

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

**TANI KONULUP TAKİP EDİLEN İMMÜNGLOBULİN A EKSİKLİĞİ OLAN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Fatma Neslihan KALKAN

ANKARA

2011

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

**TANI KONULUP TAKİP EDİLEN İMMÜNGLOBULİN A EKSİKLİĞİ OLAN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır**

Dr. Fatma Neslihan KALKAN

**Tez danışmanı
Prof. Dr. ÖZDEN SANAL**

ANKARA

2011

TEŐEKKÖR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ve Pediatrik İmmünoloji Ünitesinde çalıştığım süre içinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda katkıları olan, başta tez danışman hocam Prof. Dr. Özden Sanal olmak üzere, değerli hocam Prof. Dr. İlhan Tezcan'a, Pediatrik İmmünoloji Ünitesi tüm çalışanlarına ve pediatri eğitimimde büyük katkıları bulunan Prof. Dr. Gülsev KALE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Neslihan KALKAN

ÖZET

IgA eksikliği, primer immün yetmezlikler arasında en sık görülen, klinik ve laboratuvar bulguları heterojen olan antikor eksikliği grubundan bir immünyetmezliktir. Selektif IgA eksikliği; sekretuar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olması ile karakterize bir hastalıktır. IgA düzeyinin 7 mg/dl üzerinde olup, yaşa göre IgA değerinin 2 standart deviasyonun altında olmasına ise parsiyel IgA eksikliği olarak tanımlanır. Bu çalışmada 1987-2010 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji polikliniğinde IgA eksikliği tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İlk tanı yaşları 0 ile 16 yıl arasında (ortalama 5.97 yıl) değişen toplam 63 hastanın 21'inde (%33) selektif, 42'sinde (%67) parsiyel IgA eksikliği tespit edildi. Hastaların %65'ini erkek, %35'ini kız çocuklar oluşturuyordu. Şikayetlerinin başlangıç yaşı ortalama 3.6 yıl, izlem süresi ortalama 72.9 ay idi. Ortalama IgA düzeyi 21 mg/dl (0-65 mg/dl arası) idi. IgM ve IgG düzeyleri yaşa göre normal aralıktayken, birer hastada IgG1 ve IgG2 eksikliği tespit edildi. Ailesinde immün yetmezlik öyküsü olan toplam 3 hasta mevcuttu. Bunlardan birinin kardeşinde yaygın değişken immünyetmezlik (CVİD), diğer ikisinin kardeşinde IgA eksikliği vardı. Polisakkarit antikor cevabı değerlendirilen 38 hastanın 13'ünde (%34) antikor yapımı pozitif (5'inde zayıf pozitiflik) bulundu. Hastaların hepsi en az bir serotipe pozitif antikor cevabı vermekle birlikte 25 hastada cevap alınan serotip sayısı 4'den azdı. Protein aşı cevabı AntiHBs titresiyile değerlendirilen 33 hastanın 23'ünde (%70) antikor cevabı pozitifti. Başvuruda tekrarlayan enfeksiyonlar (en sık üst solunum yolu enfeksiyonu) %63 ile en yaygın başvuru şikayetini oluşturuyordu. Enfeksiyon sıklığı veya şiddeti ile, IgA eksikliğini tipinde önemli bir farklılık mevcut değildi. Çalışmamızda IgA eksikliğine eşlik eden hastalık çeşidi geniş bir yelpazede olup, en sık birlikte bulunan hastalık üst solunum yolu enfeksiyonlarıydı. Hastalarımızın hiçbirinde malignite veya CVİD gelişimi izlenmedi. Otuz hasta profilaktik antibiyotik, bir hasta aylık IVIG tedavisi almaktaydı. Çalışmamızdaki sonuçlar, hastaların demografik ve klinik özellikleri dikkate alındığında literatürdekiler ile paralellik göstermektedir. Demografik veya klinik özelliklerden

hiçbiri ile IgA eksikliğinin tipi arasında ilişki bulunamadı. Hastaların takibinde parsiyel IgA eksikliği bulunan 42 hastadan 11'inde (%26) IgA düzeyleri normal seviyelere ulaşmış olup bu oran literatürde %20 ile %52 arasında değişmektedir. Selektif IgA eksikliği hastalarının hiçbirinin IgA düzeyi yaşa göre normal düzeye ulaşmadı, ancak hastaların %90'ında 7 mg/dl'nin üzerine yükseldi. Selektif IgA eksikliğinin parsiyel IgA eksikliğine dönüşümü konusunda daha önceki bir çalışmaya atıfta bulunulması haricinde yayınlanmış bir çalışmaya ulaşılamadı. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgA'nın hangi oranda normal düzeylere ulaştığının saptanabilmesi ve IgA eksikliği olan bazı hastalarda antikor yapım eksikliğinin de geçici olup olmadığının belirlenebilmesi için daha çok sayıda hastanın çalışılması ve IgA düzeyleri normale döndükten sonra antikor cevaplarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Selektif IgA eksikliği, parsiyel IgA eksikliği, tekrarlayan enfeksiyon, otoimmünite, allerjik hastalıklar, antikor cevabı

ABSTRACT

Selective IgA deficiency, is the most common primary immunodeficiency disease with heterogeneous clinical and laboratory findings. Selective IgA deficiency is characterized by absence of serum IgA and IgA level below 7 mg/dl. An IgA level above 7 mg/dl and below 2 standard deviation for age is defined as partial IgA deficiency. Aim of this study was to retrospectively evaluate demographic, clinical and laboratory data of the patients diagnosed with IgA deficiency between the years 1987 and 2010 in Hacettepe University Pediatric Immunology Unit.

21 patients with selective and 42 patients with partial IgA deficiency comprising a total of 63 patients was diagnosed between the ages of 0 to 16 (mean age of 5 years). 65% of the patients were male and 35% of the patients were female. Mean age at the beginning of symptoms was 3.6 years and Mean duration of follow-up was 72.9 months, mean IgA level was 21 mg/dl (0-65). While IgM and IgG were within normal ranges for the corresponding age, IgG1 and IgG2 deficiency was detected in two of the patients. We had 3 patients with positive family history of immunodeficiency. These were siblings of different patients and one had CVID and the other two had IgA deficiency. 13 of the 38 patients (34%) had positive polysaccharide antibody response (5 patients (13%) had weak a response). Although all the patients had a positive antibody response to at least one serotype, 25 of the patients responded positive for less than 4 serotypes. 23 of the 33 patients (70%) had protective antibody response to protein vaccine with sufficient AntiHBs levels. Recurrent infections (upper respiratory tract infections as the most frequent) were the most common presenting diagnosis category. Frequency or intensity of the infections was not different in different types of IgA deficiency. Associated diseases with IgA deficiency were within a wide range in our study and the most common was upper respiratory tract infections. None of our patients developed malignancy or CVID. 30 of the patients had prophylactic antibiotics and one patient had monthly IVIG treatment. Results of our study are parallel to the literature when demographic and clinical features are considered. There was not any association with demographic or clinical features and the type of IgA deficiency. Normalization of the IgA levels during follow-up was observed in 11 (26%) of 42 partial IgA deficiency patients; this

rate changes from 20% to 52% in the literature. None of the patients with selective IgA deficiency had normal IgA levels, but the levels were increased above 7 mg/dl in 90% of selective IgA deficiency patients. There is not any published study about conversion of selective IgA deficiency to partial IgA deficiency except the one cited in another study. Studies with higher number of patients are required to detect the rate of normalization of IgA levels in patients with selective IgA deficiency and to identify whether the antibody production deficiency is temporary or not and antibody responses needs to be reevaluated after IgA levels return to normal.

Keywords: Selective IgA deficiency, partial IgA deficiency, recurrent infection, autoimmunity, allergic diseases, antibody response

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 IgA'nın Normal Biyolojisi.....	2
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Patofizyoloji.....	4
2.3.1 Normal B hücre gelişimi	4
2.3.1.1 Antijenden bağımsız evre B hücre gelişimi	5
2.3.1.2 Antijen bağımlı B hücre gelişimi	6
2.3.2 Mukozalarda immünglobulin üretimi	8
2.3.3 IgA eksikliğinde B hücreleri	11
2.3.4 Genetik faktörler	12
2.3.4.1 Major Histokompatibilite kompleks lokusu ile Iga eksikliği ilişkisi	12
2.3.5 IgA eksikliği ile birlikte bulunan immün yetmezlikler	13
2.3.6 Spesifik hastalıklarda IgA eksikliği	13
2.3.7 Otoimmünite ilişkisi.....	14
2.4 Klinik Bulgular	15
2.4.1 Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar.....	16
2.4.2 Otoimmünite	17
2.4.3 Gastrointestinal Hastalıklar	17
2.4.4 Allerji	17

2.5	Tanı.....	18
2.5.1	Değerlendirme endikasyonları.....	18
2.5.2	Tanı kriterleri.....	18
2.6	Ayırıcı tanı	19
2.7	Tedavi	22
2.7.1	Semptomatik hastalar	22
2.7.2	Aseptomatik hastalar	23
2.8	Prognoz	23
3.	MATERYAL METOD	24
3.1	Hastalar	24
3.2	Laboratuvar testleri	24
3.3	İstatistiksel analiz.....	25
4.	BULGULAR.....	26
5.	TARTIŞMA	33
6.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	42
7.	KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

Ig	:	İmmünglobulin
CVID	:	Common variable immunodeficiency-Yaygın değişken immün yetmezlik
THG	:	Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi
MHC	:	Major histocompatibility kompleks
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
AID	:	Aktivasyon ile indüklenen sitidin deaminaz
UNG	:	Urasil N glikozilaz
GALT	:	Barsak ilişkili lenfoid doku
MALT	:	Mukoza ilişkili lenfoid doku
CD40L	:	CD40 Ligand
IL	:	İnterlökin
IFN	:	İnterferon
TGF	:	Transforming growth factor- Dönüştürücü büyüme faktörü
ICOS	:	Inducible costimulator-Uyarıcı kostimülator
TACI	:	Transmebran activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor-Transmembran aktivatörü ve kalsiyum modülator ve siklofilin ligandı interaktörü
SED	:	Subepiteliyal dome
IVIG	:	İntravenöz immünglobulin
IFR	:	İnterfolliküler bölge

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1 Monomerik ve dimerik sekretuar IgA'nın yapısı.....	3
Şekil 2.2. B hücre gelişiminin şeması	5
Şekil 2.3 Antijen sunumu ve barsakta immün cevap oluşumu.....	9
Şekil 2.4 Şekil 2.4. Barsakta Peyer plaklarından alındıktan sonra sekretuar IgA-antijen immün kompleksinin hareketi.....	10

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1	Primer antikor eksiklikleri.....	21
Tablo 4.1	Hastaların İmmunoglobulin düzeyleri ile total nötrofil ve lenfosit sayıları	27
Tablo 4.2.	Selektif ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların demografik ve klinik özellikleri	28

1. GİRİŞ ve AMAÇ

IgA eksikliği, primer immün yetmezlikler arasında en sık görülen, klinik ve laboratuvar bulguları heterojen bir antikor eksikliğidir. Selektif IgA eksikliği; sekretuar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olması ile karakterize bir hastalıktır. IgA düzeyinin 7 mg/dl üzerinde olup, yaşa göre IgA değerinin 2 standart deviasyonun altında olmasına ise parsiyel IgA eksikliği olarak tanımlanır.

IgA eksikliği hastalarının çoğu (%85-90) asemptomatiktir. Hastaların %10-15'inde rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal enfeksiyonlar, anaflaktik transfüzyon reaksiyonları veya allerjik hastalıklar görülebilir. Tedavi yaklaşımında eşlik eden hastalıkların özgül olarak tedavisi ön plandadır. Tüm IgA eksikliği hastaları birlikte bulunabilecek ve gelişebilecek durumlar konusunda bilgilendirilmelidir.

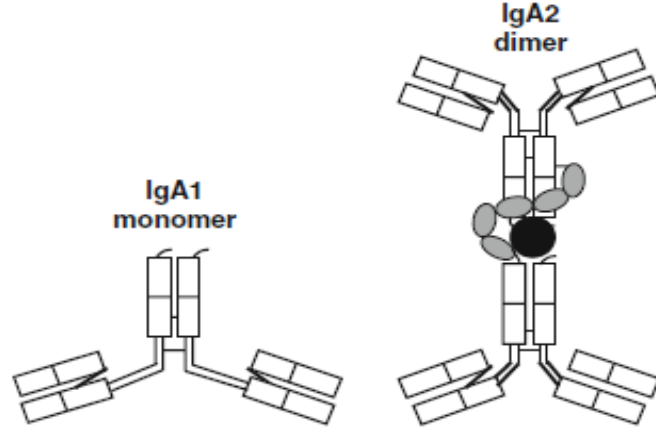
Bu çalışmanın amacı 1987-2010 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji polikliniğinde IgA eksikliği tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, hastalarımızın bu yönleri ile literatürdeki verilerle karşılaştırılması ve seyirlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Selektif immünglobulin A (IgA) eksikliği; sekretuar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olması ile karakterize bir hastalıktır. IgA düzeyinin 7 mg/dl üzerinde olup, yaşa göre IgA değerinin 2 standart deviasyonun altında olması ise parsiyel IgA eksikliği olarak tanımlanır. Primer immün yetmezliklerin en sık görülen şeklidir. İnsidansı toplumdan topluma değişmekle beraber 400 ila 3000 kişide bir görüldüğü bildirilmektedir (1). Ancak bazı toplumlarda daha seyrek görülmektedir (örneğin Japonya'da 1/ 18,000; Çin'de 1/4000 sıklıkta) (2, 3). IgA eksikliği asemptomatik olgulardan tekrarlayan bronkopnömoni ve otoimmün hastalıklara kadar değişkenlik gösteren klinik özelliklere sahiptir.

2.1 IGA'NIN NORMAL BİYOLOJİSİ

IgA insan serumunda IgG'den sonra yüksek düzeyde bulunan ikinci immünglobulindir (4). IgA üreten B hücrelerinin çoğu sinopulmoner, genital ve gastrointestinal sistem mukozasındadır Kimyasal yapısı Y şeklinde olup iki ağır iki de hafif zincir içerir (Şekil 1). IgG'ye benzemesine karşın beş kat daha hızlı katabolize olur ve yarı ömrü 3-6 gündür. Kolların uçlarında iki adet antijen bağlanma alanı; Fab kısmı gövde de, hücre bağlanma bölgesi (Fc kısmı) vardır. Serumda monomerik ve sekresyonlarda dimerik olmak üzere iki formda bulunur. İnsan IgA'sının IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki izotipi mevcuttur (5). Bu iki alt grup arasındaki belirgin yapısal fark menteşe bölgesinin uzunluğudur. Menteşe bölgesinde bulunan J zinciri sadece dimerik IgA'da bulunur ve iki kolun bir arada tutulmasını sağlar. IgA1 serumdaki baskın alt tipken, sekresyonlardaki baskın alt tip IgA2'dir.



Şekil 2.1 Monomerik ve dimerik sekretuar IgA'nın yapısı. Monomer IgA bir IgA1 alt sınıfından oluşurken, dimerik sekretuar IgA iki IgA2 alt sınıf monomerinden oluşur. Siyah halka birleştiren J zincirini, gri sarmal sekretuar bileşeni temsil etmektedir.

