi ile İdeal ve Koruyucu Düzeylerde Serum İmmunglobulin G Düzeyleri ve Yaşam Kalitesinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Hasta kodu :

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Protokol:

Telefon:

İzlendiği merkez:

Başvuru tarihi:

Olgu No:

Tanı:

- Primer immün yetmezlik: CVID  Bruton hast  Spesifik antikor eksikliği   
Ataksi-telenjektazi  Diğer:

- Sekonder immün yetmezlik: Protein kaybettiren enteropati  Diğer

- Tanı tarihi:

- İViG başlangıç tarihi: İViG dozu: İnterval:

- Hastanın ağırlığı (kg):.....

- Çalışma başlangıcından önceki 1 yıl 5 adet pre-İViG IgG düzeyi (mg/dl):

.....

Ortalama:

Mod:

medyan:

- Çalışmaya alınma döneminde mevcut olan komplikasyonlar:

Büyüme-gelişme geriliği  Bronşektazi  Kronik sinüzit

Hepatomegali  Splenomegali  Lenfoproliferasyon

Kronik ishal  Otoimmünite  Diğer

- İViG aldığı son 1 yıl içindeki ağır bakteriyel enfeksiyon (ABE) sıklığı:.....

(ABE: bakteriyel pnömoni, bakteriyemi/sepsis, visseral abse, bakteriyel menenjit, septik artrit, osteomyelit)

- İVİG aldığı son 1 yıl içindeki enfeksiyon sayısı:
- İVİG aldığı son 1 yıl içindeki hospitalizasyon sayısı: .....(toplam gün sayısı:.....)
- İVİG aldığı son 1 yıl içindeki okula devamsızlık sıklığı (gün/yıl):
- İVİG yan etkileri:

Tranfüzyon esnasında alerjik reaksiyon (döküntü, bronkospazm..)

Transfüzyon esnasında ateş  Transfüzyon sonrası ilk 24-28 saat içinde kusma

Tromboembolizm  Diğer

- SCİG başlama tarihi:
- SCİG başlama endikasyonu:

Venöz damar yoluna ulaşım zorluğu  Sık transfüzyon ihtiyacı

IV uygulamaya bağlı sık ve ciddi yan etki  IV infüzyon süresinin uzun olması

Hastaneye uzak bir yerde ikamet etme/hastaneye ulaşım zorluğu  Kişisel tercih

SCİG	.gün	.hafta	. hafta	. hafta	. hafta	6. hafta	4.hafta	8. hafta
Tarih								
Doz (volüm)								
Doz (gr)								
Ağırlık (kg)								
Uygulama yeri (karın cildi, uyluk..)								
İnfüzyon hızı (dk) (uygulama süresi)								
Uygulama öncesi IgG								
Lokal yan etki (kızarıklık, şişlik, ağrı,								

kaşıntı)								
Sistemik yan etki (başağrısı, ateş, kusma, diyare)								
ÇiyKÖ*								
Preparat								
Uygulayıcı (hemşire, ebeveyn, hasta)								

\*: 1. Gün, 24. Hafta, 48. Hafta

- SCİG tedavi devam etti mi? Evet Hayır .....Bırakma nedeni:.....
- SCİG başlandıktan sonraki 6 aydaki ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı:

(ABE: bakteriyel pnömoni, bakteriyemi/sepsis, visseral abse, bakteriyel menenjit, septik artrit, osteomyelit)

- SCİG başlandıktan sonraki 6 aydaki enfeksiyon sıklığı:
- SCİG başlandıktan sonraki 6 aydaki hospitalizasyon sıklığı (sayı): ..... .. Toplam gün:.....
- SCİG başlandıktan sonraki okula devamsızlık sıklığı (gün/yıl):
- SCİG başlandıktan sonraki 6 aydaki IgG ortalaması:
- SCİG başlandıktan sonraki 1 yıl IgG ortalaması:



### EK.3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU</b>	
<b>LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!</b>	
<p>Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.</p>	
<b>Bu çalışmanın adı ne?</b>	Subkutan İmmünglobulin Tedavisi ile İdeal ve Koruyucu Düzeylerde Serum İmmünglobulin Düzeyleri ve Yaşam Kalitesinin Retrospektif Değerlendirilmesi
<b>Bu çalışmanın amacı ne?</b>	Düzenli –damardan immünglobulin tedavisi almakta olan immün yetmezlikli olgularda subkutan (derialtı) immünglobulin uygulamaya geçilmesinin; immünglobulin düzeyleri, enfeksiyon sıklığı, ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sıklığı ve süresi, okula/işe devamsızlık süresi üzerine etkisinin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
<b>Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?</b>	Çocuk immunoloji polikliniğinde bulunan hasta dosyalarındaki bilgiler değerlendirilecek olup; girişimsel bir işlem ya da ilaç uygulaması yapılmayacaktır.
<b>Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?</b>	Farklı bir tedavi uygulanmayacaktır.
<b>Ne kadar zamanınızı alacaktır?</b>	Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 12 aydır.
<b>Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?</b>	Tahmini gönüllü sayısı 31dir.
<b>Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),</b>	Biyolojik materyal alınmayacaktır.

