

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA İMMÜNOGLOBULİN TEDAVİSİ ve VÜCUT KOMPOZİSYONU İLİŞKİSİ

Dr. Kasım BOZGEYİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA İMMÜNOGLOBULİN TEDAVİSİ ve VÜCUT KOMPOZİSYONU İLİŞKİSİ

Dr. Kasım BOZGEYİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman:Prof Dr. S.Şebnem KILIÇ

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET ii
SUMMARY iv
GİRİŞ 1
GENEL BİLGİLER 4
GEREÇ VE YÖNTEM 27
BULGULAR 29
TARTIŞMA 42
KAYNAKLAR 50
EKLER 58
TEŞEKKÜR 61
ÖZGEÇMİŞ 62

ÖZET

Amaç: Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, doğumsal immün sistem bozuklukları sonucunda ortaya çıkan, tekrarlayan ağır fırsatçı enfeksiyonların seyrettiği ve birçok organ ve sistemi etkileyebilen bir hastalık grubudur ve düzenli immünoglobulin (IG) replasman tedavisi gerektirir. Bu tedavi, enfeksiyon riskini azaltarak, otoimmün hastalıkları kontrol altına alarak ve yaşam kalitesini artırarak PİY hastalarının yaşam süresini ve prognozunu önemli ölçüde iyileştirmektedir. Çalışmamızda PİY tanılı hastaların intravenöz ve subkutan immunoglobulin replasman tedavisi ile serum immunoglobulin düzeyleri ve vücut kompozisyonu ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde izlenen PİY tanılı hastalar intravenöz (n:80) ve subkutan (n:30) immünoglobülin replasman tedavisi alanlar olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalara BİA (TANITA MC 780- MA) yapıldı ve vücut kitle indeksi(VKİ), vücut yağ yüzdesi (VYY), vücut yağ kitle indeksi, yağsız kitle indeksi, total vücut suyu (TVS), hücre içi sıvısı (HİS), hücre dışı sıvısı (HDS), bazal metabolizma hızı, tahmini günlük kalori ihtiyacı ve impedans değerleri kaydedildi. Gruplar antropometrik ve demografik özellikler, laboratuvar parametreleri (serum immunoglobulin G, A ve M değerleri) ve vücut kompozisyonu açısından karşılaştırıldı. Ayrıca bu değişkenlerin birbirleri ile korelasyonu incelendi.

Bulgular: Araştırmamıza intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve subkutan immünoglobülin (SCIG) tedavisi alan 110 hasta dahil edildi. Hastaların %50,9'u kadın (n=56), %49,1'i erkek (n=54) idi ve yaşları 5 ile 74 arasında değişen hastaların %72,7'si intravenöz (IV, n=80) ve %27,3'ü subkutan (SC, n=30) yol ile tedavi edildi. Hastalığın en yaygın tanısı “ağırlıklı olarak antikor eksikliği” (%82,7, n=91) idi. Boy ve kilo persentil değerlerine göre, hastaların %6,3'ü boyda ve %33,4'ü ağırlıkta 10 persentil altındaydı. Yaş ve

antropometrik değişkenlerin tedavi metodları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,861). Boy ölçümlerinde SC grubunda ortalama boy oranı (p=0,009) ve yağsız vücut ağırlığı daha yüksekti (p=0,029). IVIG tedavisi alan hastalar ortalama 6 yıl, SCIG tedavisi alan hastalar ise ortalama 8 yıl boyunca tedavi almaktaydı. Tedavi uygulama şekline göre IVIG ve SCIG grupları arasında yapılan karşılaştırmada IgG eşik düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı (Ortalama IgG= 1023,9±364,5 mg/dl-IVIG, ortalama IgG= 953,0±339,3 mg/dl-SCIG (p=0,357)) .

Sonuç: PİY hastalarda IVIG veya SCIG tedavisinde doz ayarlamasının VKI veya vücut ağırlığına göre direkt doz ayarlaması yapılmasının IgG düzeyleri arasında direkt ilişkili olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Primer immün yetmezlik, biyoelektrik empedans analizi, vücut kompozisyonu, intravenöz immünoglobülin, subkutan immünoglobülin

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOGLOBULIN THERAPY AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Objective: Primary immunodeficiency (PID) diseases are a group of conditions resulting from congenital immune system disorders that lead to recurrent severe opportunistic infections and can affect multiple organs and systems. These conditions require regular immunoglobulin (IG) replacement therapy. This therapy significantly improves the lifespan and prognosis of PID patients by reducing the risk of infections, controlling autoimmune diseases, and enhancing quality of life. Our study aimed to investigate the relationship between serum immunoglobulin levels and body composition in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous and subcutaneous immunoglobulin replacement therapy.

Materials and Methods: Patients with a diagnosis of primary immunodeficiency followed in our clinic were classified as those receiving intravenous (n=80) and subcutaneous (n=30) immunoglobulin replacement therapy. All patients underwent bioelectrical impedance analysis (BIA) using the TANITA MC 780-MA device, and their body mass index (BMI), body fat percentage (BFP), body fat mass index, lean mass index, total body water (TBW), intracellular fluid (ICF), extracellular fluid (ECF), basal metabolic rate, estimated daily calorie requirement, and impedance values were recorded. The groups were compared in terms of anthropometric and demographic characteristics, laboratory parameters (serum immunoglobulin G, A, and M

levels), and body composition. Additionally, the correlation between these variables was examined.

Results: Our study included 110 patients receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) and subcutaneous immunoglobulin (SCIG) therapy. Of the patients, 50.9% were female (n=56) and 49.1% were male (n=54), with ages ranging from 5 to 74 years. Among the patients, 72.7% received intravenous (IV, n=80) and 27.3% received subcutaneous (SC, n=30) therapy. The most common diagnosis was "predominantly antibody deficiency" (82.7%, n=91). According to height and weight percentile values, 6.3% of the patients were below the 10th percentile for height and 33.4% for weight. There was no significant difference in age and anthropometric variables between the treatment methods (p=0.861). In height measurements, the average height ratio (p=0.009) and lean body weight (p=0.029) were higher in the SC group. Patients receiving IVIG therapy had been treated for an average of 6 years, while those receiving SCIG therapy had been treated for an average of 8 years. No significant difference was found between the IVIG and SCIG groups in terms of IgG threshold levels (mean IgG = 1023.9±364.5 mg/dl-IVIG, mean IgG = 953.0±339.3 mg/dl-SCIG (p=0.357)).

Conclusion: It was observed that dose adjustment based on BMI or body weight in IVIG and SCIG therapy for patients with primary immunodeficiency was not directly related to IgG levels.