Sinopulmoner, gastrointestinal, genitouriner sistemde plazma hücrelerince en çok üretilen antikordur. IgA ekzokrin salgılardaki en sık bulunan immünglobulindir (6-8). Mukoza ile temas eden antijenler IgA antikorlarının sekresyonunu uyarır. Sekretuar IgA, mukozal penetrasyonu önlemek için antijenle yüzeyde birleşir ve yabancı antijenlerin vücuda girmesini engeller. Sekretuar IgA antikorları virüsleri nötralize edebilir, toksinlere bağlanabilir, bakterileri çökertebilir, ve onların epitel hücrelerine bağlanmasını engelleyebilir ve çeşitli besin antijenlerine bağlanabilir (9).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda serum immünglobulin A eksikliği ilk kez ataksi telenjiektazi hastalarında gösterilmiştir (10). Bundan sonra birçok araştırmacı IgA eksikliğinin sıklığını farklı populasyonlarda araştırmıştır. IgA eksikliğinin insidansı incelenen topluma göre değişmekle beraber 400 ile 18000 kişide bir görülmektedir (1). Kanada'da sağlıklı kan donörlerinde sıklığı 1/400 ile 1/3000 arası saptanmıştır (11-13). IgA eksikliğinin prevalansındaki farklı sonuçlar, incelenen toplumlar arasındaki farklılara ek olarak serum IgA düzeyi için kabul edilen normal aralığın değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. IgA eksikliği tanısında birçok araştırmacı 10 mg/dl değerinin altını düşük olarak kabul ederken bazı araştırmacılar 5 mg/dl'nin

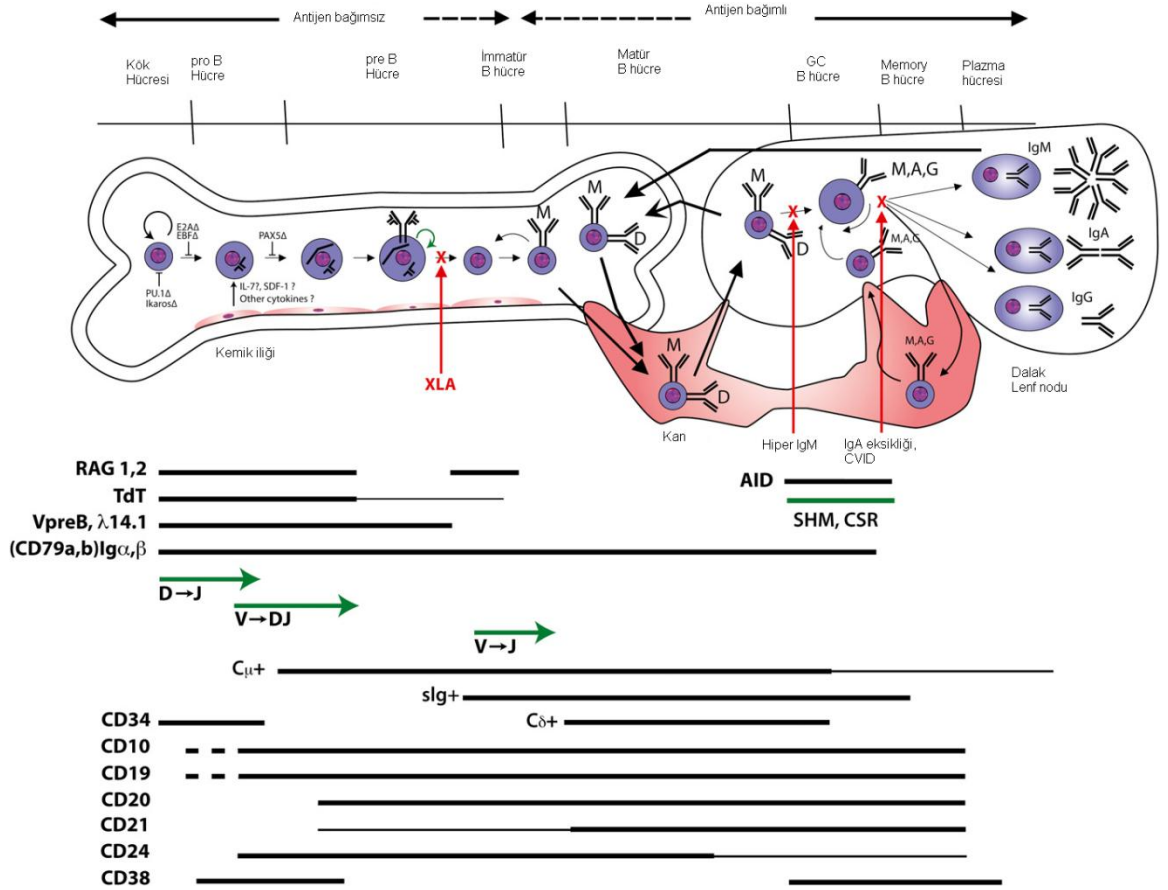
altını sınır kabul etmiştir (14). Ayrıca çoğu laboratuarda 7 mg/dl'nin altındaki değerler ölçülemediğinden 7 mg/dl'nin altı birçok çalışmada sınır kabul edilmiştir. Sağlıklı bireylerde IgA eksikliği sıklığında cinsiyet farkı olmamakla birlikte hastanede yatan hastalarda erkekler daha çoktur (1, 12, 15).

2.3 PATOFİZYOLOJİ

Selektif IgA eksikliği birkaç muhtemel patojenik mekanizmanın eşlik ettiği heterojen bir hastalıktır. Kesin moleküler defektler bilinmemekle beraber çoğu hümmoral immün yetmezliklerde olduğu şekilde ya B hücrelerindeki ya da B ve T hücreleri arasındaki iletişim bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.3.1 Normal B hücre gelişimi

Hümmoral immün yetmezlikler B hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenleyen genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. B lenfositler ilk olarak embriyoda yolk salkta, 7. haftada karaciğerde ve 2.trimester ortasından itibaren kemik iliğinde bulunur. Yaşla azalmakla birlikte B hücre yapımı ömür boyu kemik iliğinde devam eder. Hematopoetik kök hücreden olgun B hücrelerine kadar olan dönem karmaşık bir süreçtir. Şekil 2'de şematik olarak gösterildiği gibi B hücre gelişimi çeşitli basamaklarda transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu, immünglobulin gen düzenlenmesi ve hücre yüzey moleküllerinin ortaya çıkışı ile seyreden pro-B, pre-B, immatür ve matür B hücre evrelerini içerir. İmmünglobulinler B hücrelerinin primer ürünüdür ve immünglobulin V[D]J genlerinin yeniden düzenlenmesi sonucu oluşur. B hücre gelişimi antijen bağımsız ve antijen bağımlı evre olarak iki basamakta gerçekleşir.



Şekil 2.2 B hücre gelişiminin şeması (16)

2.3.1.1 Antijenden bağımsız evre B hücre gelişimi

B hücrenin antijenden bağımsız evresi immünglobulin gen düzenlenmesi ve hücre yüzeyi proteinlerinin oluşmasıyla karakterizedir. Pro- B hücresi CD34 ve CD10'un hücre yüzeyinde görülmesiyle başlar ve B hücrenin kök hücrelerinden gelişiminde ilk basamaktır. Bu sırada immünglobulin genleri henüz germline düzeydedir yani henüz immünglobülin gen düzenlenmesi mevcut değildir.

Bir sonraki basamak pre-pre-B hücresidir. Bu basamakta immünglobulin gen düzenlenmesi başlamıştır. Ancak yüzey IgM'nin ağır zincir sitoplazmik ekspresyonu başlamamıştır. Bunu membranın CD34, CD10, CD19, CD40 ekspresyonu, sonra da CD73, CD22, CD24 ve CD38 ekspresyonu takip eder.

Pre-B hücresi safhası ise B hücre reseptörünü de oluşturan sitoplazmik ağır zincir yapımıyla karakterizedir. Fakat immünglobulin hafif zinciri henüz üretilmediğinden yüzey IgM mevcut değildir. Bu hücreler CD34 ve CD10 haricindeki önceki basamaktaki tüm CD antijenlerini üretmeye devam eder. Farklı olarak CD21 üretilmeye başlamıştır. Hafif zincir genleri yeniden düzenlenir, hafif zincirin sabit yapıda olan şekli (Iga ve Igβ) eksprese edilmeye başlanır ve immünglobulin μ ağır zinciri ile birlikte pre-B hücre reseptörünü oluşturur.

Sonraki basamak immatür B hücre evresidir. Bu evrede CD38 artık yüzey antijeni değildir ve yüzey IgM üretilir. Ancak IgD henüz üretilmeye başlamamıştır.

Antijen bağımsız B hücresi gelişimin son basamağı matür veya virjin B hücresidir. İmmatür B hücrelerinde yüzey IgM, B hücre reseptörü meydana gelir, ardından IgD ekspre edilir. CD 23 yapımı bu safhada başlar ve önceki tüm diğer CD antijenleri immatür B hücresinin yüzeyinde bulunurlar. Yüzeylerinde özgül antijenle karşılaşmaya hazır reseptör bulunan immatür B hücreleri kemik iliğini terk ederken matürasyonu başlar. Bu aşamada IgM seviyesi azalırken, IgD seviyesi artar.

2.3.1.2 Antijen bağımlı B hücre gelişimi

Antijenler periferden sekonder lenfoid organlara dendritik hücre, makrofaj ve diğer özelleşmiş hücrelerle taşınır. B hücresi antijen reseptörü vasıtasıyla antijenle uyarılma sonrası dalakta “matür veya virjin B hücresine” dönüşür. Matür B hücresi fonksiyonel ve gelişimsel olarak marjinal zon B hücresi ve folliküler B hücresi olmak üzere iki gruba ayrılır.

Marjinal zon B hücresi, antijen spesifik plazma hücresine dönüşerek sınırlı sayıda kapsüllü bakterilere cevap verir. Oluşan plazma hücresi çoğunlukla IgM ve az miktarda IgG üreterek bu tür enfeksiyonları kontrol altında tutar, ancak marjinal zon B hücre gelişimi zaman alır. Asplenik hastalarda normal sayıda marjinal zon B

hücre üretiminde zorluk vardır ve bu nedenle bu hastalarda özellikle kapsüllü bakterilerle oluşan kan kaynaklı enfeksiyonlara cevap zayıftır.

Foliküler B hücresi kazanılmış immün cevapta önemli rol oynar. Periferik kanda naif B hücresi olarak adlandırılan falliküler B hücresi, T hücresi yardımıyla yüksek afiniteli ve uzun süreli antikor yanıtı oluşturur. Lenfoid dokuda T hücre bağımlı B hücre aktivasyonu, dendritik hücrelerin antijeni yardımcı T hücrelerine sunması ile başlar. Aynı tür antijenlere hem B hem T hücre cevabı her iki hücrenin karşılıklı aktivasyonu ile sonuçlanır, B hücreleri proliferer olur ve naif B hücrelerini oluşturur. Bu sırada T hücre yüzeyinde CD40 ligand ve sitokin reseptör ekspresyonu artar. Naif B hücreleri germinal merkezden, koyu zon adı verilen follikülün dış kısmına göç eder. Burada proliferer B hücrelerinde somatik mutasyon başlar, yani immünglobulin değişken ucunda (Fab) tek nükleotid değişikliği ve mikrodelesyonlar oluşur. Bu mutasyonlardan biri veya birkaçı, değişik afinitelerde antijen reseptörlerinin oluşumuna neden olarak çeşitliliği sağlar.

B hücreleri koyu ve açık zonlar arasında geçiş yapabilirler ve antijenlere daha yüksek afiniteli reseptörler eksprese ederler. Açık zonda B hücresi “class switching” adı verilen izotip değişimine uğrar (IgM’den diğer immünglobulin izotiplerine dönüş). İzotip değişimi; antijen bağlanan uçta, B hücresinin C_{μ} içeren V_HDJ_H ekzonu (Variable/diversity/heavy chain joining region, ağır zincirin çeşitliliği sağlayan değişken ucu) ile C_H ekzonunun (immünglobulin izotipini belirleyen ağır zincir bölgesi) herhangi bir parçasının değişimidir. Hangi C_H geninin değişeceği dışardan gelecek sitokin sinyaline bağlıdır (16). $IFN\gamma$ salınımı olursa IgG2, IL4 salınımı olursa IgG4 ve IgE, TGF- β salınımı olursa IgA oluşumu indüklenir. İzotip dönüşümde rol oynayan başlıca enzimler, sabit zincirin kullanılmayacak bölgelerinin sirküler DNA haline gelerek ayrılmasını sağlayan aktivasyon ile indüklenen sitidin deaminaz (AID) ve urasil N glikozilaz (UNG) enzimleridir. Bu enzimlerin yokluğunda, CD40 ve CD40 ligand eksikliklerinde izotip dönüşüm defektleri olarak da adlandırılan Hiper IgM sendromu gelişmektedir.

İzotip dönüşümü sonrası oluşan beş çeşit immünglobulin vardır, bunlar kendilerine özgü ağır zincirleriyle tanınırlar: IgM, IgG, IgA, IgD ve IgE. IgG ve IgM

kompleman fikse eden izotiplerdir. Kandaki en önemli immünglobulindirler ve bazı iç vücut sıvılarında bulunurlar. IgM daha çok intravasküler kompartmandadır. Bunun nedeni büyük boyutlu olmasıdır. Buna karşın IgG tüm vücut sıvılarında bulunur. IgA dış sekresyonlardaki (gastrointestinal, solunum ve ürogenital) en önemli immünglobulindir fakat dolaşımda da bulunur. IgE parazitlere karşı vücut savunmasında rolü vardır. Bazofil ve mast hücrelerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörleri nedeniyle IgE Tip1 allerjik reaksiyonların ana mediatörüdür. IgD'nin önemi tam olarak bilinmemektedir. Bunlardan başka IgG'nin dört, IgA'nın iki alt olmak üzere immünglobulin alt grupları vardır. Bu alt gruplar farklı biyolojik roller üstlenirler. Örneğin polisakkarit yapıda antijenlere karşı antikor aktivitesi daha çok IgG2 alt grubunda bulunur.

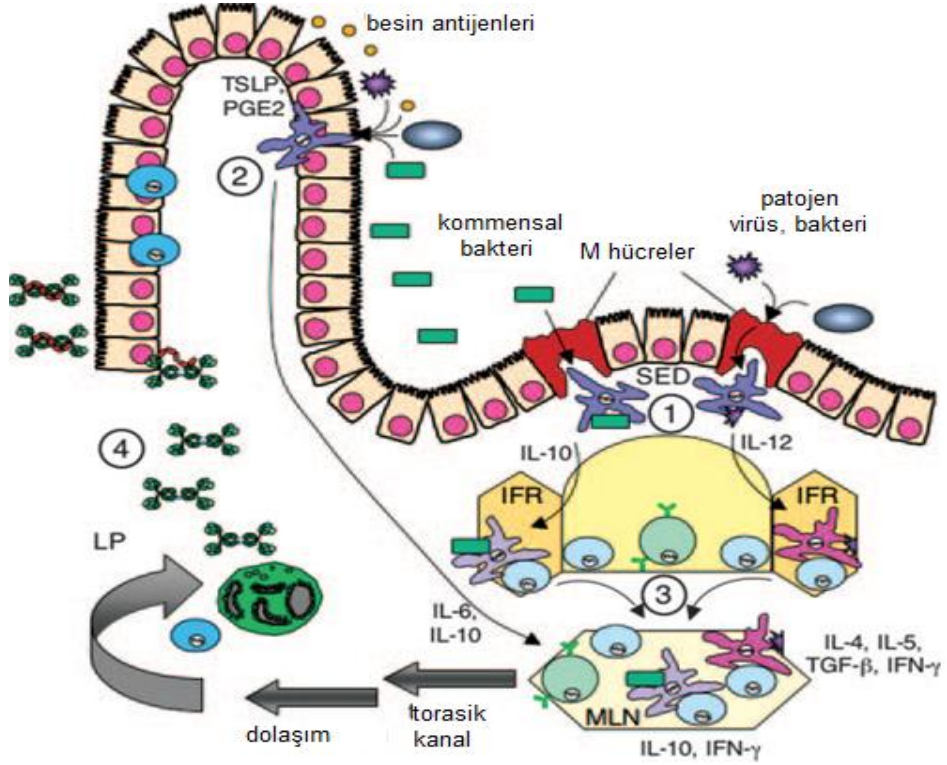
İmmün sistemin kilit özelliklerinden birisi daha önce karşılaştığı antijenler için hafıza oluşumudur. Primer B hücre cevabı, 1-2 gün içinde düşük afiniteli IgM salınımıdır. Ardından sekonder cevap olarak yüksek afiniteli IgM ve diğer antikor cevapları oluşur. Bu koruyucu hümorale hafıza uzun ömürlü plazma hücreleri tarafından sağlanır. Genellikle sekonder lenfoid organlarda oluşan uzun ömürlü plazma hücreleri kemik iliğine veya etkilenmiş inflamasyon bölgesine göç eder. Kemik iliğinde uzun süre yaşayabilir ve daha önce karşılaşılan antijenlere karşı uzun süreli koruma sağlayabilir.