<p><b>Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?</b></p> <p>Araştırma ile ilgili olarak gerekli bilgilerin sağlanması için size danışılması gerekebilir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi araştırma dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.</p>
<p><b>Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?</b></p> <p>Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar subkutan immunglobulin tedavisine geçildikten sonra, serum IgG düzeyinizin, enfeksiyon ,hastaneye yatış sayı ve sıklığınınızın yakından izlenmesi ile yaşam kalitenizi arttırmak . Bu araştırma ilaç dozu, etkinliği ve yan etki belirlemeye yönelik olmayıp, elde edilen sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.</p>
<p><b>Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?</b></p> <p>Çalışmaya yön verecek bilgilere ulaşılamaması halinde doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.</p>
<p><b>Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?</b></p> <p>Subkutan immunglobulin tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan tedaviler ya da işlemler bulunmamaktadır. Size bu araştırmada herhangi bir uygulama yapılmayacaktır. Çalışmaya bağlı gelişebilecek bir zarar beklenmemektedir.</p>
<p><b>Eğer katılmak istemezseniz ne olur?</b></p> <p>Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.</p> <p>Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, size ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.</p>
<p><b>Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?</b></p> <p>Alternatif bir yöntem uygulanmayacaktır.</p>
<p><b>Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?</b></p> <p>Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.</p>
<p><b>Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?</b></p> <p>Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.</p>

**Bilgilerin gizliliği:**

Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

**Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri**

- 1- **Adı, soyadı:** Prof.Dr. Necil Kütükçüler
- 2- **Ulaşılabilir telefon numarası:** 05323405317
- 3- **Görev yeri:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları- Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı

**Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin	İMZASI
----------------------------------------------------------------	--------

ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

#### **EK.4: Özgeçmiş Formu**

##### **A. KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı soyadı: Gülşenem SARI

Doğum tarihi: 17.05.1988

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AB

E-posta adresi: gulsenemsari@hotmail.com

Telefon: 05383229883

##### **B. EĞİTİM BİLGİLERİ**

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2012

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Asistan Dr.

##### **C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER**

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz: 1. Türkeli Toplum Sağlığı Merkezi/SİNOP (2012-2014)

##### **D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER**

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: yoktur

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yoktur

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yoktur

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yoktur

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yoktur

## EK.5: Tez Orjinallik Raporu

SUBKUTAN İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ İLE İDEAL VE KORUYUCU DÜZEYLERDE SERUM IgG DÜZEYİ ve YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### ORIJINALLIK RAPORU

%16  
BENZERLİK  
ENDEKSİ

%15  
İNTERNET  
AYNAKLARI

%5  
YAYINLAR

%4  
ÖĞRENCİ  
ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

[www.journalagent.com](http://www.journalagent.com) 1  
İnternet Kaynağı

%6

[istanbulsaglik.gov.tr](http://istanbulsaglik.gov.tr) 2  
İnternet Kaynağı

%2

[ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr](http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr) 3  
İnternet Kaynağı

%1

[jmedupdates.org](http://jmedupdates.org) 4  
İnternet Kaynağı

%1

---

millipediatri.org.tr 5  
İnternet Kaynağı

%1

---

Submitted to Anadolu University 6  
Öğrenci Ödevi

<%1

---

flipflashpages.uniflip.com 7  
İnternet Kaynağı

<%1

---

alerjiklinigi.com 8  
İnternet Kaynağı

<%1

---

www.cocukergenkongre.com 9  
İnternet Kaynağı

<%1

---

www.readperiodicals.com 10  
İnternet Kaynağı

<%1

---

www.jmedupdates.org 11  
İnternet Kaynağı

<%1

---

Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi 12  
Öğrenci Ödevi

<%1

---

---

[ulusalkanser.org](http://ulusalkanser.org) 13  
İnternet Kaynağı

<%1

---

Submitted to Cumhuriyet University 14  
Öğrenci Ödevi

<%1

---

Submitted to TED Universitesi 15  
Öğrenci Ödevi

<%1

---

[angora.baskent.edu.tr](http://angora.baskent.edu.tr) 16  
İnternet Kaynağı

<%1

---

[docplayer.biz.tr](http://docplayer.biz.tr) 17  
İnternet Kaynağı

<%1

<%1

---

SONGU, Murat and KATILMIŞ, Hüseyin. 18  
"Enfeksiyondan korunma ve immün sistem", Deomed Yayıncılık,  
2012.  
Yayın