Keywords: Primary immunodeficiency, bioelectrical impedance analysis, body composition, intravenous immunoglobulin, subcutaneous immunoglobulin

GİRİŞ

İmmün sistem, bireyi, dış ortamın zararlı etkilerinden koruyan, hücreler ve moleküller topluluğudur ve edinsel (adaptif) ve doğal (innate) olarak ikiye ayrılmaktadır.

Doğal immün sistem elemanları olarak, cilt, solunum ve gastrointestinal sistem epiteli, gözyaşı, tükrük gibi salgılar ve doğal öldürücü hücreler ile makrofajlar sayılmaktadır. Edinsel immün sistemde T ve B hücreleri yer alır. Bu sistemin herhangi bir basamağında meydana gelen bir veya birden fazla defekt sonucu primer immün yetmezlikler oluşur. Süreğen ve tekrarlayan bakteriyel, viral, fungal, parazitik enfeksiyonlar ile seyretmesi nedeniyle çocukluk çağının önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (1).

Büyük bir bölümü tekrarlayan bronşiyolit, pnömoni atakları ile solunum sistemi bulguları ve ishal atakları ile gastrointestinal sistem bulguları ile karşımıza çıkar.

Bunun yanında, alışılagelmişin dışında ağır geçirilen enfeksiyonlar, atipik mikroorganizma etkenleri ile olan hastalıklar, tekrarlayan menenjit, otoimmün sitopeniler, parsiyel albinizm, kronik egzamatöz lezyonları olan bireylerde de primer immün yetmezlik akla gelmelidir.

Dünya genelindeki primer immün yetmezlik prevelansı 1/2.000-1/10.000 canlı doğumdur. Genetik temelli hastalıklar olan PİY'lerin görülme sıklığı, etnisite veya coğrafik bölgeye göre değişiklik gösterir. Ülkemizdeki %20,9 olan akraba evliliği sıklığı nedeni ile otozomal resesif (OR) geçişli PİY'ler daha sık görülürken, batı toplumlarında X'e bağlı kalıtımla geçen PiY'ler daha yaygın görülmektedir (2).

Türkiye'de PİY prevalansı, Kılıç ve arkadaşlarının 2004 ile 2010 yılları arasını kapsayan retrospektif çalışmasında 30,5/100.000 olarak bulunmuştur (3).

Sanal ve arkadaşlarının PİY'li 1116 hastayı kapsayan çalışmasında, antikor eksiklikleri %42 görülme sıklığı ile en sık görülen grup olmuştur (4).

Birincil antikor yetmezlikleri, primer immün yetmezliklerin çoğunluğunu oluşturur ve immünglobulin yapımında ya da işlevinde bozukluk ile seyretmesi nedeniyle yaşam boyu immünglobulin yerine koyma tedavisi gerektirir.

Bu tedavi optimal olmasına rağmen, sürdürülebilir bir kan değeri sağlayabilmesi için aralıklı verilmesi gerekir.

İmmünglobulin, 3-4 haftada bir, intravenöz yol ile, hastanede veya haftada bir subkutan yol ile evde hızlı infüzyon şeklinde verilebilir. İntravenöz immünglobulin 400-600 mg/kg doz aralığında verilirken, evde haftada bir uygulanan subkutan immünglobulin bu dozun bölünmüş dozları olacak şekilde verilir.

İmmünglobulin replasman tedavisi ile, morbidite ve mortalitede azalma görülse de, hastanede intravenöz immünglobulin replasman tedavisi uygulanmasının, hastaneye sık başvuru gerektirmesi, yavaş infüzyon şeklinde verilmesi, tedavi aralıklarında serum immünglobulin düzeylerinde dalgalanmalar görülmesi ve bunun sonucunda enfeksiyonların geçirilebilmesi nedeniyle çocuk ve ebeveynin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunabilmektedir.

Evde subkutan immünglobulin replasman tedavisi, damar yolu gereksinimi olmadan, evde, bireyin kendisi ya da bakım veren tarafından uygulanabilirliğinin olması açısından hastaneye başvuru sıklığını, dolayısıyla bakım verme yükünü azaltması, daha kararlı serum immünglobulin konsantrasyonları sağlaması ve neticesinde enfeksiyon sıklığını, hastaneye başvuru sayısını azaltması, tüm bunların sonucu olarak yaşam kalitesini artırması nedeniyle günümüzde tercih edilen immünglobulin yerine koyma yöntemidir.

Bu araştırmadaki amacımız immun yetmezlik tanılı hastalarda intravenöz immünoglobulin ve subkutan immünoglobülin tedavisinin hastaların büyüme-gelişme ve vücut kompozisyonuna ve immunoglobulin düzeylerine etkisini değerlendirmektir. Aynı zamanda farklı beden kitle endeksi ve farkı vücut kompozisyonunda hastaların IVIG ve SCIG tedavilerinin doz bağımlı olarak etkisi incelenecektir.

GENEL BİLGİLER

1. Primer İmmün Yetmezlik:

Primer İmmün Yetmezlik Tanımı:

İmmün sistem, dış ortamdaki mikroorganizmalardan koruyan bir savunma mekanizmasıdır. Bu sistem, moleküller, hücreler ve dokuların tümünü içerir. İmmün sistemi, doğal (innate) ve edinsel (adaptif) olmak üzere iki ana bölüme ayrılır.

Doğal İmmün Sistem: Patojenlerin organizmaya girmesini ve çoğalmasını ilk aşamada engeller. Vücut bariyerleri (deri, solunum, gastrointestinal ve ürogenital sistem epiteli), vücut salgıları (tükrük, gözyaşı, ter), doğal öldürücü lenfositler, makrofajlar ve kompleman sistemi molekülleri bu sistemin elemanlarıdır.

Edinsel İmmün Sistem: Patojen organizma vücuda girdikten sonra özgül bir savunma geliştirir. Hızlı antikor üretimi ve patojene karşı hafıza oluşturarak bir sonraki enfeksiyonda daha etkili bir yanıt sağlar. Bu sistemin ana bileşenleri B ve T hücreleridir.

Primer immün yetmezlik, immün sistemin hücre, reseptör, sinyal iletim molekülleri, sitokinler ve düzenleyici proteinlerdeki defektler sonucunda ortaya çıkan hastalıkları ifade eder. Bu hastalıklar,kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlara yatkınlıkla seyreder ve fırsatçı enfeksiyonlara, maligniteye ve otoimmüniteye eğilim yaratabilir. Gelişmiş ülkelerde nadir görülse de, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde daha yaygın olabilir. İmmün sistemin bileşenleri arasında hücresel, humoral, fagositer ve kompleman sistemine ait elemanlar bulunur. Genellikle humoral immün sistem yetmezlikleri (%50-60) daha sık görülürken, kombine immün

yetmezlikler (%15-29), hücresel immün yetmezlikler (%10-15), fagositer sistem defektleri (%10-15) ve kompleman sistem defektleri (%1-3) de görülebilir (5).