2.3.2 Mukozalarda immünglobulin üretimi

Gastrointestinal ve respiratuar mukozada epitel ile dış çevre sürekli etkileşim halinde olup ve organizmanın karşılaştığı bakteri ve parazitler ile karşı karşıya gelir. Mukozal yüzeyler mekanik ve fizikokimyasal olarak mukus, glikokaliks, laktoferrin, peroksidaz, defensin, trefoil peptitler ve peristaltizmle korunur. Epitel hücrelerinin, mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT), mukozadaki immünreaktif hücrelerin, antikorların ve kommensal mikroorganizmaların birlikte hareketi kazanılmış immünitede rol oynarlar. Uygun savunma lokal immünglobulin yapımıyla olur (özellikle IgA ve IgM).

IgA serum konsantrasyonu IgG'den düşük olmasına rağmen, lokal mukoza üretimi ile organizmada en fazla yapılan immünglobulindir. Vücutta üretilen

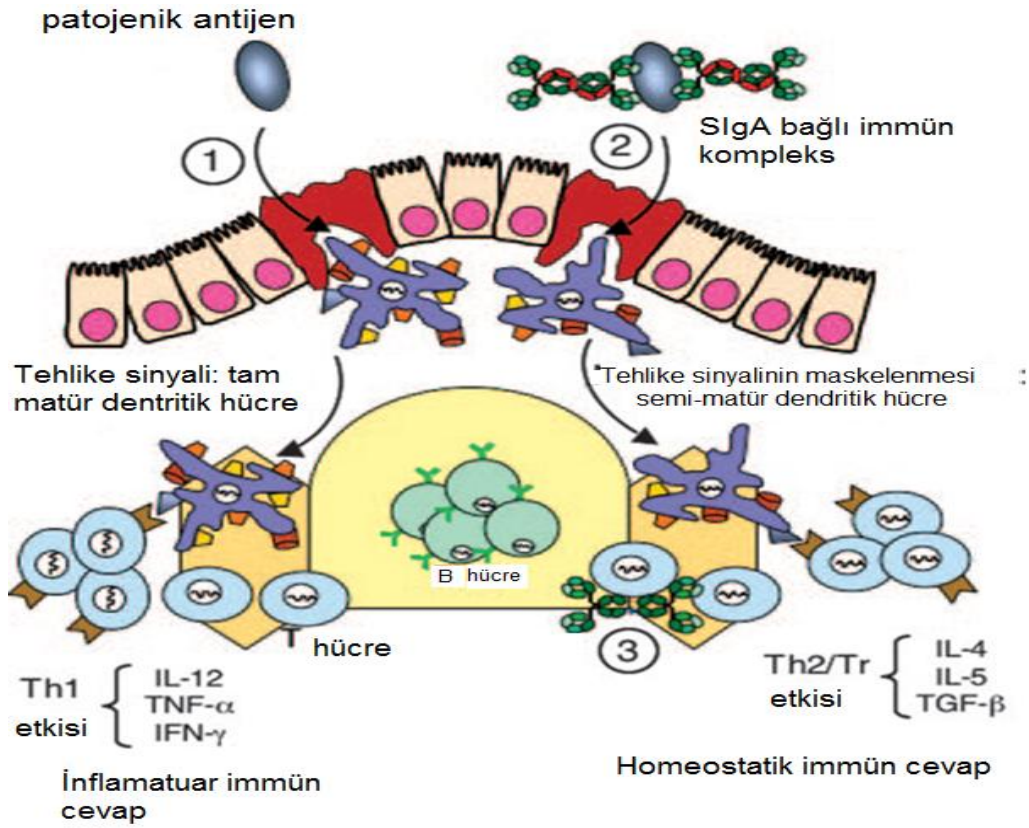
immünglobulinlerin %70'i IgA'dır. Salgılanan IgA'ların %80'i barsakta oluşur. Barsakta, barsak ilişkili lenfoid doku (GALT) olarak bilinen organize sekonder lenfoid organlar, antijenin alımı, işlenmesi ve mukozal cevap oluşumundan sorumludur. Antijenin lamina propriyadan doğrudan alımı dendritik hücrelerle, barsak hücresindeki transepitelyal dendritlerle, yüzeyinde TLR-4 bulunan enterositlerle paraselüler veya transelüler yollarla olur (17). Murin Peyer plaklarında bulunan "subepitelyal dome" (SED) altında, naif ve aktive B hücreleri içeren lenfoid folliküller bulunur (Şekil 3). İnterfolliküler bölge (IFR) T hücrelerinden zengindir. SED'in yüzeyini M (mikrofold) hücreleri kaplar. M hücrelerinin görevi barsak lümeninden selektif olarak protein yapıdaki mikroorganizma gibi antijenleri toplamak ve taşımaktır.



Şekil 2.3 Antijen sunumu ve barsakta immün cevap oluşumu (17)

GALT hücrelerinde, SED bölgesindeki immatür dendritik hücreler tarafından alınan mikroorganizmalar M hücreleri yoluyla taşınır. 1) Bu durum T hücre bölgesine (IFR) ve mezenterik lenf noduna (MLN) doğru dendritik hücre maturasyonu ve migrasyonunu tetikler. 2) Dendritlerin doğrudan lümenine uzamasıyla dendritik hücreler antijenleri yakalar ve proksimal lenf nodlarına drene olan naif T

hücrelerine sunar. 3) Dendritik hücrelerin aktivasyon derecesi ve migrasyon özellikleri antijenle ilişkili sinyallerin yapısına (besin, patojen veya kommensal bakteri, virüs, toksin) lokal mikroçevreye ve epitel hücrelerinin durumuna bağlıdır. Bu durum toleransı, inflamasyonu, lenfosit farklılaşmasını kontrol eden farklı sitokin salınımlarıyla sonuçlanır. 4) Lamina propria ve plazma hücreleri polimerik IgA üretirler (dimerik IgA) ve bu sekretuar IgA olarak salgılanır.



Şekil 2.4 Barsakta Peyer plaklarından alındıktan sonra sekretuar IgA-antijen immün kompleksinin hareketi (17). 1) Patojen, antijen sunan hücrelerle M hücrelerinden alınır ve pro-inflamatuvar sitokin salınımı için T hücrelerini uyarır. Patojenin nötralizasyonunu sağlayan lokal hücresel cevap, akut veya kronik doku hasarıyla sonuçlanır. 2) İmmün kompleks girişi olan durumda, sekretuar IgA'nın Fab- ve sekretuar komponent- (SC) yoluyla yaptığı opsonizasyon pro-inflamatuvar yolağın aktivasyonunu engeller. Böylece esas olarak IgA üretimi ile sonuçlanan sitokin

salınımı başlar. 3) Sekretuar IgA ve CD4 T hücrelerin etkileşimi bu aktivasyonun hızını yavaşlatır. Bu olayların tümü homeostazın devamını sağlar.

Mukozoda üretilen IgA dimerik formdadır ve bu yapı J zinciri ile sağlanır. Barsak lümenine salgılanan IgA, epitel hücrelerden poli-Ig reseptörü adı verilen IgA spesifik Fc reseptörü aracılığıyla taşınır. Bu reseptör mukozal epitel hücreleri tarafından sentezlenir. İntegral membran glikoproteini olup beş ekstrasellüler parçası vardır. Ekstrasellüler parçaları immunglobulin parçalarıyla homolog yapıda olduğu için immunglobulin süper ailesindedir. J zinciri taşıyan dimerik IgA, poli-Ig reseptörüne bağlanır ve endositozla epitel hücresi içine alınır. Poli-Ig reseptörü proteolizle ayrılır ve IgA ekzositozla barsak lümenine salgılanır. Reseptörle ilişkili IgA'nın çözünür parçası "sekretuar komponent" olarak adlandırılır. Poli-Ig reseptör, IgA'nın safra, süt, tükürük, tere salgılanmasından da sorumludur.

2.3.3 IgA eksikliğinde B hücreleri

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda yüzey IgA ekspres eden B hücreleri bulunmakla birlikte gelişimsel defekt mevcuttur. Birçok hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara göre B hücrelerinin IgA salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasındaki bozukluk IL-4, IL-6, IL-7 ya da IL-10 gibi bazı sitokinlerin etkilerinin eksikliği nedeniyle (18-22). Terminal B hücrelerinin matürasyonundaki bozukluğu açıklamakta ileri sürülen diğer mekanizmalar şunlardır:

1. Yetersiz ya da defektli T helper hücreleri
2. IgA spesifik T hücre süpresörlerinin varlığı
3. İntrinsik B hücre defekti
4. Maternal IgA antikorlarının varlığı nedeniyle fetal IgA gelişiminin baskılanması
5. İmmünglobulin izotip dönüşüm mekanizmasının moleküler düzeyde bozulması
6. IL-5 veya TGF- β salgınımında anormallik

2.3.4 Genetik faktörler

IgA eksikliğinin kesin kalıtım şekli halen bilinmemektedir (23). Ancak etkilenmiş bireylerin yakınları normal popülasyona göre 50 kat daha fazla hastalık riski taşıyor ayrıca anneden çocuğa geçiş babadan çocuğa geçişe göre daha sıktır (24, 25).

IgA eksikliğinde aydınlatılan ilk genetik defekt B hücrelerinde izotip değişim mekanizmasından sorumlu tümör nekroz faktörü reseptörü ailesinden "transmembran aktivatör ve kalsiyum-modülatör ve siklofilin ligand interaktör" (TACI)'deki mutasyondur (26, 27). CVID ve selektif IgA eksikliği bulunan hastaların az bir kısmında TACI mutasyonları tespit edilmiştir. Bununla beraber bu mutasyonların bu hastalıklara neden olup olmadığı açık değildir ve muhtemelen daha aydınlatılmamış ilave defektler mevcuttur (28).

Kromozomal anormalliklerin varlığı yönündeki bulgular çelişkilidir. Bazı çalışmalarda 16 ve 18. kromozomlarda anormallikler bildirilirken, IgA eksikliği olan aileler üzerinde yapılmış diğer araştırmalarda bu anormallikler tespit edilmemiştir (23, 29-35).

2.3.4.1 Major Histokompatibilite Kompleks Lokusu ile IgA eksikliği ilişkisi

Selektif IgA eksikliğiyle major histokompatibilite kompleksi (MHC) arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Şöyle ki;

- Otoimmünite veya diyabetin eşlik ettiği IgA eksikliği hastalarında özellikle HLA-B8 görülme sıklığı artmıştır. Bu durum diyabet ya da otoimmünitenin varlığı ile ilgili olabilir (36-39).
- MHC II antijenlerinden HLA-DQ beta zincirinin 57.pozisyonundaki amino asit değişikliği IgA eksiksiliğiyle beraber olabilir (40).
- MHC II'nin telomerik bölgesi ya da MHC III'ün sentromerik bölgesi IgA eksikliğine hassasiyet ile ilgili bölgeler olabilir (33). MHC III'teki immünglobulin üretiminde gerekli sitokinleri kodlayan bölgenin IgA

eksikliğine hassasiyetle ilgilibölge olabileceği bazı araştırmacılarca ileri sürülmüştür (39).

2.3.5 IgA eksikliği ile birlikte bulunan immün yetmezlikler

Her ne kadar az sayıdaki hastayı temsil etse de, TACI mutasyonları hem selektif IgA eksikliği hem de yaygın değişken immünyetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir (26, 27). Bazı selektif IgA eksikliği olgularında CVID gelişebilir (41, 42). IgA eksikliğinin ayrıca aşağıda bildirilen diğer immün yetmezliklerle birlikte görüldüğü bilinmektedir.

- IgG2 altsınıf eksikliği
- Selektif polisakkarit yanıtı zıllığı
- Ataksi telenjektazi (43, 44)
- DiGeorge sendromu (45)

2.3.6 Spesifik hastalıklarda IgA eksikliği

Birçok IgA eksikliği olan vaka asemptomatik olmasına rağmen, IgA eksikliğinin çok fazla sayıda hastalıkla birlikteliği gösterilmiştir. Bu hastalıklar;

- Allerjik hastalıklar (15, 46)
- Tekrarlayan enfeksiyonlar (46, 47)
- Aile hikayesi olan hipogamaglobulinemi (25, 35)
- Malignite (46)
- Kronik Candida granulomu (48)
- Mental retardasyon ve nöbetler (49)
- Konjenital sensoriyal nöropati (50)
- Kronik nefrit (51)

- α 1-Antitripsin eksikliği (52)
- Ailesel kronik akciğer hastalığı (53)
- Kistik fibrozis (54)
- Endokrinopati (55)
- Sarkoidoz (48)
- Pernisiyoz anemi (56)
- Epilepsi (49)
- Gastrointestinal hastalıklar
- Otoimmün hastalıklar
- Kromozomal anormallikler

2.3.7 Otoimmünite ilişkisi

Selektif IgA eksikliği otoantikorların varlığıyla veya birçok otoimmün hastalıkla birlikte görülebilir. Tüm genom sekans analizleri ile selektif IgA eksikliği ve IFIH1 ve CLEC16A genlerinin genetik varyantları arasında ilişki tespit edilmiştir (57). Bu bölgedeki gen mutasyonları ile otoimmün hastalıklar arasında da ilişki bulunmuştur. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olsa da, tüm bu özellikler IgA eksikliği ile otoimmünite arasında zayıf da olsa ilişkinin varlığını desteklemektedir. IgA eksikliği ile ilişkili otoimmün hastalıklar şunlardır;

- Romatoid artrit (58)
- Sistemik lupus eritematosus (Ammann ve Hong, 1970; Rankin ve Isenberg 1997)
- Tiroidit (46)

- Still hastalığı (58)
- Pernisiyöz anemi (56)
- Pulmoner hemosideroz (46)
- Myastenia gravis (59)
- Vitiligo (60)
- Dermatomyozit (61)
- Coombs pozitif hemolitik anemi (62)
- İdiyopatik Addison hastalığı (55)
- Henoch-Schönlein purpurası (63)
- Serebral vaskülit (46)
- İdiyopatik trombositopenik purpura (64)
- Ülseratif kolit (65)
- Diabetes mellitus (66)
- 21-Hidroksilaz eksikliği (67)
- Primer biliyer siroz (68)

2.4 KLİNİK BULGULAR

IgA eksikliği hastalarının çoğu (%85-90) asemptomatiktir. Sekretuar IgA mukoza yüzeylerinin yüzeylerin korunmasında önemli role sahipken neden birçok IgA eksikliği olan bireyin sağlıklı olduğu hala anlaşılmamaktadır. Bu durumu sekretuar

IgM'nin selektif IgA eksikliği olan hastalarda daha aktif bulunması kısmen açıklayabilir. IgA eksikliği olan bireylerde sekresyonlarda sekretuar IgM'de artış olduğu bulunmuştur (69). Buna benzer olarak IgA eksikliği olan bireylerin kolostrumunda bol miktarda IgM olduğu gösterilmiştir (70). IgA eksikliği olan hastaların %10-15'inde aşağıdaki bulguların biri ya da daha fazlası görülebilir.

- Rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar
- Otoimmün hastalıklar
- Gastrointestinal enfeksiyonlar ve diğer intestinal hastalıklar
- Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları
- Allerjik hastalıklar

IgA'nın serum düzeyleri eşlik eden hastalıkların sıklığı veya şiddetini yansıtmadığı gibi bu hastalıkların IgA eksikliği olan bireylerde gelişmesiyle ilgili patofizyolojik mekanizma net bir şekilde gösterilememiştir.

Besin ve solunum yolu allerjileri IgA eksikliği olan hastalarda yaygındır. Diğer bağışıklık sistem bozukluklarında olduğu gibi lenfoma ve gastrointestinal maligniteler bildirilse de selektif IgA eksikliği hastalarında neoplastik hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir (71).

2.4.1 Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar selektif IgA eksikliği ile birlikte en sık görülen durumdur. Enfeksiyonların çoğu bakteri ya da virüslerden kaynaklanır. Sinopulmoner enfeksiyonlar daha çok IgG2 alt sınıf eksikliği ile birlikte IgA eksikliği olan hastalarda görülse de, yalnız IgA eksikliği olan hastalarda da gözlenebilir. Nadir olmakla birlikte, sarkoidoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik bronşit, bronşektazi gibi kronik ağır akciğer hastalıkları selektif IgA eksikliği bulunan hastalarda da rapor edilmiştir (72).

2.4.2 Otoimmünite

Selektif IgA eksikliği hastalarının %20-30'unda takipte otoimmün hastalık geliştiği bilinmektedir (73, 74). Hastalık aşikar hale gelmeden de otoantikorlar görülebilir (46, 73, 75-77). En sık bildirilen otoimmün hastalıklar sistemik lupus eritamosus ve juvenil romatoid artrittir (78, 79). Bunlardan başka Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, miyastenia gravis, vitiligo, dermatomiyozit, Sjögren sendromu, hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura ve çeşitli glomerüler hastalıklar da bildirilmiştir (60, 62, 65, 80-86).

2.4.3 Gastrointestinal Hastalıklar

IgA eksikliği olan hastalarda gastrointestinal hastalık daha sık görülmektedir. En çok bilinen ilişki ise Giardia lamblia enfeksiyonuydur. Olası patogenezi sekretuar IgA'nın olmamasıyla bu protozoanın kolaylıkla intestinal epitele yapışması ve proliferasyonudur.

Çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı prevalansı IgA eksikliği olan bireylerde artmıştır (85). Nodüler lenfoid hiperplazi gastrointestinal lenfomada daha sık olmakla birlikte IgA eksikliğinde ve CVID'da da görülebilen benign bir bulgudur, ancak bazen malabsorpsiyona neden olabilir.

2.4.4 Allerji

IgA eksikliğinde atopik hastalıklar da sık görülmektedir. Bu hastalarda IgE seviyesi sıklıkla artmıştır (87). IgA eksikliği olan bireylerde en sık görülen allerjik hastalıklar; allerjik konjunktivit, rinit, ürtiker, atopik egzema ve bronşial astımdır (72).

IgA eksikliği olan hastalar IgA'ya karşı antikor geliştirebilirler. Bu antikorlar genelde serum IgA düzeyi çok düşük olan hastalarda saptanır (88, 89). Teorik olarak anti-IgA antikorlar ile az miktarda IgA içeren kan ürünlerine karşı infüzyon reaksiyonu oluşabilir. Bu reaksiyonlar klinikte anaflaksiden farklı olmasa da nadirdir (88, 90-92).

2.5 TANI

2.5.1 Değerlendirme endikasyonları

Aşağıdaki özellikleri olan bir hasta IgA eksikliği yönünden değerlendirilmelidir.

- Tekrarlayan otitis media, sinüzit ve/veya pnomoni varlığı. Pediatrik yaş grubunda serum immünglobulin seviyelerinin değerlendirilmesi maternal immünglobulinlerin varlığı nedeniyle 6 aylık dönemden sonra daha değerlidir. Antikor defektleri olan çocuklar genellikle bu yaşa kadar genel olarak semptom vermezler.

Aşağıdaki durumları taşıyan her hastada:

- Çölyak hastalığı
- Giardia lamblia ile inatçı gastrointestinal enfeksiyon
- Açıklanamayan ve otoimmün durumlar
- IgA eksikliği ya da CVID için pozitif aile öyküsü
- Kan ürünlerine karşı anaflaktik reaksiyon öyküsü

İlk laboratuvar değerlendirmesi serum IgA, IgG, ve IgM düzeylerinin ölçümünü içermelidir.

2.5.2 Tanı kriterleri

IgA eksikliği tanısı dört yaşından büyük hastalarda serumda selektif olarak IgA eksikliğinin tespit edilmesi ve diğer hipogamaglobulinemi nedenlerin dışlanmasıyla konulur. Hastalar genelde IgA düzeylerine göre iki sınıfa ayrılırlar (93):

- Selektif IgA eksikliği/kesin tanı: 7 mg/dL'den düşük IgA ve normal serum IgG, IgM seviyesi ile seyreden dört yaşından büyük hastalar. Diğer hipogamaglobulinemi nedenleri dışlanmalıdır.
- Parsiyel eksiklik /muhtemel tanı: 7 mg/dL'den yüksek fakat normal seviyeden düşük (yaşa göre belirlenen ortalama değer 2 standart sapma altında) serum IgA seviyesi ile seyreden dört yaşından büyük hastalar.

Serum IgG ve IgM seviyeleri normal olmalıdır ve diğer hipogamaglobulinemi nedenleri dışlanmalıdır.

Daha ileri değerlendirme hastanın klinik bulgularına göre değişir. Serum IgA, IgG, ve IgM düzeylerinin ölçümüne ek olarak tam kan sayımı, CH50 analizi rekürren enfeksiyonlara neden olabilecek diğer immünyetmezlikleri taramak açısından yararlıdır. Serum IgG düzeyi normal olduğu takdirde, IgG2 alt sınıf eksikliği IgA eksikliğine eşlik edebileceğinden IgG alt sınıfları ölçülebilir. Her ne kadar antikor yanıtı tanı kriterinin bir parçası olmasa da, selektif IgA eksikliği olan hastalar protein ve polisakkarit aşılara karşı normal ya da bozulmuş antikor yanıtı verebilirler. Bozulmuş antikor yanıtı saptandığında hastanın rekürren enfeksiyonlarının nedeni aydınlatılmış olacağından profilaktik tedavi yönünden antikor yanıtlarının araştırılması klinik olarak yararlıdır.

2.6 AYIRICI TANI

Selektif IgA eksikliğinin ayırıcı tanısında diğer primer immün yetmezlikleri (Tablo 1) ve ilaçlara bağlı sekonder IgA eksikliği önemlidir.

Bazı ilaçların IgA seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Siklosporin A dışında çoğu kez ilacın kesilmesiyle IgA seviyeleri tekrar normal seviyelere gelir (94). IgA seviyelerinde düşme yaptığı gözlenen başlıca ilaçlar; antiepileptiklerden fenitoin, valproik asit, karbamazepin ve zonisamid (95-99), D-penisilamin (100), kaptopril (101), sulfasalazin (102) ve tiroksindir (103).

Aşağıdaki tanılar izole serum IgA eksikliği olan hastalarda ekarte edilmelidir:

- Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (THG): Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi bebeklikte (3-6 aylık arasında) görülen fizyolojik hipogamaglobulineminin uzaması olarak tarif edilebilir. Aşı yanıtları genellikle normaldir.
- CVID: Bazı selektif IgA eksikliği olan hastalarda zamanla CVID geliştirebilirler. Bu yönden hastaların IgG düzeyleri ve aşı yanıtları belli aralıklarla takip edilmelidir.

- IgA eksikliği, polisakkarit antikor yapım eksikliği gibi antikor bozukluklarına eşlik edebilir.
- IgA eksikliğine eşlik eden IgG alt grup eksikliği (özellikle IgG2)

Tablo 2.1 Primer antikor eksiklikleri

Hastalık	Moleküler Defekt	Klinik Bulgular	Labaratuvar Bulgular
Agamaglobulinemi (X'e bağlı ve otozomal resesif)	- X'e bağlı resesif (BTK mutasyonu) -Otozomal resesif (μ ağır zincir, Ig α , Ig β , BLNK, LRRC8) -Bilinmeyen(%5-10)	-Tekrarlayan ağır bakteriyel ve enteroviral enfeksiyonlar -Lenfoid dokunun yokluğu -Otoimmün ve malign hastalıklar	-Agamaglobulinemi -Peri ferdeki B hücre sayısının %2'nin altında olması -Spesifik antikor cevabı yoktur
İzotip dönüşüm defektleri veya hiper IgM sendromu	-İntrinsik B hücre defektleri (AID, UNG mut.) -Kombine immün yetmezlik (CD40, CD40L eks.)	-Tekrarlayan ağır bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar -CD40/CD40L eksikliğinde karaciğer hastalığı -Lenfoid hiperplazi, otoimmün ve malign hastalıklar (AID/UNG mut)	-Düşük IgG ve IgA seviyeleri -Normal veya artmış IgM -Normal B hücre sayısı -Antikor yanıtında bozukluk -CD40/CD40L eksikliğinde azalmış T hücre cevabı
Yaygın değişken immün yetmezlik	-TACI, ICOS, CD19 defektleri -%90 hastada moleküler defekt bilinmemektedir	-Tekrarlayan ağır bakteriyel enfeksiyonlar -Otoimmün ve malign hastalıklar -Lenfoproliferatif ve granümatöz hastalık -Gastrointestinal bozukluklar	-Düşük IgG, IgA ve IgM -Normal veya azalmış B hücre sayısı -Bozulmuş spesifik antikor yanıtları -Azalmış T hücre yanıtı görülebilir
Selektif IgA eksikliği	Bilinmemektedir	Genellikle asemptomatik, bir kısım hastada atopi, otoimmünite ve gastrointestinal bozukluklar	-IgA seviyesi 7 mg/dl'nin altında -IgM ve IgG ve B hücre sayıları normaldir -Spesifik antikor yanıtları normal
IgG alt grup eksikliği	Bilinmemektedir	Genellikle asemptomatik, bazı hastalarda atopi ve otoimmünite	-IgG, IgA, IgM düzeyleri normal, bir veya birden çok IgG alt grubunda düşüklük, B hücre sayıları normal
Spesifik antikor eksikliği	Bilinmemektedir	Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları	IgG, IgA, IgM seviyeleri ve B hücre sayıları normal, özellikle polisakkarit antijenlerine karşı spesifik antikor yanıtında bozukluk

2.7. TEDAVİ

Tüm selektif IgA eksikliği hastaları birlikte bulunabilecek ve gelişebilecek durumlar konusunda bilgilendirilmelidir. Bununla birlikte, selektif IgA eksikliği olan bireylerin çoğunun sağlıklı bir hayat sürdüğü anlatılmalıdır.

2.7.1 Semptomatik hastalar

Hangi hastalık ortaya çıkmışsa o hastalık özgül olarak tedavi edilmelidir. Selektif IgA eksikliğinin en sık görülen klinik sorunu rekürren sinopulmoner enfeksiyonlardır. Altta yatan durumun tedavisine rağmen enfeksiyonları devam eden hastalar günlük profilaktik antibiyotik kullanımından fayda görebilirler. Hastanın öyküsüne göre antibiyotik sadece kış ayları gibi belirli mevsimlerde verilebilir.

Berberinde IgG2 alt sınıf eksikliği olan, antikor yanıtı bozuk olan IgA eksikliği hastalarında özellikle akciğer hasarı ya da tekrarlayan enfeksiyonlar belirginse immünglobulin verilmesi gerekebilir. 3-4 haftada bir 300-400 mg/kg dan IVIG verilmelidir. Sensitizasyon riskini azaltmak için düşük IgA düzeyi içeren ürün seçilmelidir.

İmmünglobulin yerine koyma tedavisi intravenöz ya da subkutan verilebilir. İntravenöz tedavinin anti-IgA antikoruna olan hastalardaki potansiyel komplikasyonu anaflaksi gelişimidir (88, 91, 104-107). Anaflaksi riskini azaltmak için mümkün olan en az konsantrasyonda IgA içeren intravenöz preparat kullanılmalıdır.

IgA eksikliği ile birlikte görülen hastalıklar için standart tedaviler uygulanmalıdır. Sonuçları diğer hastalıklardan farklı değildir. Örneğin sistemik lupus eritematozus ve selektif IgA eksikliği olan hastalar tedaviye iyi yanıt verirler. IgA eksikliği olan astım hastalarının tedaviye daha dirençli görünmesi muhtemelen enfeksiyonların daha sık olmasından kaynaklanmaktadır.

IgA içeren kan transfüzyonu IgA eksikliği olan hastaları sensitize edebilir ya da sensitize olmuş hastada anaflaktik reaksiyona neden olabilir dolayısıyla sensitize olmuş selektif IgA eksikliği olan hastaya kan verilmesi gerektiğinde IgA eksikliği bulunan donör seçilmelidir ya da yıkanmış eritrositler kullanılmalıdır. Elektif

ameliyat öncesi alınan eritrositlerin otolog kullanımında başka bir seçenek olabilir. Özellikle anti-IgA antikorlu olan IgA eksikliği hastaları kan, gamaglobulin ve plazma infüzyonları ile ilgili uyarıcı bilezik takılmalıdır.

2.7.2 Asemptomatik hastalar

Asemptomatik hastalarda eğitim dışında herhangi bir özel tedavi gerekmemektedir. Enfeksiyon sıklığının ve ortaya çıkabilecek hastalıkların belirli aralıklarla takibi en sık izlenen yoldur.

2.8 PROGNOZ

Selektif IgA eksikliği kalıcı immün yetmezliklerin en hafif formudur. IgA eksikliği olan kan donörlerinin uzun süreli takiplerinde defektin kalıcı olduğu saptanmıştır (108). IgA eksikliği olan az sayıdaki hastada özellikle parsiyel IgA eksikliği olan çocuklarda spontan iyileşme sık olmasa da gerçekleşebilir (109). Çoğu vakada prognoz iyidir. IgA eksikliği olan az sayıdaki birey CVID geliştirebilir (41, 42, 110-112).

3.MATERYAL VE METOD

3.1 HASTALAR

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmunoloji polikliniğine 1987-2010 yılları arasında serum IgA eksikliği tanısı alan, 0-16 yaş arasında, 89 hasta (3.5 hasta/yıl) alınmıştır. Bu hastalardan serum IgA düşüklüğü 4 yaşın altında saptanan ve 4 yaşından sonra takibi olmayan hastalar, hastanemizde yalnız bir kez görülmüş olanlar, immünglobulin düzeyleri dışında verisi olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmış, toplam 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

IgA eksikliği tanı kriterleri olarak (93);

1. IgA seviyesinin yaşa göre normal düzeyin 2 standart deviasyonun altında olması veya 7mg/dl'nin altında olması
2. Hücrel immünitinin normal olması
3. Diğer immün yetmezlik sendromlarına ait klinik veya laboratuvar bulguların olmaması alınmıştır.