---

[www.msxlabs.org](http://www.msxlabs.org) 19  
İnternet Kaynağı

<%1

---



Akkoyun, Dursun, Seref Alpsoy, Gamze Erfan, **20**  
Mehmet Yanik, and Aydin Akyuz. "Effect of left ventricular  
diastolic function of psoriasis", Gaziantep Medical Journal, 2014.  
Yayın

<%1

<%1

Ottavia M. Delmonte, Thomas A. Fleisher. **21**  
"Flow cytometry: Surface markers and beyond",  
Journal of Allergy and Clinical Immunology,  
2018  
Yayın

[library.cu.edu.tr](http://library.cu.edu.tr) **22**  
İnternet Kaynağı

<%1

[www.kadinvecocuksagligi2016.org](http://www.kadinvecocuksagligi2016.org) **23**  
İnternet Kaynağı

<%1

[www.ofthalmoloji.org](http://www.ofthalmoloji.org) **24**  
İnternet Kaynağı

<%1

[halksagligiokulu.org](http://halksagligiokulu.org) **25**  
İnternet Kaynağı

<%1

[www.azkurs.org](http://www.azkurs.org) **26**  
İnternet Kaynağı

<%1

---

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish

27

Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

---

ALTUN, Demet, AKPINAR, Melis,

28 HASKOLOĞLU, Zehra Şule, BAL KÖSTE, <%1 Sevgi, KAVGACI, Akif, DOĞU, Esin Figen and İKİNCİOĞULLARI, Kamile Aydan.

"İmmünglobulin İzotip Eksikliği ile Allerjik Hastalıkların Birlikteliği\*", Bilimsel Tıp, 2016.

Yayın

---

Jai B. Sharma, Debjyoti Karmakar, Smriti Hari, 29 Neeta Singh, Shakti P. Singh, Sunesh Kumar, Kallol K. Roy. "Magnetic resonance imaging findings among women with tubercular tuboovarian masses", International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2011

Yayın

---

"36th EASD Annual Meeting of the European 30 Association for the Study of Diabetes", Diabetologia, 2016

Yayın

---

www.mdpi.com 31  
İnternet Kaynağı

---

[www.dilokulubul.com](http://www.dilokulubul.com) 32  
İnternet Kaynağı

<%1

---

Submitted to Kastamonu University 33  
Öğrenci Ödevi

<%1

---

[www.kerwa.ucr.ac.cr](http://www.kerwa.ucr.ac.cr) 34  
İnternet Kaynağı

<%1

---

[paperzz.com](http://paperzz.com) 35  
İnternet Kaynağı

<%1

---

[www.aai.org.tr](http://www.aai.org.tr) 36  
İnternet Kaynağı

<%1

---

[aile.atauni.edu.tr](http://aile.atauni.edu.tr) 37  
İnternet Kaynağı

<%1

---

[dspace.baskent.edu.tr:8080](http://dspace.baskent.edu.tr:8080) 38  
İnternet Kaynağı

<%1

---

<%1

Lecouffe-Desprets, M., A. Néel, J. Graveleau, 39  
C. Leux, F. Perrin, B. Visomblain, M. Artifoni, A.  
Masseau, J. Connault, P. Pottier, C. Agard, and M. Hamidou.  
"Venous thromboembolism related to warm autoimmune  
hemolytic anemia: A case–control study", Autoimmunity Reviews,  
2015.

Yayın

[www.laeknabladid.is](http://www.laeknabladid.is) 40  
İnternet Kaynağı

<%1

[kosuyolukalpdergisi.com](http://kosuyolukalpdergisi.com) 41  
İnternet Kaynağı

<%1

[acikerisim.deu.edu.tr](http://acikerisim.deu.edu.tr) 42  
İnternet Kaynağı

<%1

[www.retinavitreus.com](http://www.retinavitreus.com) 43  
İnternet Kaynağı

<%1

[acikarsiv.ankara.edu.tr](http://acikarsiv.ankara.edu.tr) 44  
İnternet Kaynağı

<%1

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)45

İnternetKaynağı

<%1

---

[www.scribd.com](http://www.scribd.com)46

İnternet Kaynağı

<%1