İmmün Yetmezliklerin Tarihçesi:

II. Dünya Savaşı'ndan önce, immün yetmezlik hastalıkları hakkında sınırlı bilgi vardı. 1920'lerde ve 1930'larda W. Schultz, Madam Louis Bar ve Alfred Wiskott gibi araştırmacıların çalışmaları, immün yetmezlik kavramının gelişmesine ve çeşitli hastalıkların tanımlanmasına katkıda bulundu. 1952'de Ogden Bruton, X'e bağlı agamaglobulinemiyi tanımladı ve bu hastalıkta immünglobulin replasman tedavisinin önemini vurguladı (6).

Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflaması:

Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği (IUIS) tarafından 1990'dan beri PİY hastalıklarının sınıflandırılması yapılmaktadır. 2013 yılından itibaren ise klinisyenlerin işini kolaylaştırmak için fenotipik (görünür) özelliklere dayalı bir sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (1).

Sınıflandırma Kategorileri:

1-Kombine İmmün Yetmezlikler: T hücreleri, B hücreleri ve/veya doğal bağışıklık sistemi gibi birden fazla bağışıklık sisteminin bileşenini etkileyen hastalıklar.

2-Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler: Belirli klinik bulgularla ilişkili kombine immün yetmezlikler.

3-Antikor Eksikliğinin Ön Planda Olduğu İmmün Yetmezlikler: B hücrelerinin işlevini etkileyen ve antikor üretimini azaltan hastalıklar.

4-İmmün Disregülasyonla Seyreden İmmün Yetmezlikler: Bağışıklık sisteminin aşırı aktif hale gelmesi ve otoimmün hastalıklara yol açması.

5-Fagositik Hücrelerin Sayı ve/veya İşlev Bozukluğu ile Giden İmmün Yetmezlikler: Enfeksiyonlarla savaşan fagositlerin sayısında veya işlevlerinde azalma.

6-Doğal İmmün Sisteme Ait Bozukluklar: Doğal bağışıklık sisteminin işlevini etkileyen hastalıklar.

7-Otoenflamatuar Hastalıklar: Kronik iltihaplanmaya yol açan hastalıklar.

8-Kompleman Eksiklikleri: Kompleman sisteminin işlevini etkileyen ve enfeksiyonlara karşı hassasiyeti artıran hastalıklar.

9-Doğuştan İmmün Yetmezliklerin Fenokopileri: Somatik mutasyonlar veya otoantikorlar ile doğuştan immün yetmezlik hastalıklarına benzer klinik tablolar.

10-Kemik İliği Yetmezliğine Yol Açan İmmün Yetmezlikler: Bağışıklık hücrelerinin üretimini de etkileyen kemik iliği yetmezlikleri.

Birçok ülkede, PİY'nin alt gruplara göre dağılımını inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla ulusal PİY kayıtları oluşturularak hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları sistematik olarak toplanmaktadır. Bu kayıtlar sayesinde PİY'nin alt gruplara göre epidemiyolojisi ve farklı toplumlardaki varyasyonları hakkında daha fazla bilgi edinmemiz mümkün olmaktadır.

PİY tanılı hastaların alt gruplara göre dağılımı, etnik köken ve akraba evliliği sıklığı gibi faktörlere bağlı olarak toplumdan topluma değişkenlik gösterir. Birçok ülkede ulusal PİY kayıtları toplanarak hastaların alt gruplara göre dağılımını inceleyen çalışmalar yapılmıştır.

Fas'ta yapılan bir çalışmada ilk sırayı sendromik özellikleri olan KİY'ler alırken, ardından antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler (%22,7), KİY'ler (%20,6) ve fagositer sistem hastalıkları (%17,5) gelmektedir. Bu çalışmada akraba evliliği sıklığının %43 olduğu belirtilmiştir (7).

İran'da ise antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler (%38,4) en sık görülen gruptur. Bunu fagositer sistem hastalıkları (%28,3), sendromik özellikleri olan KİY'ler (%17,7), KİY'ler (%11), kompleman eksiklikleri (%2,4) ve immün disregülasyon ile seyreden PİY'ler (%2,3) izlemektedir (8).

İsviçre'de ise antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler (%62,4) ardından fagositer sistem hastalıkları (%8,9) gelmektedir. Sırayla sendromik özellikleri

olan KİY'ler (%8,3), KİY'ler (%6,6), kompleman eksiklikleri (%4,6) ve immün disregülasyon ile seyreden PİY'ler (%2,3) olarak raporlanmıştır (9).

Fransa'da da en büyük paya antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler sahiptir (10).

1.1. Kombine İmmün Yetmezlikler

1.1.1. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY), T hücre gelişiminde ve işlevselliğinde ciddi bozukluklar ve duraksamaya bağlı olarak dolaşımda ve lenfoid organlarda T hücre eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık, hayatın ilk aylarında başlayan klinik belirtilere yol açar. Altta yatan genetik bozukluk B hücre gelişimini doğrudan etkilemese de, T hücrelerinden gelen uyarı eksikliği nedeniyle B hücre fonksiyonları da bozulur. Bu durum hem hümoral hem de hücresel bağışıklık sisteminin etkilenmesine yol açarak "kombine" bir immün yetmezlik tablosu ortaya çıkar.

AKİY'nin gelişiminde beş temel mekanizma rol oynar:

1-Hematopoetik öncül hücrelerin apoptozu (AK-2 mutasyonu, retiküler disgenezi)

2-Pürin metabolizması ürünleri tarafından lenfosit öncül hücrelerin erken apoptozu (ADA eksikliği)

3-Sitokin bağımlı sinyallerde bozukluk (γc altünite eksikliği, JAK3 eksikliği, IL-7Rα eksikliği)

4-Antijen spesifik B ve T hücre reseptör üretiminde bozukluk (RAG1, RAG2 ve Artemis eksikliği)

5-Pre-TCR ve TCR komplekslerinin eksikliği nedeniyle erken T hücre gelişiminde duraklama (CD45, CD3δ, CD3ε and CD3ζ)

AKİY nadir bir hastalık olarak kabul edilse de, yenidoğan taramaları yaygınlaşmaya başladıktan sonra gerçek prevalansının tahmin edilenden daha yüksek olduğu görülmüştür (11).