Hasta dosyalarından IgA düzeyleri ile birlikte semptomların başlama yaşı, IgA eksikliğinin saptanma yaşı, hastaların son görülme yaşı, eşlik eden hastalıklar ve diğer sağlık problemleri, kullanılan ilaçlar, başlangıç şikayeti, çeşitli enfeksiyon hikayeleri ve bu enfeksiyonların sıklığı, soygeçmiş, diğer immünglobulin düzeyleri ile birlikte çeşitli laboratuvar tetkikleri formlara kaydedilmiştir. Yılda veya ilk görüldüğünde birden fazla geçirilen pnömoni tekrarlayan olarak tanımlanmıştır. Öksürük 4 haftadan uzun süresine kronik öksürük olarak tanımlanmıştır.

3.2 LABORATUAR TESTLERİ

Hastaların kantitatif immünglobulin(IgA, IgG, IgM) düzeyleri hastanemiz Pediatrik immunoloji laboratuvarında tübidimetrik yöntemle çalışılmıştır, referans aralığı olarak aynı laboratuvarında, aynı yöntemle çalışılan, aynı yaş grubundaki sağlıklı Türk çocuklarının kantitatif immünglobulin değeri kullanılmıştır (113). Periferik kan

lenfosit altgrupları Pediatrik hematoloji laboratuvarında çalışılmış ve aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Spesifik antikor yanıtları aşısı olan hastalarda antiHBs antikor, pnömokok aşı cevabı ve polio aşı cevabı ile değerlendirilmiştir. Polisakkaritlere aşı cevabı pnömokok aşısından önce ve 4 hafta sonra alınan serum örneklerinden değerlendirilmiştir. 9 pnömokok serotipine (3, 4, 6, 14, 19, 23, 51, 56, 68) karşı antikor titreleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. AntiHBs antikor 10 IU/ml'nin üzeri anlamlı kabul edilirken, pnömokok aşı yanıtlarında bakılan serotiplerden yarısından fazlasına yeterli antikor yanıtı (aşı öncesi ile karşılaştırıldığında antikor yanıtında iki kattan fazla artış veya antikor yanıtının >20 IU olması) normal antikor cevabı olarak kabul edilmiştir. İki yaşın üzerinde ve kan grubu AB olmayan hastaların izohemaglutininin titreleri bakılarak değerlendirilmiş, 1/16 üzerindeki titreler normal kabul edilmiştir.

Çalışma öncesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi araştırmalar Senato etik Kurulundan 21.06.2011 tarihli ve 430.10-2234 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İki grup arasındaki nonparametrik veri analizi, kantitatif ve kalitatif verilerde MannWhitney *U* ve Fisher'in exact testi ile, parametrik veri analizi unpaired-*t* test, kategorik veri analizi ki-kare veya Fisher exact testi ile yapılmıştır. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1987 ve 2010 yılları arasında, IgA eksikliği tespit edilme yaşları ortalama 5.97 ± 3.44 yıl (15 gün- 16 yaş) olan 63 hasta (22 kız, 41 erkek) alındı. En küçük hasta 15 günlükken, doğduğundan beri ishal olması nedeniyle değerlendirilmiştir. İlk IgA değeri 6mg/dl olup 95 aylık izleminde de IgA eksikliği devam etmiş, son IgA değeri 22mg/dl bulunmuştur. Hastaların ortalama yakınma başlangıç yaşı 3.6 ± 3.5 yıl ve izlem süresi 72.9 ± 62.9 aydı, bu hastalar 1 ay-273 ay arasında izlenmiştir. Hastaların 21'inde (%33) selektif IgA eksikliği, 42 hastada (%67) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu. Selektif IgA eksikliği saptanan hastaların ortalama IgA eksikliği bulunduğu yaş 5 ± 2.9 yıl (1-12 yaş) parsiyel IgA eksikliği saptanan hastaların ortalama IgA eksikliğinin bulunduğu yaş 6.2 ± 3.6 yıl, en düşük 15 gün en yüksek 16 yaş olarak tespit edildi. Hastaların 13'ünde (%20.6) akraba evliliği vardı. Üç hastanın aile taraması sırasında 2'sinde kardeşlerde IgA eksikliği saptandı, birisinde hastanın abisi CVID olmak üzere B hücre yetmezliği saptandı. IgA eksikliği olan bu kardeşler çalışmaya dahil değildi.

İzlenen hastaların ortalama IgA düzeyi 21.6 mg/dl, saptanan en düşük değer 0 ve en yüksek 65 mg/dl idi. Ortalama IgM düzeyi 171.9 mg/dl, en düşük 32 mg/dl en yüksek 1260 mg/dl, ortalama IgG düzeyi 1457, en düşük iki yaşındaki kız hastada 285 mg/dl ve en yüksek 5170 mg/dl idi. Ortalama total nötrofil sayısı (ANS) $4902 \pm 2801/\text{mm}^3$, en düşük $1200/\text{mm}^3$ ve en yüksek $15372/\text{mm}^3$ değerleri saptandı. ANS değeri $1000-1500/\text{mm}^3$ değerleri arasında saptanan hastaların nötrofil değeri daha sonra normal düzeylerde bulundu. Ortalama total lenfosit sayısı (ALS) $3151 \pm 1099/\text{mm}^3$ en düşük $560/\text{mm}^3$, en yüksek $5472/\text{mm}^3$ olarak görüldü ve ALS değeri ilk değerlendirmede $560/\text{mm}^3$ bulunan hastanın total lenfosit sayısı daha sonra normal düzeylerde bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların İmmunoglobulin düzeyleri ile total nötrofil ve lenfosit sayıları.

	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
IgA (mg/dl)	21,6	15,93	0	65
IgM (mg/dl)	171,9	193,8	32	1260
IgG (mg/dl)	1457,4	802,8	285	5170
ANS (/mm³)	4902,6	2801,7	1200	15372
ALS(/mm³)	3150,9	1099,5	560	5472

SS:Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Hastaların ilk başvurularında 21 hastada (%33) selektif IgA eksikliği, 42 hastada (%67) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu. İzlemde 11 hastada (%17.5) IgA düzeylerinin normale döndüğü gözlemlendi. Normal düzeylere geçiş gözlenen hastaların tamamı başlangıçta parsiyel IgA eksikliği tanısı almıştı. Parsiyel IgA eksikliği izlenen 13 hastanın (%31) IgA düzeylerinin zaman zaman 7 mg/dl'nin altına düştüğü gözlemlendi. Bu hastaların yalnız ikisinin tanıdan 28 ve 96 ay sonra IgA düzeyi 7 mg/dl altında görüldü. Başvuruda selektif IgA eksikliği saptanan olgulardan hiçbirinin izleminde normale geçiş gözlenmedi, ancak hastaların %90'ında IgA seviyesi 7 mg/dl'nin üzerine çıktı. Hastaların nihai IgA düzeylerine bakıldığında ise 4 hastanın (%6) IgA düzeyi 7 mg/dl'nin altında, 59 hasta (%94) IgA düzeyi 7 mg/dl'nin üzerinde görüldü.

Erkek hastaların 5'inde (%12), kızların 6'sında (%27) IgA seviyesinin normale döndüğü izlendi. Selektif IgA eksikliği olan erkek hastaların 12'sinde (%29) ise IgA düzeyinde 7 mg/dl'nin altına düşme gözlemlendi, kız hastaların 8'inde (%36) IgA düzeyi 7 mg/dl'nin üzerine çıkma, 7'sinde (%32) ise IgA düzeyinde 7 mg/dl'nin altına düşme gözlemlendi. IgA düzeyi normal düzeylere ulaşan veya 7 mg/dl'nin üzerine çıkan hasta oranları yönünden iki cinsiyet arasında fark bulunmamıştır (p=0.19).

Hastaların 40'ında (%63) tekrarlayan enfeksiyon, 14'ünde (%22) kronik öksürük, 6'sında (%9.5) otoimmün hastalık, 18'inde (%28.5) allerjik hastalık, 8'inde (%12.6) kronik akciğer hastalığı, 5 hastada gastroözefageal reflü (%8) vardı.

Tablo 4.2 Selektif ve parsiyel IgA eksikliği olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	<i>Selektif IgA eksikliği</i>	<i>Parsiyel IgA eksikliği</i>	<i>p</i>
Cinsiyet			0,19
Kız	5 (%23,8)	17(%40,5)	
Erkek	16(%76,2)	25(%59,5)	
Akraba evliliği			0,38
Yok	18(%85,7)	32(%76,2)	
Var	3(%14,3)	10(%23,8)	
Aile öyküsü			1
Yok	20(%95,2)	40(%95,2)	
Var	1(%4,8)	2(%4,8)	
IgA eksikliği saptanan yaş			0,95
<1 yaş	1(%5)	1(%2,4)	
1-2 yaş	2(%10)	5(%11,9)	
2-4 yaş	4(%20)	9(%21,4)	
>4 yaş	13(%65)	27(%64,3)	
Yakınma başlangıç yaşı			0,42
<1 yaş	8(%40)	12(%28,6)	
1-2 yaş	5(%25)	6(%14,3)	
2-4 yaş	2(%10)	8(%19)	
>4 yaş	5(%25)	16(%38,1)	
Tekrarlayan enfeksiyon			0,71
Yok	7(%33,3)	16(%38,1)	
Var	14(%66,7)	26(%61,9)	
Kronik öksürük			0,75
Yok	17(%81)	32(%76,2)	
Var	4(%19)	10(%23,8)	

Tablo 4.2: Devamı (1)

	<i>Selektif IgA eksikliği</i>	<i>Parsiyel IgA eksikliği</i>	<i>P</i>
Otoimmün hastalık			1
Yok	20(%33,9)	37(%66,1)	
Var	1(%25)	3(%75)	
Allerji-Astım-Ürtiker			0,55
Yok	14(%66,7)	31(%71,4)	
Var	7(%33,3)	11(28,6)	
Kronik Akciğer Hastalığı			0,42
Yok	17(%81)	38(%90,5)	
Var	4(%19)	4(%9,5)	
Profilaktik ilaç			0,59
Yok	10(%47,6)	23(%54,8)	
Var	11(%52,4)	19(%45,2)	
Antiinflamatuvar ilaç			0,40
Yok	20(%95,2)	36(%85,7)	
Var	1(%4,8)	6(%14,3)	
Antihistaminik-Bronkodilatör			1
Yok	17(%81)	34(%81)	
Var	4(%19)	8(%19)	
Anti Reflü Tedavi			1
Yok	19(%90,5)	39(%92,9)	
Var	2(%9,5)	3(%7,1)	
Zayıf polisakkarit aşısı cevabı			0,73
Yok	8(%61,5)	17(%68)	
Var	5(%38,5)	8(%32)	

Tablo 4.2: Devamı (3)	Selektif IgA eksikliği	Parsiyel IgA eksikliği	p
Kuvvetli Polisakkarit Aşı Cevabı			0,40
Yok	9(%69,2)	21(%84)	
Var	4(%30,8)	4(%16)	
Geçirilen Enfeksiyon Sıklığı			1
<7 defa/yıl	4(%26,7)	10(%32,3)	
7-14 defa/yıl	8(%53,3)	16(%51,6)	
>14 defa/yıl	3(%20)	5(%16,1)	
Absolü Lenfosit Sayısı			
500-1000	1(%4,8)	2(%4,8)	
1000-1500	3(%14,3)	4(%9,5)	
>1500	16(%76,2)	31(%73,8)	
Absolü Nötrofil Sayısı			0,54
1000-1500	0	3(%8,1)	
>1500	20(%100)	34(%91,9)	

Hastaların 30'u profilaktik antibiyotik, 12'si antihistaminik veya bronkodilatör, 5'i de antireflü olarak ranitidin, hidrotalsid, sisaprit, antepsin gibi ilaçlar kullanıyordu.

Anne-baba arasında akraba evliliği bulunan 3 hastanın (%14.3) selektif, 10 hastanın (%23.8) parsiyel IgA eksikliği vardı ve akraba evliliği ile IgA eksikliği tipi arasında ilişki bulunmadı (p= 0.38).

Ailesinde CVID ve IgA eksikliği hikayesi olan 3 hastanın biri (%4.8) selektif IgA eksikliği, ikisi (%4.8) parsiyel IgA eksikliğine sahipti ve aile hikayesi ile IgA eksiklik tipi arasında ilişki bulunmadı (p=1).

Selektif IgA eksikliği saptanan hastaların düzeyleri ilk ölçüldüğünde birisi (%5) 1 yaşın altında, ikisi (%10) 1-2 yaş arasında, 4' ü (%20) 2-4 yaş arasında, 13'ü (%65) 4 yaşın üzerindedir. Parsiyel IgA eksikliği olan hastaların ise biri (%2.4) 1 yaşın altında, 5'i (%11.9) 1-2 yaş arasında, 9'u (%21.4) 2-4 yaş arasında, 27'si (%64.3) 4 yaşın üzerindedir. IgA eksikliği saptanan yaş ile IgA eksikliğinin tipi

arasında ilişki yoktu ($p=0.95$).

Şikayetlerin başlama yaşına göre değerlendirildiğinde 1 yaşın altında şikayeti başlayan 8 hastanın (%40) selektif, 12 hastanın (% 28.6) parsiyel IgA eksikliği; 1-2 yaş arasında şikayeti başlayan 5 hastanın (%25) selektif, 6 hastanın (%14.3) parsiyel IgA eksikliği; 2-4 yaş arasında şikayeti başlayan 2 hastanın (%10) selektif, 8 hastanın (%19) parsiyel IgA eksikliği; şikayeti 4 yaşından sonar başlayan 5 hastanın (%25) selektif, 16 hastanın (%38.1) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu ve IgA eksikliği tipi ile şikayetlerin başlama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut değildi ($p=0.42$).

Tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların 14'ünde (%66.7) selektif; 26'sında (%61.9) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu ve IgA eksikliği tipi ile tekrarlayan enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.71$).

Kronik öksürüğü olan 14 hastanın 4'ünde (%19) selektif; 10'unda (%23.8) parsiyel IgA eksikliği vardı ve kronik öksürük varlığı ile IgA eksikliği tipi arasında ilişki mevcut değildi ($p= 0.75$).

Otoimmün hastalığı mevcut olan 4 hastanın birisi (%25) selektif; 3'ünde (%75) parsiyel IgA eksikliği vardı ve otoimmün hastalık varlığı ile IgA eksikliği tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=1$).

Allerji, astım, ürtiker gibi hastalıkları mevcut olan 18 hastanın 7'sinde (%33.3) selektif IgA eksikliği, 11'inde (%28.6) parsiyel IgA eksikliği vardı ve IgA eksikliği tipi ile allerjik hastalık varlığı arasında ilişki mevcut değildi ($p=0.55$).

Kronik akciğer hastalığı olan 8 hastanın 4'ünde (%19) selektif IgA eksikliği, 4'ünde (%9.5) parsiyel IgA eksikliği vardı ve kronik akciğer hastalığı varlığı ile IgA seviyesi arasındaki ilişkinin p değeri 0.42 olarak bulundu.

Profilaktik antibiyotik kullanan 30 hastanın 11'i (%52.4) selektif IgA eksikliği, 19'u (%45.2) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile IgA eksikliği tipi arasında ilişki bulunmadı ($p=0.59$).

Antienflamatuvar tedavi (Naproksen sodyum, metilprednizolon, metotreksat, etanersept, kolşisin) alan 7 hastanın birisinde (%4.8) selektif, 6'sında (%14.3) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu ve antienflamatuvar ilaç kullanımı ile IgA eksikliği tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.40$).

Antihistaminik ya da bronkodilatör kullanan hastaların 4'ünde (%19) selektif,

8'inde (%19) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu ve bu ilaçların kullanımı ile IgA eksikliği tipi ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=1).