Özgül immün sistemdeki ağır yetmezlik, hastaları doğumdan sonraki ilk aylarda, fırsatçı veya olmayan viral, bakteriyel ve fungal mikroorganizmalara karşı savunmasız hale getirir. Bu durum, ağır ve sistemik enfeksiyonlara yol açar. Hastalar durdurulamayan diyare, oral monilyazis ve büyüme geriliği gibi semptomlar da gösterebilir (12).

Aluri ve ark. tarafından (13) Hindistan'da AKİY tanılı 57 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %89'unun ilk 6 ay içinde semptomlar gösterdiği belirlenmiştir. En sık gözlenen klinik bulgular şunlardır:

Tekrarlayan pnömoni (%66)

Büyüme geriliği (%60)

Kronik diyare (%35)

Gastrointestinal sistem (GIS) enfeksiyonları (%21)

Oral kandidiyazis (%21)

Toplam mortalite oranı %92 olarak bulunan çalışmada, hemodiyaliz (HKHN) uygulanan 4 hastadan hiçbiri hayatta kalamamıştır (13).

İran'da 242 AKİY hastası üzerinde yapılan bir vaka serisinde, 50 hastada (%80,6) altta yatan bir genetik defekt tespit edilmiştir. En sık rastlanan defekt 16 hasta ile RAG1 ve RAG2 defekti (%32) olmuştur. Hastalarda en sık T(-)B(+)NK(-) (%34,3) fenotipi gözlemlenmiştir. Ortalama 4 aylık takip süresince mortalite oranı %78,9 olarak bulunmuştur (14).

1.1.2. Kombine İmmün Yetmezlikler

Bazı genetik kusurlar, T hücrelerinin hayatta kalmasına ve dolaşımda olmasına izin verse de, yetersiz T hücre fonksiyonuna yol açarak Kombine İmmün Yetmezlik (KİY) olarak adlandırılan hastalıkları oluşturur. KİY, çeşitli mekanizmalarla oluşabilir. Bunlardan bazıları şunlardır:

T hücre hayatta kalımında yetersizlik: Özellikle timusta gelişim sırasında hayatta kalma sinyallerinde eksiklik olması.

TCR sinyal yolak bozuklukları: T hücre alıcısının sinyal iletimini bozarak aktivasyonu engeller.

Kalsiyum ve magnezyum iyon giriş çıkışı ile ilgili bozukluklar: Bu iyonlar T hücre aktivasyonunda önemli rol oynadığından, eksiklikleri fonksiyon bozukluğuna yol açar.

Nükleer faktör-κB yolak bozuklukları: T hücrelerinin birçok fonksiyonunu düzenleyen bu yolaktaki bozukluklar KİY'ye neden olabilir.

T hücre proliferasyon bozuklukları: T hücrelerinin çoğalma yeteneğinin azalması, KİY'nin önemli bir sebebidir.

MHC sınıf 2 eksikliği: Timusta T hücre gelişimi sırasında pozitif seleksiyon yapılamayarak KİY'ye yol açar.

Klinik olarak KİY hastaları tekrarlayan viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, granülom oluşumu, otoimmün ve atopik hastalıklar gibi çeşitli semptomlar gösterebilirler (11).

Kombine İmmün Yetmezlik (KİY)'lere yol açan birçok genetik bozukluk tanımlanmıştır ve altta yatan bu bozukluk farklı klinik tablolar ortaya çıkarmaktadır. İlginç bir şekilde, toplumlar arasında KİY'ye neden olan genetik defektlerin sıklığı da değişkenlik göstermektedir.

Amerika ve Kuveyt ulusal PİY kayıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu farklılığın net bir örneği gözlemlenmiştir. Çalışmada, Amerika'daki hastalarda ADA ve γc eksikliğinin daha sık iken, Kuveyt'teki hastalarda RAG1 ve 2, MHC sınıf 2 ve DOCK8 eksikliğinin daha sık olduğu raporlanmıştır. X'e bağlı genetik hastalıklardan olan γc ve CD40L defekti ise Amerika'da %28 iken Kuveyt'te hiç görülmemiştir.

Bu bulgular, KİY'nin moleküler patogenezinin popülasyonlar arasında farklılık gösterebileceğini ve KİY'nin etyolojisini anlamak için etnik kökenin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (15).

1.2. Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler

Bazı primer immün yetmezlik (KİY) hastalıklarında, immün yetmezlikle doğrudan ilişkili olmayan klinik problemler de gözlemlenmektedir. Bu hastalıklar, immün yetmezliğe ek olarak iyi tanımlanmış organ tutulumları ile karakterize edilir ve sendromik KİY grubu olarak incelenir.

Wiskott-Aldrich Sendromu

Nadir bir X-bağlı primer immün yetmezlik hastalığı olan Wiskott-Aldrich sendromu (WAS), mikrotrombositopeni, egzama, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite ve kanser insidansında artış ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık, hematopoetik hücrelerde eksprese olan WAS genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. WAS proteini, hücre yüzeyinden aktin hücre iskeletine sinyal taşıyan bir proteindir. WAS genindeki mutasyon tipine bağlı olarak WASp proteininin miktar ve fonksiyonundaki farklılıklar, hastalığın şiddetini belirler. WAS'ın yanı sıra, X-bağlı trombositopeni veya X-bağlı nötropeni de görülebilir (16).

Fonksiyonel WASp eksikliği, erken dönemde tanı ve tedavi edilmezse ölüme yol açan ağır bir klinik fenotipe yol açar. Otoimmün hastalıklar, WAS hastalarında %70'e varan oranda eşlik edebilir. En sık otoimmün sitopeniler olmak üzere artrit, vaskülit, inflamatuar barsak hastalıkları ve Henoch Schönlein purpura (HSP) gibi hastalıklar da gözlenebilir. Ekzamatöz döküntü hastaların %80'inde hayatlarının bir döneminde görülür. Alerjik rinit, besin alerjisi ve astım sıklığı da artmaktadır. Kanser riski %13-22 arasında bildirilmiş olup ortalama 9,5 yaşında görülür. En sık lenfoma, özellikle NHL ve EBV ilişkili olarak görülmektedir.

En iyi tedavi seçeneği uyumlu akraba vericiden yapılan Hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN) (17).

Ataksi-Telenjiektazi

Ataxia-Telangiectasia (AT), ATM genindeki mutasyonlar sonucu oluşan nadir bir kalıtsal hastalıktır. ATM proteini DNA onarımı, hücre döngüsü ve genom stabilitesi gibi birçok önemli hücresel işlevde rol oynar. AT'nin en belirgin

özelliği, genellikle 6-18 ay arasında başlayan ve zamanla ilerleyen serebellar ataksi'dir. Hastalar ayrıca okülokutanöz telanjiektazi, çeşitli derecelerde immün yetmezlik, radyasyona karşı hassasiyet ve kansere yatkınlık gösterir. AT hastalarında mitokondri ve peroksizom fonksiyonları, anjiyogenez ve glukoz metabolizması da etkilenir. Alfa fetoprotein (AFP) düzeyi artar ve tanıda biyomarker olarak kullanılır. Hastaların %70'inde lenfositlerde spesifik antijen reseptör üretimi ve izotip değişim defektlerine bağlı primer immün yetmezlik (PİY) görülür. B ve T hücre sayısında azalma, CD8 ve/veya CD4 T hücrede azalma, IgA eksikliği ve hipogamaglobulinemi sıktır. Akciğer komplikasyonları, hastaların çoğunda mevcuttur, yaş ve nörolojik kötüleşme ile birlikte ilerler ve morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (18). Hastaların %10-25'inde çeşitli kanserler görülür. En sık lösemi ve lenfomalar olup özellikle 20 yaş altında rastlanır. Erişkinlerde meme, mide kanseri gibi solid tümörlere de yatkınlık mevcuttur (19,20). AT'de otoimmün ve kronik enflamatuar hastalık riski de artmaktadır. ITP, artrit ve vitiligo eşlik eden vakalar bildirilmiştir (21). İnsülin direnci, diyabet, infertilite ve gonadal atrofi gibi çeşitli endokrinolojik problemlere yol açabilen, altta yatan genetik bozukluğa bağlı olarak değişen bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti, 33. kromozomdaki mutasyonların türüne ve derecesine bağlıdır. Genellikle prognoz zayıftır ve akciğer komplikasyonları ve kanser en önemli ölüm nedenleridir. İntravenöz immunoglobulin replasman tedavisi (IVIGRT) ve antibiyotik profilaksisi, mortalite ve morbiditeyi azaltabilir. Amantadin gibi ilaçlar nörolojik semptomları hafifletmeye yardımcı olabilir. Kanser tedavisi sırasında kemoterapi ve radyoterapi dozları hastanın özel durumuna göre ayarlanmalıdır. Mitokondriyal fonksiyonları geliştirdiği için E vitamini ve alfa lipoik asit gibi nütrisyonel antioksidanların kullanımı da önerilmektedir (18).

DNA Onarım Defektleri

Bloom sendromu, Nijmegen breakage sendromu ve ICF sendromu gibi DNA onarım defektleri, farklı genlerin mutasyona uğraması sonucu ortaya çıkan ve çeşitli klinik bulgularla karakterize nadir bir hastalık grubudur.

Bloom sendromu: Otosomal resesif kalıtılan BLM gen mutasyonu sonucu büyüme geriliği, endokrin anormallikler, fotosensitif deri döküntüleri, immün yetmezlik ve erken yaşta kansere yatkınlık görülebilir (22).

Nijmegen breakage sendromu: Otosomal resesif kalıtılan bu kromozomal instabilite hastalığında DNA çift zincir kırık tamirinde görevli NBN proteinini kodlayan gende mutasyon mevcuttur. Mikrosefali, immün yetmezlik, lösemi ve lenfoma başta olmak üzere kansere yatkınlık görülür (23).

ICF sendromu: Nadir bir otosomal resesif hastalık olan ICF sendromunda immün yetmezlik, sentromerik instabilite ve fasiyal anomaliler ön plandadır. Hastaların çoğunda hafif fasiyal anomaliler, çeşitli derecede kognitif yetmezlik, gelişim basamaklarında gerilik ve derin hipogamaglobulinemiye ikincil tekrarlayan enfeksiyonlar görülür (24).

DiGeorge Sendromu

DiGeorge sendromu, 22. kromozomun q11.2 bölgesindeki mikrodelesyonlar sonucu ortaya çıkan bir genetik hastalıktır. Delesyonun büyüklüğü ve konumu, klinik bulguların çeşitliliğini ve şiddetini belirler. TBX1 genindeki delesyonlar, immün yetmezlik ile ilişkilidir. TBX1, embriyonik faringeal yapılar, kalp ve timus gelişimi için önemli bir transkripsiyon faktörüdür (25).

DiGeorge sendromlu hastalarda sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün ve atopik hastalıklar görülür. Otoimmün bulgular arasında artrit ve otoimmün sitopeni yaygındır. Otoimmün hastalık sıklığının %33'e kadar ulaşabileceği bildirilmektedir. Jüvenil idiyopatik artrit (JİA), ITP, otoimmün hemofili (OHA) ve tiroid hastalıkları sıklıkla eşlik eden diğer otoimmün hastalıklardır. Hepatoblastom, Wilms tümörü, nöroblastom ve melanom gibi kanser türleri de nadir olarak görülebilir (26).

Atopik döküntüler ve hışıltı da DiGeorge sendromunun sık görülen bulguları arasındadır. Kardiyak anomaliler, tanı koydurucu bulgular arasında en sık olanlardır. Konotrunkal tipte Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus, bölünmüş aortik ark ve ventriküler septal defekt en sık görülen kardiyak anomalilerdir. Bu anomaliler, çocuklarda ve erişkinlerde ölümün en önemli nedenidir.

Diğer önemli klinik bulgular arasında hipoparatiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi yer alır. Motor ve dil gelişiminde gerilik, hafif zihinsel yetersizlik ve okul başarısında düşüklük de görülebilir. Anksiyete, dikkat bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar da DiGeorge sendromu ile ilişkili olabilir (27).

Hiper IgE Sendromları (HİES)

Hiper IgE Sendromları (HİES), ekzama, tekrarlayan deri ve akciğer enfeksiyonları ve yüksek serum IgE seviyeleri ile karakterize birincil immün yetmezlik hastalık grubudur. Hastalar, otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) veya X-bağlantılı (XLR) kalıtılan farklı genetik defektler gösterebilir. Fenotipte benzerlikler olsa da, klinik tabloda bazı farklılıklar ve tedavi yaklaşımlarında değişiklikler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, genetik defekti tanımlamak önemlidir.

STAT3 "Loss-of-Function" (LOF) Mutasyonu:

Klasik OD-HİES (Job sendromu), STAT3 geninde dominant negatif etkiye sahip fonksiyon kaybı mutasyonu sonucunda gelişir. STAT3, IL-6, IL-10, IL-11 ve IL-21 sinyal yollarında görev alır ve Th17 ve T foliküler helper hücrelerin farklılaşmasında rol oynar. Ayrıca IL-11 ve metalloproteazlarla ilişkisi, kemik kırıklarına yatkınlık, primer diş sürümü gibi klinik bulguları açıklar (28).