Gastroözefageal reflü (GÖR) tanısı alan ve buna yönelik tedavi alan 5 hastanın ikisinde (%9.5) selektif, üçünde (%7.1) parsiyel IgA eksikliği vardı ve bu tedavi ile IgA eksikliği tipi arasında ilişki bulunmadı (p=1).

Polisakkarit aşısı (unkonjuge pnömokok) cevabı zayıf bulunan 13 hastanın 5'inde (%38.5) selektif IgA eksikliği, 8'inde (%32) parsiyel IgA eksikliği mevcuttu ve IgA eksikliği tipi ile aralarında ilişki bulunmadı (p=0.73). Aşıya cevabı olan 8 hastanın 4'ünde (%30.8) selektif IgA eksikliği, 4'ünde (%16) parsiyel IgA eksikliği vardı. Antipolisakkarit antikor cevabı bakılan hastaların hepsi de en az bir serotipe yanıt oluşturmuştur, yeterli düzeyde antikor cevabı oluşturamayan 25 hastadan (%65) 3'ü (%12) bir serotipe, 11'i (%44) iki serotipe, 9'u (%36) üç serotipe karşı antikor yanıtı oluşturmuştur. Polisakkarit aşısı cevabı ile IgA eksikliği tipi arasında ilişki bulunmadı (p=0.40).

Geçirilen enfeksiyon sıklığına bakıldığında yılda 7'den az enfeksiyon geçiren hastalardan 4'ünde selektif IgA eksikliği (%26.7), hastalarda 10'unda parsiyel IgA eksikliği (%32.3); yılda 7-14 defa enfeksiyon geçiren hastalardan 8'inde selektif (%53.3), 16'sında parsiyel IgA eksikliği (%51.6); yılda 14'den fazla enfeksiyon geçiren hastalardan 3'ünde selektif (%20), 5'inde parsiyel IgA eksikliği (%16.1) mevcuttu. IgA eksikliği tipi ile geçirilen enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=1)

5. TARTIŞMA

İmmünglobulin A eksikliği antikor eksikliği grubu içinde çocuk immünoloji polikliniğinde sık görülen başlıca primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları çok çeşitlidir, büyük kısmı asemptomatik ve sağlıklıdır (114). Bazı semptomatik hastalarda IgG2 alt grup eksikliği (115) ve bu kombinasyonla birlikte görülen tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik akciğer enfeksiyonları (116), normal IgG, IgG alt grup ve IgM seviyesine rağmen antikor yapım eksikliği (117), (118) gibi immünolojik anormallikler görülebilir.

Selektif IgA eksikliği sekretuvar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olması, parsiyel IgA eksikliği IgA düzeyinin 7 mg/dl üzerinde olup, yaşa göre IgA değerinin 2 standart deviasyonun altında olması ile karakterizedir. Çalışmamızda 1987-2010 yılları arasında görülen 21'i selektif, 42'si parsiyel IgA eksikliği tanısı almış 63 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların şikayetlerinin başladığı yaş ortalaması 3.5 yıl, hastaneye başvurdukları yaşların ortalaması 6 yıldır. Ortalama 6 yıl takip edilen hastaların daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak çoğunluğu erkektir (% 35 kız, % 65 erkek) (119). Cinsiyetin IgA eksikliği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Hastalarımızın %31'inde semptomlar 1 yaşından önce, %66'sında 4 yaşından önce başlamıştır. Hastaların 22'sinde (% 36) 4 yaşından önce IgA eksikliği saptanmış olup, bu hastalardan ikisinin IgA eksikliği bir yaşından önce saptanmıştır ve biri selektif diğeri parsiyel IgA eksikliğidir. Selektif IgA eksikliği hastalarının yakınmalarının başladığı yaş ortalama 2.8 yıl, IgA eksikliğinin saptandığı yaş ortalama 5.4 yıl olarak bulunmuştur. Parsiyel IgA eksikliğinde ise yakınmanın başladığı ortalama yaş 4 yıl, IgA eksikliğinin saptandığı ortalama yaş 6.2 yıl olarak saptanmıştır. IgA eksikliğinin saptandığı veya yakınmanın başladığı yaş ile IgA eksikliği tipi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Selektif IgA eksikliği ile ilgili diğer çalışmalarda IgA eksikliği saptanan yaş ortalaması bizim çalışmamızdakine yakın, parsiyel IgA eksikliğinde ise yaş ortalaması daha geniş bir aralıkta bulunmuştur (117).

Kütükçüler ve arkadaşları tarafından İzmir’de 2007’de yapılan çalışmada selektif IgA eksikliği saptanan hastaların yaş ortalaması 78.9 ay (6.5 yaş), tekrarlayan enfeksiyonların başladığı yaş ortalaması 30.9 ay(2.5 yaş); parsiyel IgA eksikliği olanların yaş ortalaması 39.5 ay (3.2 yaş), tekrarlayan enfeksiyonların başladığı yaş ortalaması 23.3 ay(1.9 yaş) olarak bulunmuş. Plebani ve arkadaşlarının 1986’da yaptığı çalışmada selektif IgA saptanan hastaların yaş ortalaması 5.8, parsiyel IgA eksikliği saptananların ise 8.9 bulunmuş olup parsiyel IgA eksikliği olan 40 hastadan 4’ünde IgA eksikliği 2 yaşın altında saptanmıştır.

IgA eksikliğinin kalıtım şekli halen bilinmemektedir (23). Bizim hasta grubumuzda akraba evliliği oranı %20.6 olup Türkiye’deki akraba evliliği oranıyla (%20.9) uyumludur. Bu hastaların üçünde (%4.7) aile hikayesi vardır. Birinin kardeşi CVID diğerlerinin kardeşi ise IgA eksikliğidir. Kardeşlerinde IgA eksikliği olan vakaların izlemde IgA düzeyi normale dönmüş fakat kardeşi CVID olan vakanın IgA düzeyi 7 mg/dl’nin altında devam etmiştir.

Hastalarımızın başvurusunda en sık başvuru şikayeti tekrarlayan enfeksiyon (%63) olarak tespit edilmiştir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, ÜSYE, pnömoni, otit ve sinüziti kapsamaktadır. Bunların sadece 14’ü (%35) selektif, 26’sı (%65) parsiyel IgA eksikliği idi. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla hafif şiddetteydi. Bunlar dışında, iki hastada tekrarlayan menenjit ve meningoensefali gelişti. Birinci hasta bir yıl arayla 5 ve 6 yaşında iki defa menenjit geçirmiş, diğeri de 7 yaşında kabakulak meningoensefaliti tanısı almış, diğer yapılan tetkiklerde altta yatan bir neden bulunamamıştı. Her iki hastanın polisakkarit antikor cevabı normaldi.

Tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarımızı geçirdikleri enfeksiyon sıklığına göre yılda 7 defadan az (%31), yılda 7-14 defa (%52) veya yılda 14 defadan (%7) fazla olmak üzere üç gruba ayırdık. Hastaların IgA eksikliği tipi ile geçirilen enfeksiyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. French ve arkadaşlarının 1994 de yaptığı bir çalışmada, 66 hasta geçirdikleri enfeksiyonun ağırlığına ve sıklığına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmış ve IgA serum konsantrasyonu ile geçirilen enfeksiyonun şiddeti ve sıklığı arasında önemli bir istatistiksel fark bulunamamıştır.

IgA eksikliği olan hastaların birçoğu asemptomatik iken bir kısmında tekrarlayan enfeksiyon bulunmasının nedenlerinin araştırıldığı çalışmalarda barsak sıvısı, tükürük ve gastrointestinal mukozada IgM üreten plazma hücrelerinde kompensatuar artış gözlenmiştir (68). Benzer şekilde kolostrumda ve hatta serumda IgM miktarında artış görülmüştür (69). Bazı hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık olmasının muhtemel nedenlerinden birisi olarak hastalarda sekresyonlarda IgM yerine IgD'nin arttığı göze çarpmıştır. IgD, epitelyal sekretuar komponentle birleşemez, yani doğru bir sekretuar immünglobulin olarak düşünülemez. Bunun tersi olarak IgA eksikliği olanlarda IgM üreten hücrelerde (barsak mukozasında olduğu gibi) artış varsa mukoza savunmasının sürdüğü düşünülebilir; çünkü IgM aktif olarak sekretuar komponente bağlı taşınabilir. Mellander ve arkadaşlarının 1986'da yaptığı bir çalışmada da sekretuar IgM düzeyi düşük olan IgA eksikliği hastalarında enfeksiyonların daha sık olduğu görülmüştür. Hastalarımızda serum IgM seviyesinde artış olmayıp sekresyonlardaki IgM miktarı değerlendirilmemiştir.

Bazı hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda bronşiektazi gibi organ hasarı oluşmaktadır (120). Hastalarımızın 6'sında (% 9.5) bronşiektazi tespit edilmiştir ve ikisine lobektomi uygulanmıştır. Bronşiektazi tanısıyla izlenen hastalardan ikisinin IgG alt grubu çalışılmış ve normal olarak değerlendirilmiştir. Literatürde IgA eksikliğine IgG2 eksikliğinin eşlik ettiği durumlarda daha ağır enfeksiyon ve komplikasyonlar bildirilmiştir (114). Bizim hastalarımızdan IgG alt grubu çalışılan 25 olgudan (%39.6) ikisinde (%4) IgG2 ve IgG1 eksikliği saptanmıştır. IgG alt grubu değerlendirilen hastaların 18'inin (%72) polisakkarit antikor cevabına bakılmış, 9'unun (%50) antikor cevabı olduğu görülmüştür. IgG altgrup eksikliği saptanan iki hastadan birinde astım mevcuttu ve izleminde kliniğinde kötüleşme saptanmamıştır. Bronşiektazisi olan 6 hastanın üçünde eşlik eden ASD, immotil silia sendromu ve pektus karinatum tespit edilmiş, diğer üç hastada altta yatan başka bir hastalık bulunmamıştır. Bronşiektazisi olan hastaların 4'ünün polisakkarit antikor cevabı değerlendirilmiş olup üçünde pozitif (birinde zayıf pozitif olmak üzere) antikor cevabının olduğu tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızda görülen diğer kronik akciğer hastalıkları bronşiolitis obliterans (%1.5), panbronşiolit (%1.5) ve bronkomalazi (%1.5) olarak gözlenmiştir.

Hastalarımızda IgA eksikliği tipi ile var olan enfeksiyonlarının veya kronik hastalıklarının şiddeti arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Tabatabaie ve arkadaşlarının İran'da yaptığı bir çalışmada 40 bronşiektazili hastadan 3'ünde (%7.5) IgA eksikliği; 3'ünde (%7.5) IgG alt grup eksikliği bulunmuştur. Ancak bizim bronşiektazi tanısı ile izlediğimiz hastalarımızda IgA eksikliği oranı henüz bilinmemektedir.

Kronik akciğer hastalığı, astım ve reaktif hava yolu hastalığı olan hastaların çoğu hastanemize kronik öksürük şikayeti (%22) ile başvurmakta, bu hastaların hemen hepsinin immünglobulin düzeyine bakılmakta, bu da IgA eksikliği olan hastaların saptanabilmesini sağlamaktadır. Bizim hasta grubumuzda 18 hasta (%28.5) allerjik hastalık tanısıyla takip edilmiştir. Türkiye'de allerji hastalık prevalansı aile hikayesi, yaşanılan çevre, sosyoekonomik durum, prematürite, anne sütü aldığı süre gibi birçok değişkene bağlı olarak %11 ile %44 arasında değişmektedir (121). Literatürde IgA eksikliğinde allerjik hastalık sıklığı değerlendirme metoduna, IgA eksikliği ve allerjinin tanımına göre değişmektedir. Aghamohammedi ve arkadaşlarının 2009'da İran'da yaptığı çalışmada hastaların allerjik durumu; klinik prezentasyon ve 14 yaygın standart antijen kullanılarak yapılan deri prick testi ile tanımlanmıştır. Selektif IgA eksikliği olan 4-32 yaş arasındaki hastalarının %84'ünde astım, atopik dermatit, konjunktivit, ürtiker, gıda allerjisi gibi allerjiye ait belirtiler bulunmuş, %40.5'unda başlangıç şikayetleri allerjik hastalıklarla ilgili bulunmuş ve hastaların %25'i allerjik hastalık nedeniyle tetkik edilirken IgA eksikliği saptanmıştır. Buckley ve arkadaşları tarafından 1975'de yapılan çalışmada IgA eksikliği saptanan hastaların %58'inde atopi bulunmuş, ancak Chipps ve arkadaşları tarafından 2-67 yaş arasında olan IgA eksikliği tanısı ala 127 hastada allerji ve astım öyküsü sıklığı normal popülasyondakine benzer olarak %13 saptanmış, bu sıklığın genç hasta grubunda daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

Otoimmün hastalıklarla IgA eksikliği ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir ve IgA eksikliğinde görülebilen en önemli hastalıklardandır. Edwards ve arkadaşlarının 2004'de yaptığı çalışmaya göre otoimmünite, tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra IgA eksikliği ile birlikte olan en yaygın ikinci tür hastalık grubu olarak bulunmuştur (%28). Literatürde bu oran, çalışma yapılan bölge, çalışma

metodu ve otoimmün hastalığın tipine göre %6 ile %28 arasında değişmektedir. Bizim hasta grubumuzda ikisinde JRA, birinde çölyak hastalığı, birinde otoimmün hemolitik anemi ve vitiligo olmak üzere 4 vakada (%6.3) otoimmün hastalık mevcuttur. Bu hastaların sadece birinde selektif IgA eksikliği, diğerlerinde parsiyel IgA eksikliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda IgA eksikliği tipi ile otoimmünite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Polisakkarit ve proteinlere karşı yapılan antikor cevabı IgA eksikliği hastalarını yaygın değişken immün yetmezlikten ayıran en önemli parametrelerden biridir. Protein antijenlerden farklı olarak polisakkarit antijenlere cevap verebilme yaşla kazanılır. 18-24 aydan önce çoğu pnömokok polisakkaritine cevap alınmaz. Bu cevapsızlık 5 yaşına kadar uzayabilir. Polisakkarit antijenlere karşı antikor cevabı öncelikli olarak erişkinde IgG2, çocukta IgG1 olduğu söylenebilir (122). Antikapsüler polisakkarit antikor eksikliği hipo ya da agamaglobulinemi, selektif IgA eksikliği, IgG alt grup eksikliği, Wiscott-Aldrich sendromu, Di-George sendromu, spesifik antikor yapım eksikliği ve AIDS gibi hastalıklarda görülebilir. Hastalarımızda polisakkarit antikor cevabını 2 yaşın üzerinde olanlarda değerlendirdik. Antikor cevabı değerlendirilen hastaların 13'ünde (%42) selektif, 25'inde (%58) parsiyel IgA eksikliği mevcuttur. Polisakkarit antikor cevabı değerlendirilen 38 hastanın 13'ünün (%34) antikor cevabı pozitif olup, 5'inin (%13) antikor cevabı zayıf pozitif (10-20 IU) olarak bulundu. 25 hastanın (%66) en az bir serotipe karşı antipolisakkarit antikor cevabı olup yeterli düzeyde cevap oluşturamamıştır. Bu hastaların 3'ü bir serotipe, 11'i iki serotipe, 9'u 3 serotipe antikor yanıtı oluşturmuştur. Polisakkarit aşıya cevap vermeyen 25 hastadan 8'i (%32) selektif IgA eksikliği, 17'si (%68) parsiyel IgA eksikliğidir. IgA eksikliği tipi ile polisakkarit aşıya cevap eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İnfantlarda normal bulunan polisakkarit antijenlerine karşı antikor yapım eksikliğinin cevabı maternal antikor varlığı, B hücre maturasyon gecikmesi, spesifik B hücrelerinin olmaması veya süpresör T hücrelerinin baskın olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Henry G. Herrod tarafından 1997'de yapılan bir çalışmada tekrarlayan enfeksiyon ile başvuran, IgA eksikliği veya IgG altgrup eksikliği olan 42 hasta pnömokok aşı cevabı değerlendirilmiş, başlangıçta bu hastaların %12'sinde yeterli antikor cevabı varken, izlemde %50 hastada yeterli

antikor cevabı olduğu saptanmış. Sanders ve arkadaşlarının 1995’de yaptığı bir çalışmada, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonu olan 61 hasta immünglobulin düzeyleri normal olan ve disimmünglobulinemisi olan iki gruba ayrılarak incelenmiş; serum immünglobulin düzeyi normal bulunanlarda pnömokok aşısına antikor cevabı oluşturmayanların oranı %4 iken, disimmünglobulinemisi olan hastaların %40’ında herhangi bir izotipte pnömokok antikor cevabı oluşmamıştır.