OD-HİES Belirtileri:

Erken başlangıçlı egzama

Tekrarlayan stafilokokal deri enfeksiyonları ve abseler

S. Aureus ve aspergillus ile tekrarlayan, pnömatosele yol açabilen pnömoniler

Derin organ apseleri

Mukokutanöz kandidiyazis

İskelet, dental ve bağ doku anomalileri

Karakteristik yüz görünümü (çıkık alın, fasiyal asimetri)

Skolyoz

Hiperekstansible eklemler

Tekrarlayan patolojik kırıklar

Vasküler anomaliler

Pulmoner Komplikasyonlar

Tedavi:

Koruyucu ve özenli deri bakımı

Profilaktik antistafilokokal ve antimikotik ajanlar

İmmünooglobulin replasman tedavisi (IGRT)

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN)

1.3. Antikor Eksikliğinin Ön Planda Olduğu İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler arasında en sık antikor eksikliği ile seyreden humoral immün yetmezlikler görülür. B hücre sayısında azalma, bozulmuş antikor üretimi veya her ikisinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan B lenfosit anormallikleri bu hastalıkların temel özelliğidir. En sık gözlenen antikor eksikliği ise selektif IgA eksikliğidir. Antikorlar, solunum yollarını ve mukozal yüzeyleri koruduğu için antikor eksikliği olan hastalarda tekrarlayan otit, sinüzit ve pnömoni görülür. Altıncı aydan sonra başlayan bu enfeksiyonlar septisemi ve menenjit gibi ağır sistemik enfeksiyonlara da yol açabilir. Kapsüllü mikroorganizmalar ile yineleyen solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlardır ve zamanla bronşektaziye yol açabilir.

Ayırıcı tanıda allerji, anatomik bozukluklar, kompleman eksiklikleri, siliyer fonksiyon bozuklukları, kistik fibrozis, antiepileptik ve immünosupressif ilaç kullanımı, maligniteler, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati ve lenfoproliferatif hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır (28).

Humoral immünitenin değerlendirilmesinde ilk basamak; tam kan sayımı ile lenfosit ve nötrofil sayıları değerlendirilir. Tarama testi olarak serum IgG, IgA

ve IgM kullanılır. Sonuçların değerlendirilmesi için yaşa uygun referans aralıkları kullanılır.

Antikor izotiplerinin sayısal değerlendirilmesine ek olarak, antijene özgü antikor üretme kapasitesine bakılarak humoral immünitenin fonksiyonu hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Bu amaçla yaygın olarak tetanoz, difteri, pnömokok ve Haemophilus influenzae tip b gibi aşılamalar sonrası oluşan özgül antikor titreleri kullanılır.

Eğer birinci basamakta bakılan serum immünoglobulinleri ve spesififk aşı yanıtlarında primer immün yetmzlik için pozitif sonuçlar elde edilirse ileri tetkik olarak lenfosit sayı ve olgunlaşmasını değerlendirmek için akım sitometrik analiz kullanılır. Akım sitometride özellikle B lenfosit varlığını ve alt tiplerini değerlendirmek agamaglobulinemik hastalarda çok değerlidir. Bu hastalarda B hücre yokluğuna veya ileri derece azlığına yol açan genetik kusurlar için genetik inceleme başlatılabilir.

Agamaglobulinemi:

B hücrelerinin gelişimi ve işlevini etkileyen genetik bozukluklardan kaynaklanan bir hastalıktır. Bu bozukluklar tüm immünoglobulin sınıflarında belirgin bir düşüşe yol açar. Hastalık X kromozomuna bağlı, OR veya OD kalıtılan farklı genetik defektler ile ortaya çıkabilir. Anneden plasenta yoluyla geçen immünoglobulinlerin koruyucu etkisi sayesinde klinik bulgular genellikle 3 ila 18 ay arasında başlar.

Hastalar sıklıkla S. pneumoniae, H. influenza gibi kapsüllü bakterilerle tekrarlayan otit, sinüzit ve pnömoni gibi enfeksiyonlar geçirir. Sepsis, menenjit, septik artirit ve ampiyem gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlar da oldukça yaygındır. Lenfoid dokular boyut olarak küçülmüştür. Ağır ve tedavisi zor dermatomyozit veya kronik meningoensefalit şeklinde ortaya çıkabilen enterovirüs enfeksiyonları da görülebilir. Giardiyazise yatkınlık mevcuttur. Bazı hastalarda enflamatuar semptomlar da gözlemlenebilir.

Tüm Ig sınıflarında belirgin bir düşüklük saptanır ve IgG tipik olarak <200mg/dl olarak bulunur. Hastalar aşılara ve spesifik antijenlere karşı antikor yanıtı

oluşturamaz. CD19+ B hücre sayısı da <%1 olarak bulunur. İmmünglobulin replasman tedavisi (IGRT), agammaglobulinemi tedavisinin temelini oluşturur. Kronik sinüzit, kronik akciğer hastalığı ve inflamatuar barsak hastalığı gibi komplikasyonlar da görülebilir (29,30).

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY) :

En sık görülen semptomatik primer immün yetmezlik hastalığıdır. B hücre fonksiyon bozukluğu veya T hücrelerinin antikor yapımı için B hücre uyarımında yetersiz kalması sonucu oluşur. Tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon ve granülomatöz hastalık gibi çeşitli klinik tablolar görülebilir. Kapsüllü bakterilerle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve otoimmün sitopeniler sıklıkla gözlenir. Akciğer tutulumu önemli bir mortalite nedenidir (31). Otoimmün hastalıklar arasında romatoid artrit, Sjögren sendromu ve SLE görülebilir. Enteropati malabsorpsiyona yol açabilir. Hastaların %6-9'unda kanser görülür. Lenfoid dokuda NHL en sık kanser türüdür. Tedavide IGRT, profilaksi ve eşlik eden hastalıkların tedavisi kullanılır. Hastalar kanser, GIS tutulumu ve akciğer komplikasyonları açısından izlenmelidir (32).

LRBA Eksikliği:

LRBA, CTLA4 proteininin hücre içi taşınmasında ve lizozomal yıkımında rol oynayan bir proteindir. LRBA eksikliği, immün disfonksiyon, otoimmünite, lenfoproliferasyon ve kanser riskinde artış gibi çeşitli klinik bulgulara yol açar (45,46).

En sık görülen klinik bulgular şunlardır:

Tekrarlayan enfeksiyonlar: Özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla görülür.

Otoimmün hastalıklar: Otoimmün sitopeni (trombositopeni, lökoponi, anemi) ve endokrinopatiler (hipotiroidizm, Addison hastalığı) en sık görülen otoimmün hastalıklardır.

Lenfoproliferasyon: Lenf bezlerinde büyüme ve lenfoma gelişebilir.

Enteropati: Bağırsaklarda iltihaplanma ve besin emilim bozukluğu görülebilir.

Diğer bulgular: Granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, alopesi, ekzama ve üveit de görülebilir.

LRBA eksikliği tanısı alan hastalarda immün disfonksiyonun düzeltilmesi ve komplikasyonların önlenmesi için tedavi gereklidir. Tedavi seçenekleri arasında immünsüpresan ilaçlar, intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) yer alır (47).

Hiper IgM Sendromu :

Hiper IgM sendromu, B lenfositlerinde izotip değişimi ve somatik hipermutasyon süreçlerinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Bu süreçte CD40L ve AID gibi proteinler önemli rol oynar. CD40L eksikliği veya AID mutasyonu gibi genetik defektler, serumda IgA ve IgG seviyelerinin düşmesine, IgM seviyesinin ise normal veya yüksek kalmasına neden olur.

Hastalar sıklıkla tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, gastrointestinal sistem ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık gösterir. Protein/glikoprotein antijenlere karşı antikor yanıtında da bozukluk görülür. Hastaların yaklaşık yarısında dev germinal merkezlerin olduğu lenfoid hiperplazi gözlemlenebilir. Bazı vakalarda ITP ve OHA gibi otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir.

Tedavide intravenöz immünoglobulin replasman tedavisi (IGRT) kullanılır. CD40L eksikliği olan hastalarda hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) de tedavi seçeneği olabilir (33,34).

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SÇGH):

SÇGH, bebek kendi antikorlarını üretmeye başlarken anneden plasenta yoluyla bebeğe geçen antikorların azaldığı dönemde fizyolojik olarak görülen hipogamaglobulineminin abartılı bir şekilde seyretmesidir. Özellikle prematüre bebeklerde daha sık görülür. IgA ve/veya IgM düşüklüğü de eşlik edebilir. Hastaların aşıya ve spesifik antijenlere karşı antikor yanıtı normaldir. Ig düzeyleri kendiliğinden düzelir, ancak bu düzelme genellikle bebeklik

döneminden sonra, adölesan hatta erişkinliğe kadar sürebilir. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir ve şu ana kadar spesifik bir genetik defekt tanımlanmamıştır.

Hipogamaglobulinemi döneminde hastalar enfeksiyona yatkın olabilirler, ancak klinik genelde iyi seyreder ve ciddi enfeksiyonlar nadir görülür. Gerekli hastalara geçici olarak antimikrobiyal profilaksi veya IGRT verilebilir. Besin alerjisi, astım, adenoid ve tonsil hipertrofisi eşlik edebilir. Asemptomatik olan hastalar da mevcuttur (35).

Kılıç ve ark.'nın 40 hasta içeren çalışmasında hastalarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, otit media, akut gastroenterit, üriner sistem enfeksiyonu ve lenfadenit gibi enfeksiyonlar saptanmıştır. Hiçbir hasta hayatı tehdit eden enfeksiyon geçirmemiştir. 2 hastanın tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile IGRT aldığı, 11 hastada astım ve 2 hastada atopik dermatit saptandığı bildirilmiştir (36).

Selektif IgA Eksikliği:

Selektif IgA eksikliği, en yaygın görülen primer immün yetmezlik hastalığıdır. Bu hastalıkta diğer Ig sınıfları normal iken sadece IgA eksikliği mevcuttur ve bu eksikliği açıklayacak başka bir neden olmamalıdır. Hastaların çoğu asemptomatik seyreder, ancak bazı hastalarda mukozal enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmün ve atopik hastalıklar görülebilir.

Pnömoni ve otit gibi enfeksiyonlar sıklıkla gözlemlenir. Hastaların %25-30'unda SLE, Tip 1 DM, hipotiroidi, JİA, vitiligo, inflamatuar barsak hastalıkları ve çölyak gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (37,38). Erkoçoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda %17,3 oranında otoimmünite gözlenmiştir (39).

Selektif IgA eksikliğinde %25-50 sıklığında alerjik hastalık görülebileceği bildirilmiştir. Alerjik konjuktivit, rinit, ekzama, besin alerjisi ve astım bu hastalıkla ilişkili bulunmuştur (37). Erkoçoğlu ve ark.'nın çalışmasında 81 selektif IgA eksikliği olan hastanın %45,7'sinde en az bir alerjik hastalık

saptanmıştır. Hastalarda %34,6 astım, %27,2 alerjik rinit ve %11,1 atopik dermatit bildirilmiştir (39).

Selektif IgA eksikliğinde kanser riski belirgin olarak artmamış olsa da, sporadik vakalar mevcuttur. Mide adenokarsinomu ve lenfoma daha sık olmakla birlikte kolon ve over karsinomları da bildirilmiştir (37).

Selektif IgM Eksikliği:

Selektif IgM eksikliği, diğer Ig sınıfları normalken sadece IgM'nin eksik olduğu bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Bu eksikliği açıklayacak başka bir neden olmamalıdır. Hastaların çoğu asemptomatik seyreder, ancak bazı hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, atopik ve otoimmün hastalıklar görülebilir (40).

Lucuab-Fegurgur ve ark.'nın çalışmasında (41) 62 selektif IgM eksikliği tanılı hastanın yaklaşık %43'ünde otoimmün hastalık saptanmıştır. En sık otoimmün hastalık Hashimoto tiroiditi olmak üzere, SLE, romatoid artrit, Sjögren sendromu, ITP ve OHA da gözlemlenmiştir. Hastaların %35'inde alerjik hastalık bildirilmiştir. Alerjik hastalıklar arasında %13 alerjik rinit, %8 astım ve %14'ünde her iki hastalık birlikte saptanmıştır.

Selektif IgM eksikliği ile nadir vakalarda multiple myeloma, NHL, tiroid kanseri, gastrik ve orofarengeal kanser görülebilmektedir (41).

2. İmmünoglobulin Replasman Tedavisi:

2.1. İntravenöz İmmünoglobülin:

Dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünü, damar yoluyla verilen immünglobulin olarak bilinen IVIG'dir. Bu ürün, binlerce insan plazmasından elde edilen ve IgG'ye yoğunlaşan bir kan bileşenidir. Damar yoluyla uygulanan IVIG'in yarılanma ömrü ortalama 3 haftadır, ancak IgG3 alt tipi için bu süre 1 haftadır. IVIG sadece IgG değil, aynı zamanda az miktarda IgA, IgM, IgG

F(ab)2 parçaları, çözünür CD4, CD8 ve TGFβ de içerir. Bu da IVIG'e bakteri, virüs ve idiotip gibi geniş bir yelpazede antijenlere karşı koruma sağlar (42).