Hastalarımızın 33’ünde (%52.3) antiHBs titresi değerlendirilmiş, 23’ünün (%70) titreleri koruyucu düzeyde bulunmuştur. Literatürde immünkompetan kişilerin yaklaşık %5-10’unda primer aşı serisinden sonra HBsAg’ye karşı antikor yanıtı (anti-Hbs) gelişmediği görülmektedir. Hastalarımızda bu oran yüksek görünmektedir ancak bizim toplumumuzda sağlıklı çocuklarda negatiflik oranı bilinmemektedir. Aşıya cevapsızlık (antiHBs<10 mIU/ml) bazı HLADR allelleri ve yardımcı T hücre fonksiyonunun bozukluğu, aşının uygulanma yolu, aşı uygulama yerinin uygun olmaması, erkek cinsiyetinden olma, kronik hastalık, immün süpresyon gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir (123).

Hastalarımızdan 28’inde izohemaglutinin titrelerine bakılmış ve hepsinde normal düzeylerde bulunmuştur. IgA eksikliği olan hastalarda antikor cevabının değerlendirilmesi hastanın enfeksiyonlara yatkınlığından sorumlu bir faktör olup olmadığı ve tedavinin belirlenmesi yönünden yararlı olabilir. Ayrıca antikor cevap eksikliği olan hastalar CVID’ye dönüş yönünden daha yakından izlenmelidir.

Profilaktik antibiyotik kullanan 30 hastamızdan (%47) 11’inde selektif, 19’unda parsiyel IgA eksikliği tespit edilmiş, 8’i (%12.6) yılda 14 defadan fazla enfeksiyon geçirdiğini ifade etmiştir. IgA eksikliği tipi ile profilaktik ilaç gereksinimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sadece bir hasta İVİG kullanmış olup bu hasta bronşiolitis obliterans nedeniyle steroid, gansiklovir, izoniazid tedavileri de almıştır.

Kronik akciğer hastalığı olan yedi hastanın hepsi de profilaktik antibiyotik kullanmıştır, bu hastalarda antikor yapımında bozukluk veya IgG alt grup eksikliği bulunmamıştır.

Hastalarımızın ilk başvurularında 21 hastaya (%33.3) selektif IgA eksikliği, 42 hastaya (%66.7) ise parsiyel IgA eksikliği tanısı konulmuştur. İzlemde 11

hastanın (%17.5) IgA düzeylerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Normal düzeylere geçiş gözlenen hastaların tamamı başlangıçta parsiyel IgA eksikliği tanısı alan hastalardı. Parsiyel IgA eksikliği ile izlenen 13 hastanın (%31) IgA düzeylerinin zaman zaman 7 mg/dl'nin altına düştüğü gözlenmiştir. Başvuruda selektif IgA eksikliği saptanan olgulardan hiçbirinin izleminde IgA normal düzeye çıkmamıştır; ancak, bu hastaların çoğunun (%90) IgA seviyesinin 7 mg/dl'nin üzerine çıktığı görülmüştür. Tüm hastaların nihai IgA düzeylerine bakıldığında ise 4 hastanın (%6.4) IgA düzeyi 7 mg/dl'nin altında, 48 hastanın (%76.2) IgA düzeyi 7 mg/dl'nin üzerinde ancak 2 standart deviasyonun altında ve 11 hastanın (%17.4) IgA düzeyi normal düzeylerde bulunmuştur. IgA düzeyinin normale dönme süresi ortalama ortalama 34.8 ay (en düşük 6 ay, en yüksek 72 ay) olarak tespit edilmiştir. IgA eksikliği hastalarının IgA düzeylerinin seyri ile ilgili literatürde 1986'da Plebani ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir çalışmada 80 IgA eksikliği hastasının periyodik olarak serum ve tükürük IgA seviyesi 1.5 ile 9 yıl süresince kaydedilmiştir. Bu hastaların başlangıçta 40'ı selektif, 40'ı parsiyel IgA eksikliği tanısı almış olup, parsiyel IgA eksikliği hastalarının yarısının tanıdan yaklaşık 4 yıl sonra IgA seviyesi normale dönmüş, selektif IgA eksikliği hastalarının ortalama 3.8 yıl olan izlemi sırasında IgA düzeyi ise normale dönmemiştir. Türkiye'de İzmir'de Kütükçüler ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada 28'i parsiyel, 7'si selektif, 6'sı IgG alt grup ile birlikte olan IgA eksikliği ve 13'ü sadece IgG alt grup eksikliği olan toplam 87 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Selektif IgA eksikliği olanların hiçbirinin IgA seviyesi normale dönmemiş, parsiyel IgA eksikliği olan hastaların %52'sinin ve parsiyel IgA eksikliği ile birlikte IgG altgrup eksikliği olanların da %51'inin IgA düzeyleri 4.5-6.5 yaşları arasında, ortalama 58.3 ayda normale döndüğü belirlenmiştir. Selektif IgA eksikliği olan 12 hastada pnömoni daha sık görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise selektif IgA eksikliği bulunan hastalarda pnömoni veya ciddi enfeksiyonlar parsiyel eksikliği olanlardan daha sık görülmemiştir. De Laat ve arkadaşlarının 1992'de Hollanda'da yaptığı bir çalışmada 25 sporadik ve 11 ailesel selektif IgA eksikliği olan 36 hasta ortalama 5 yıl takip edilmiş. Sonuçta 23 hastanın IgA seviyesi 2mg/dl'nin altında kalmış, IgA düzeyi 2 mg/l'nin üzerinde olan 8 hastanın takip süresince IgA seviyesi bireysel farklılıklar göstermiş, yine de IgA eksikliği devam etmiş, 5 hastanın ise çeşitli yaşlarda IgA seviyesi tükürüklerinde 50

mg/dl'nin üzerine çıkmış. Bizim çalışmamızda selektif IgA eksikliği olanlardan hiçbirinin IgA seviyesi normale dönmemiş ancak hastaların %76'sının IgA seviyesi 7 mg/dl'nin üzerine çıkmıştır. Bizim çalışmamızda IgA düzeyi normale dönen hastaların hepsi parsiyel IgA eksikliği idi ve parsiyel IgA eksikliği bulunan hastaların %26'sının IgA düzeyi normale dönmüştü. Bu çalışmalar ile bağlantılı olarak genellikle selektif IgA eksikliğinin kalıcı, parsiyel IgA eksikliğinin ise geçici seyir izlediğini söyleyebiliriz.

IgA düzeyi normale dönen 11 hastanın 3'ünde astım ve allerjik hastalık, 1'inde bronşiektazi mevcuttu. Bu hastalardan sadece 6'sının (%54) polisakkarit antikor cevabına bakılmış, üçünün antikor cevabı zayıf pozitif (10-20 IU arasında) olarak bulunmuş, dördünün ise antikor cevabı oluşturamadığı görülmüştür. AntiHBs antikor cevabı ise yalnız iki hastada pozitifdir (%20). Literatürde polisakkarit aşı cevabı negatiflik oranı değişkenlik göstermekle birlikte Henry G. Herrod'un 1997'de yaptığı çalışmadaki gibi zamanla bu negatiflik oranı azalma göstermektedir. Çalışmamızda IgA seviyesi normale dönen hastaların antikor cevabı bir defa değerlendirilmiş, IgA seviyesi normale döndükten sonra tekrar değerlendirilmemiştir.

Antiepileptik, kaptopril ve sulfasalazin gibi ilaçların kullanımı sonrasında da IgA eksikliği gelişebilmektedir. Hastalarımızdan sadece birisi antiepileptik (difenilhidantoin) ilaç kullanmaktaydı ve ilaç kullanım öncesi immünglobulin düzeyi bilinmiyordu. Hastanın takibinde difenilhidantoin, tegretol ile değiştirilmesine rağmen, IgA seviyesinde değişiklik olmadı. Benzer şekilde kaptopril kullanan hastamızda IgA eksikliği saptanmadan önceki IgA düzeyi bilinmiyordu.

Sonuç olarak 63 hastada yapılan değerlendirmede; erkek cinsiyetin daha fazla olması, tekrarlayan enfeksiyonlarda üst solunum yolu enfeksiyonunun daha sık olması, astım ve allerjik ve otoimmün hastalıkların varlığı, profilaktik antibiyotik gereksinimi, bronşiektazi gibi organ hasarının bulunması ve bu parametrelerle IgA eksikliği tipi arasında ilişkili olmaması, polisakkarit antikor yapım bozukluğunun varlığı literatürle benzer bulunmuştur. Bununla beraber, polisakkarit antikor cevabı değerlendirilen hastaların %34'ü ve protein aşısı yapılanların %70'i yeterli titrede antikor cevabı oluşturmuştur. Literatürde IgA eksikliği olan hastaların protein ve polisakkarit aşuya azalmış yanıtı bildirilmiştir, bu oran çeşitli yayınlarda %30 ile %88

arasında değişkenlik göstermektedir (73). Herrod'un 1997'de yaptığı çalışmada hastaların polisakkarit antikor yanıtlarının belirgin olarak arttığı görülmüştür. Bu farklı sonuçlar antikor cevabının kullanılan pozitif kriter farklılığına bağlı olabileceği gibi bizim hastalarımızda IgA normale döndükten sonra antikor cevapları tekrar çalışılmadığı için hastaların en azından bir kısmında antikor yapım eksikliğinin geçici olup olmadığı bilinmemektedir.

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgA'nın hangi oranda normal düzeylere ulaştığının saptanabilmesi ve IgA eksikliği olan bazı hastalarda antikor yapım eksikliğinin de geçici olup olmadığının belirlenebilmesi için daha çok sayıda hastanın çalışılması ve IgA düzeyleri normale döndükten sonra antikor cevaplarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Ünitesinde 1987-2010 yılları arasında ilk serum immunglobulinlerin değerlendirildiği yaş 0 ile 16 yıl arasında değişen, IgA eksikliği tanısı alan ve bu tanı ile takip edilen 21'i selektif, 42'si parsiyel IgA eksikliği olan 63 hastanın retrospektif olarak klinik, immünolojik ve demografik özellikleri incelenmiş, hastaların selektif veya parsiyel IgA eksikliğinin olmasına göre değerlendirilmiştir.

- Hastaların en sık yakınması tekrarlayan enfeksiyonlardır (%63). En fazla eşlik eden hastalık üst solunum yolu hastalıklarıdır (%40). IgA eksikliği tipi ile geçirilen enfeksiyon sıklığında ve eşlik eden hastalıkların şiddetinde bir fark bulunamamıştır.
- Hastaların IgA eksikliği tipi ile klinik, immünolojik veya demografik verileri arasındaki ilişki ayrı ayrı değerlendirildiğinde hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Parsiyel IgA eksikliği saptanan hastaların %26'sının izlemde IgA seviyesi normale dönmüştür. Selektif IgA eksikliği olan hastalarının hiçbirinde IgA seviyesi normale dönmemiştir; ancak, %90'ının IgA seviyesi izlemde 7 mg/dl'nin üzerine çıkmıştır.
- Polisakkarit aşı cevabı değerlendirilen hastaların %21'i yeterli antikor cevabı, %13'ü de zayıf antikor cevabı oluşturmak üzere hastaların %34'ünde antikor cevabının olduğu görülmüştür. Protein aşıya antikor cevabı ise %70 bulunmuştur. Bununla birlikte sık enfeksiyon geçirme veya organ hasarının olması ile IgA düzeyi, IgG alt grup eksikliği, antikor yapım eksikliği arasında bir ilişki bulunmamıştır. Hastalarımızda polisakkarit ve protein aşıya cevap eksikliği literatür ile karşılaştırıldığında yüksek görünmektedir ancak bizim toplumumuzda sağlıklı çocuklarda negatiflik oranı bilinmemektedir.
- Çalışmamızda selektif IgA eksikliği, parsiyel IgA eksikliğine göre çok daha az sayıdadır. Parsiyel IgA eksikliği olanların IgA düzeylerinin normale dönme oranı ve selektif IgA eksikliğinin parsiyel IgA eksikliğine dönme oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Parsiyel IgA eksikliği olanlarda da IgA

düzeşinin zaman zaman 7 mg/dl'nin altında olması ve bu dönemde IgA düzeyine bakıldığında selektif IgA eksikliği tanısı konulmasına yol açabileceği, tek düzey bakılarak yapılan çalışmalarda bu oranın hatalı olarak yüksek çıkabileceği görülmüştür.

- Hastalarımızın hiçbirisi takip sırasında COVID'ye dönmemiştir ancak özellikle antikor yapım eksikliği olanların bu yönden izlenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bachmann R. Studies on the serum gamma-A-globulin level. 3. The frequency of A-gamma-A-globulinemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 1965;17(4):316-20.
2. Feng L. [Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1992;72(2):88-90, 128.
3. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, Koya M, Ohno Y, Uchino H, et al. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang.* 1986;50(2):81-6.
4. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.* 2008;1(1):11-22.
5. Van Loghem E, Wang AC, Shuster J. A new genetic marker of human immunoglobulins determined by an allele at the 2 locus. *Vox Sang.* 1973;24(6):481-8.
6. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270-82.
7. Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(1):63-72.
8. Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity.* 2008;28(6):740-50.
9. Tomasi TB, Jr., Bienenstock J. Secretory immunoglobulins. *Adv Immunol.* 1968;9:1-96.
10. Thieffry S, Arthuis M, Aicardi J, Lyon G. [Ataxiatelangiectasis. (7 personal cases)]. *Rev Neurol (Paris).* 1961;105:390-405.
11. Frommel D, Moullec J, Lambin P, Fine JM. Selective serum IgA deficiency. Frequency among 15,200 French blood donors. *Vox Sang.* 1973;25(6):513-8.
12. Koistinen J. Selective IgA deficiency in blood donors. *Vox Sang.* 1975;29(3):192-202.

13. Pereira LF, Sapina AM, Arroyo J, Vinuelas J, Bardaji RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood*. 1997;90(2):893.
14. Buckley RH, Dees SC. Correlation of milk precipitins with IgA deficiency. *N Engl J Med*. 1969;281(9):465-9.
15. Buckley RH. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(1):134-42.
16. Vale AM, Schroeder HW, Jr. Clinical consequences of defects in B-cell development. *J Allergy Clin Immunol*. 125(4):778-87.
17. Corthesy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol*. 2007;178(1):27-32.
18. Husain Z, Holodick N, Day C, Szymanski I, Alper CA. Increased apoptosis of CD20+ IgA + B cells is the basis for IgA deficiency: the molecular mechanism for correction in vitro by IL-10 and CD40L. *J Clin Immunol*. 2006;26(2):113-25.
19. Ramsay AJ, Husband AJ, Ramshaw IA, Bao S, Matthaei KI, Koehler G, et al. The role of interleukin-6 in mucosal IgA antibody responses in vivo. *Science*. 1994;264(5158):561-3.
20. Okahashi N, Yamamoto M, Vancott JL, Chatfield SN, Roberts M, Bluethmann H, et al. Oral immunization of interleukin-4 (IL-4) knockout mice with a recombinant Salmonella strain or cholera toxin reveals that CD4+ Th2 cells producing IL-6 and IL-10 are associated with mucosal immunoglobulin A responses. *Infect Immun*. 1996;64(5):1516-25.
21. Snapper CM, Zelazowski P, Rosas FR, Kehry MR, Tian M, Baltimore D, et al. B cells from p50/NF-kappa B knockout mice have selective defects in proliferation, differentiation, germ-line CH transcription, and Ig class switching. *J Immunol*. 1996;156(1):183-91.
22. Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(4):556-62.
23. Koistinen J. Familial clustering of selective IgA deficiency. *Vox Sang*. 1976;30(3):181-90.

24. Vorechovsky I, Webster AD, Plebani A, Hammarstrom L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):1096-109.
25. Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R, Koskinen S, Webster AD, Bjorkander J, et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995;77(2):185-92.
26. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005;37(8):829-34.
27. Rachid R, Castigli E, Geha RS, Bonilla FA. TACI mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(5):357-62.
28. Pan-Hammarstrom Q, Salzer U, Du L, Bjorkander J, Cunningham-Rundles C, Nelson DL, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet.* 2007;39(4):429-30.
29. Vassallo CL, Zawadzki ZA, Simons JR. Recurrent respiratory infections in a family with immunoglobulin A deficiency. *Am Rev Respir Dis.* 1970;101(2):245-51.
30. Lewkonja RM, Gairdner D, Doe WF. IgA deficiency in one of identical twins. *Br Med J.* 1976 7;1(6005):311-3.
31. Murken JD, Salzer G, Kunze D. [Ring-chromosome 18 and IgA deficiency in a 6-year-old girl (46,XX,18r)]. *Z Kinderheilkd.* 1970;109(1):1-10.
32. Ogata K, Iinuma K, Kammura K, Morinaga R, Kato J. A case report of a presumptive +i(18p) associated with serum IgA deficiency. *Clin Genet.* 1977;11(3):184-8.
33. Schaffer AA, Pfannstiel J, Webster AD, Plebani A, Hammarstrom L, Grimbacher B. Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q. *Hum Genet.* 2006;118(6):725-9.
34. Herrmann RP, Chipper L, Bell S. Chromosomal studies in healthy blood donors with IgA deficiency. *Clin Genet.* 1982;22(5):231-3.

35. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, Hammarstrom L, Webster AD. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol.* 2000 15;164(8):4408-16.
36. Lakhanpal S, O'Duffy JD, Homburger HA, Moore SB. Evidence for linkage of IgA deficiency with the major histocompatibility complex. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(5):461-5.
37. Heikkila M, Koistinen J, Lohman M, Koskimies S. Increased frequency of HLA-A1 and -B8 in association with total lack, but not with deficiency of serum IgA. *Tissue Antigens.* 1984;23(5):280-3.
38. De La Concha EG, Fernandez-Arquero M, Martinez A, Vidal F, Vigil P, Conejero L, et al. HLA class II homozygosity confers susceptibility to common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 1999;116(3):516-20.
39. Schroeder HW, Jr., Zhu ZB, March RE, Campbell RD, Berney SM, Nedospasov SA, et al. Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3, -B8, -A1 haplotypes. *Mol Med.* 1998;4(2):72-86.
40. Olerup O, Smith CI, Hammarstrom L. Different amino acids at position 57 of the HLA-DQ beta chain associated with susceptibility and resistance to IgA deficiency. *Nature.* 1990 ;347(6290):289-90.
41. Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;80(3 Pt 1):333-5.
42. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(2):87-92.
43. Waldmann TA, Broder S, Goldman CK, Frost K, Korsmeyer SJ, Medici MA. Disorders of B cells and helper T cells in the pathogenesis of the immunoglobulin deficiency of patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Invest.* 1983;71(2):282-95.
44. Rivat-Peran L, Buriot D, Salier JP, Rivat C, Dumitresco SM, Griscelli C. Immunoglobulins in ataxia-telangiectasia: evidence for IgG4 and IgA2 subclass deficiencies. *Clin Immunol Immunopathol.* 1981 Jul;20(1):99-110.

45. Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998;5(3):415-7.
46. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 1970;7(6):833-8.
47. Burgio GR, Duse M, Monafo V, Ascione A, Nespoli L. Selective IgA deficiency: clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients. *Eur J Pediatr.* 1980;133(2):101-6.
48. Claman HN, Hartley TF, Merrill D. Hypogammaglobulinemia, primary and secondary: immunoglobulin levels (gamma-G, gamma-A, gamma-M) in one hundred and twenty-five patients. *J Allergy.* 1966;38(4):215-25.
49. Fontana A, Grob PJ, Sauter R, Joller H. IgA deficiency, epilepsy, and hydantoin medication. *Lancet.* 1976 ;2(7979):228-31.
50. Haddow JE, Shapiro SR, Gall DG. Congenital sensory neuropathy in siblings. *Pediatrics.* 1970;45(4):651-5.
51. French MA, Shortland JR, Coward RA, Brown CB. Glomerulonephritis and IgA deficiency. *Clin Nephrol.* 1987;27(4):199-205.
52. Casterline CL, Evans R, 3rd, Battista VC, Talamo RC. Selective IgA deficiency and Pi ZZ-antitrypsin deficiency. Association with recurrent sinopulmonary infections, emphysema, and bronchiectasis. *Chest.* 1978;73(6):885-6.
53. Webb DR, Condemi JJ. Selective immunoglobulin A deficiency and chronic obstructive lung disease. A family study. *Ann Intern Med.* 1974;80(5):618-21.
54. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1971;50(3):223-36.
55. Francois R, Rosenberg D, Bertrand J, Manuel Y. [Adrenal insufficiency and immunological deficiency. Apropos of a case]. *Minerva Pediatr.* 1967 31;19(13):584-9.
56. Odgers RJ, Wangel AG. Abnormalities in IgA-containing mononuclear cells in the gastric lesion of pernicious anaemia. *Lancet.* 1968;2(7573):846-9.

57. Ferreira RC, Pan-Hammarstrom Q, Graham RR, Gateva V, Fontan G, Lee AT, et al. Association of IFIH1 and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet.* 42(9):777-80.
58. Bluestone R, Goldberg LS, Katz RM, Marchesano JM, Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis--a serologic survey of 200 consecutive patients. *J Pediatr.* 1970;(1):98-102.
59. Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;99(1):16-27.
60. Torrelo A, Espana A, Balsa J, Ledo A. Vitiligo and polyglandular autoimmune syndrome with selective IgA deficiency. *Int J Dermatol.* 1992;31(5):343-4.
61. Cassidy JT, Burt A, Petty R, Sullivan D. Selective IgA deficiency in connective tissue diseases. *N Engl J Med.* 1969;280(5):275.
62. Sandler SG, Zlotnick A. IgA deficiency and autoimmune hemolytic disease. *Arch Intern Med.* 1976;136(1):93-4.
63. Martini A, Ravelli A, Notarangelo LD, Burgio VL, Plebani A. Henoch-Schonlein syndrome and selective IgA deficiency. *Arch Dis Child.* 1985;60(2):160-2.
64. Ozsoylu S, Karabent A, Irken G. Selective IgA deficiency in childhood ITP. *Eur J Haematol.* 1988;41(1):95.
65. Claman HN, Merrill DA, Peakman D, Robinson A. Isolated severe gamma A deficiency: immunoglobulin levels, clinical disorders, and chromosome studies. *J Lab Clin Med.* 1970;75(2):307-15.
66. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev.* 1999;167:257-74.
67. Cobain TJ, Stuckey MS, McCluskey J, Wilton AN, Gedeon A, Garlepp MJ, et al. The coexistence of IgA deficiency and 21-hydroxylase deficiency marked by specific MHC supratypes. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;458:76-84.
68. James SP, Jones EA, Schafer DF, Hoofnagle JH, Varma RR, Strober W. Selective immunoglobulin A deficiency associated with primary biliary cirrhosis in a family with liver disease. *Gastroenterology.* 1986;90(2):283-8.

69. Brandtzaeg P, Karlsson G, Hansson G, Petruson B, Bjorkander J, Hanson LA. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD- and IgM-producing cells in their nasal mucosa. *Clin Exp Immunol*. 1987;67(3):626-36.
70. Barros MD, Porto MH, Leser PG, Grumach AS, Carneiro-Sampaio MM. Study of colostrum of a patient with selective IgA deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1985;13(4):331-4.
71. Mellekjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol*. 2002;130(3):495-500.
72. Burks AW, Jr., Steele RW. Selective IgA deficiency. *Ann Allergy*. 1986;57(1):3-13.
73. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol*. 2004;111(1):93-7.
74. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009;29(1):130-6.
75. Barka N, Shen GQ, Shoenfeld Y, Alosachie IJ, Gershwin ME, Reyes H, et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995;2(4):469-72.
76. Ablin RJ. Anti-tissue IgG antibodies and deficiency of IgA. *Vox Sang*. 1972;23(4):371-5.
77. Wells JV, Michaeli D, Fudenberg HH. Antibodies to human collagen in subjects with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol*. 1973;13(2):203-8.
78. Pelkonen P, Savilahti E, Makela AL. Persistent and transient IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(3):273-9.
79. Rifle G, Bielefeld P, Chalopin JM, Besancenot JF, Guiguet M, Mousson C, et al. Selective IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris)*. 1988;139(2):134-7.
80. Mano T, Kawakubo A, Yamamoto M. Isolated IgA deficiency accompanied by autoimmune thyroid disease. *Intern Med*. 1992;31(10):1201-3.

81. Konstantopoulos K, Tsianateli T, Adamidis S, Petrakakou T, Kouli C, Diamanti E. Selective IgA deficiency in a patient with Hashimoto's thyroiditis. Case report. *Ups J Med Sci.* 1996;101(3):287-9.
82. Ginsberg A, Mullinax F. Pernicious anemia and monoclonal gammopathy in a patient with IgA deficiency. *Am J Med.* 1970;48(6):787-91.
83. Liblau R, Fischer AM, Shapiro DE, Morel E, Bach JF. The frequency of selective IgA deficiency in myasthenia gravis. *Neurology.* 1992;42(3 Pt 1):516-8.
84. Kawasaki Y, Suzuki J, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Suzuki H. IgA deficiency and membranous glomerulonephritis presenting as nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(5):662-4.
85. Huang JB, Yang WC, Hu CC, Yang AH, Lin CC. IgA deficiency with membranous glomerulonephritis: a case report and review. *J Nephrol.* 2003;16(1):154-8.
86. John M, Lam M, Latham B, Saker B, French MA. Nephrotic syndrome in a patient with IgA deficiency-associated mesangioproliferative glomerulonephritis. *Pathology.* 2000;32(1):56-8.
87. Kanok JM, Steinberg P, Cassidy JT, Petty RE, Bayne NK. Serum IgE levels in patients with selective IgA deficiency. *Ann Allergy.* 1978;41(4):22-3.
88. Horn J, Thon V, Bartonkova D, Salzer U, Warnatz K, Schlesier M, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol.* 2007;122(2):156-62.
89. Sandler SG. How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion.* 2006;46(1):10-3.
90. Pineda AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion.* 1975;15(1):10-5.
91. Ferreira A, Garcia Rodriguez MC, Lopez-Trascasa M, Pascual Salcedo D, Fontan G. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin Immunol Immunopathol.* 1988;47(2):199-207.
92. de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe

- adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Immunol.* 2000;20(1):77-82.
93. Conley ME. Diagnostic guidelines--An International Consensus document. *Clin Immunol.* 1999;93(3):189.
 94. Murphy EA, Morris AJ, Walker E, Lee FD, Sturrock RD. Cyclosporine A induced colitis and acquired selective IgA deficiency in a patient with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20(8):1397-8.
 95. Gilhus NE, Aarli JA. The reversibility of phenytoin-induced IgA deficiency. *J Neurol.* 1981;226(1):53-61.
 96. Ruff ME, Pincus LG, Sampson HA. Phenytoin-induced IgA depression. *Am J Dis Child.* 1987;141(8):858-61.
 97. Joubert PH, Aucamp AK, Potgieter GM, Verster F. Epilepsy and IgA deficiency--the effect of sodium valproate. *S Afr Med J.* 1977;52(16):642-4.
 98. Kato Z, Watanabe M, Kondo N. IgG2, IgG4 and IgA deficiency possibly associated with carbamazepine treatment. *Eur J Pediatr.* 2003;162(3):209-11.
 99. Maeoka Y, Hara T, Dejima S, Takeshita K. IgA and IgG2 deficiency associated with zonisamide therapy: a case report. *Epilepsia.* 1997;38(5):611-3.
 100. Forrest RD, Bostrom H, Dahlberg PA. IgA deficiency during penicillamine treatment. *Br Med J.* 1977;1(6063):777.
 101. Suzuki T, Okada J, Kashiwazaki S. Selective IgA deficiency developed during treatment of scleroderma kidney with captopril. *J Rheumatol.* 1988;15(4):716-7.
 102. Farr M, Kitas GD, Tunn EJ, Bacon PA. Immunodeficiencies associated with sulphasalazine therapy in inflammatory arthritis. *Br J Rheumatol.* 1991;30(6):413-7.
 103. Seager J. IgA deficiency during treatment of infantile hypothyroidism with thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6430):1562-3.
 104. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol.* 1993;13(4):272-8.
 105. Bjorkander J, Hammarstrom L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol.* 1987;7(1):8-15.

106. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev.* 1995;9(1):1-8.
107. Vassallo RR. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immunohematology.* 2004;20(4):226-33.
108. Koskinen S, Tolo H, Hirvonen M, Koistinen J. Long-term persistence of selective IgA deficiency in healthy adults. *J Clin Immunol.* 1994;14(2):116-9.
109. Blum PM, Hong R, Stiehm ER. Spontaneous recovery of selective IgA deficiency. Additional case reports and a review. *Clin Pediatr (Phila).* 1982;21(2):77-80.
110. Gutierrez MG, Kirkpatrick CH. Progressive immunodeficiency in a patient with IgA deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(4):297-301.
111. Slyper AH, Pietryga D. Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 1997;156(2):155-6.
112. Litzman J, Burianova M, Thon V, Lokaj J. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in a 16 year old boy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1996;24(4):174-6.
113. Tezcan I, Berkel A, Ersoy F, Sana O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immünoglobülin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1. 1996;39:649-56.
114. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
115. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Bjorkander J, et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med.* 1981;304(24):1476-7.
116. Bjorkander J, Bake B, Oxelius VA, Hanson LA. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med.* 1985;313(12):720-4.
117. De Graeff PA, The TH, van Munster PJ, Out TA, Vossen JM, Zegers BJ. The primary immune response in patients with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 1983;54(3):778-84.

118. Hammarstrom L, Persson MA, Smith CI. Immunoglobulin subclass distribution of human anti-carbohydrate antibodies: aberrant pattern in IgA-deficient donors. *Immunology*. 1985;54(4):821-6.
119. Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, Garty BZ. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol*. 2010;30(5):761-5.
120. Chipps BE, Talamo RC, Winkelstein JA. IgA deficiency, recurrent pneumonias, and bronchiectasis. *Chest*. 1978;73(4):519-26.
121. Civelek E, Sahiner UM, Yuksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 21(4):270-7.
122. Bruyn GA, Zegers BJ, van Furth R. Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):251-62.
123. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*. 2006;78(2):169-77.