Etki Mekanizması: İVİG'in etki mekanizması, birden fazla karmaşık etkileşimin bir araya gelmesiyle oluşur. Bu etkileşimler şunları içerir: Bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunan Fc reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma, çeşitli hücresel yanıtları tetikleyebilir. Kompleman sistemini aktive ederek enfeksiyon etkenlerinin yok edilmesine yardımcı olabilir. Sitokinlerin üretimini ve salınımını etkileyerek bağışıklık yanıtını düzenler. Enfeksiyon etkenlerine karşı özel antikorların üretimini teşvik eden anti-idiotipik antikorlar içerir. T ve B hücrelerinin aktivasyonu, diferansiasyonu ve efektör fonksiyonlarını modüle ederek bağışıklık sisteminin genel işlevini iyileştirir (43,44).

Immünoglobülin Tedavisinin Yan Etkileri:

1999 yılında FDA, immünoglobülin tedavisinin nadir de olsa bazı önemli yan etkilere yol açabileceğini bildirmiştir. Bu yan etkiler şunlardır:

Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) : IVIG'in %90'ı sükroz içerir ve bu sükroz, böbreklerde işlenemez. Yüksek doz IVIG alan hastalarda, özellikle ek hastalığı olan ve yeterince sıvı almayan hastalarda görülür. Önlemek için yeterli hidrasyon ve idrar takibi önemlidir (48).

Tromboembolik Olaylar: IVIG, plazma viskozitesini artırabilir ve antikardiyolipin antikorlarında artışa neden olabilir. Tromboz riski yüksek hastalarda, miyokard enfarktüsü, inme ve pulmoner emboli gibi olaylara yol açabilir. Geçmiş tromboemboli öyküsü, uzun süreli hareketsizlik ve hiperkoagülabilite riski artırır (49).

Anafilaksi: IgA eksikliği olan hastalarda nadiren görülür. IVIG ürünlerinde az miktarda IgA bile anafilaksiye yol açabilir (48).

Aseptik Menenjit:Yüksek doz IVIG alan hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma ve fotofobi ile ortaya çıkar. Belirtiler genellikle 5 gün içinde kendiliğinden düzelir. Steroid tedavisi faydalı olabilir (48,49).

Diğer Yan Etkiler:

Baş ağrısı

Ateş

Döküntü

Bulantı

Kusma

İshal

Kan basıncı değişiklikleri

Taşikardi

Uygulama Tekniği: İVİG uygulamasına başlangıçta düşük bir hızla başlanmalıdır. Hasta tolere edebiliyorsa, her 15-30 dakikada bir hız kademeli olarak artırılabilir. Standart bir İVİG dozunun (örneğin 400 mg/kg) infüzyonu bazı hastalarda 8 saate kadar sürebilir. İnfüzyon sırasında titreme, ateş ve baş ağrısı gibi semptomlar görülürse, infüzyon hızı düşürülmeli veya kısa bir süre ara verilmelidir. Yapılan çalışmalarda, 500 mg/kg dozunda haftalık uygulanan İVİG tedavisinin 3 saate kadar hızlandırılmış şekilde uygulanabildiği ve hastalar tarafından tolere edilebildiği belirlenmiştir. Ancak, bu hızın üzerindeki uygulamaların tolere edilemediği gözlemlenmiştir (50).

Üretim Tekniği: İVİG üretimi, sağlıklı gönüllülerden karşılıksız bağışlarla alınan plazmaların ethanol presipitasyonu ile fraksiyonel ayrıştırılmasıyla başlar. Plazma fraksinasyonu sonrası II+III fraksiyonlardan pH'ı 4 olan fosfat/asetat tamponu ile IgG ekstraksiyonu yapılır ve kromatografi ile saflaştırma işlemi gerçekleştirilir. Daha sonra pH'ı 7 olan %6'lık polietilen glikol ile presipitasyon yoluyla yüksek moleküler ağırlıklı kontaminant proteinler, agregatlar ve virüsler uzaklaştırılır. İyon değişim kromatografisinde pH 5,7 olacak şekilde seri bağlanmış anyon ve katyon kolonları, IgG'nin katyon değişim kolonlarından yüksek verim ve saflıkta elde edilmesini sağlar. Sonuçta

elde edilen üründe sadece IgG monomer ve dimerleri bulunur, ürün saflığı oldukça yüksektir ve sadece çok düşük miktarlarda IgM ve IgA içerir (51).

2.2. Subkutan İmmünoglobülin:

1980'lerin ortasında İsveç'te IVIG tedavisine bağlı hepatit C vakalarının artması, bu tedavinin etik açıdan sorgulanmasına yol açmıştır. IMIG tedavisine geçilse de birçok hastada sistemik yan etki görülmüştür. Alternatif olarak IMIG preparatı ile hızlı subkutanöz infüzyon yöntemi geliştirilmiştir. 10 ml şırıngalar ve kelebek iğneler kullanılarak aylık doz haftalara bölünerek uygulanmıştır. SCIg tedavisinin ilk yayını 1991 yılında İsveç'te 25 erişkin CVID ve X-linked agamaglobunemi hastasında yapılan çalışmayla gerçekleşmiştir. Bu çalışmada 21 hasta daha önce IMIG veya IVIG tedavisi almış, 4 hasta ise hiç tedavi almamıştı. SCIg tedavisinin sistemik reaksiyonları belirgin şekilde azalttığı, basit lokal reaksiyonlara yol açtığı ve IgG seviyelerini yükselttiği gözlemlendi. Bu bulgular Norveç ve Danimarka'da da yapılan çok merkezli çalışmalarla doğrulanmıştır. İnfüzyon öncesi yüksek IgG değerleri, güvenli bir yöntem olması ve hastanın kendi kendine uygulayabilmesi SCIg tedavisini tüm Avrupa ülkelerinde popüler hale getirmiştir. Sonraki çalışmalarda 1-11 yaş arasındaki çocuklarda da güvenli bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (52).

SCİG Tedavisinde Doz: PİY tedavisinde aylık immünglobulin dozu 400-600 mg/kg olarak planlanır ve hastanın IgG seviyeleri ve klinik gerekliliğe göre artırılabilir. SCIg tedavisinde doz ayarlaması Avrupa ve Amerika kaynaklı yayınlarda farklılık göstermektedir. Avrupa'da hastanın aylık immünglobulin dozu birebir oranda veya haftalık 100 mg/kg/doz olarak hesaplanırken, Amerika'da ürün derişimine bağlı değişen katsayılarla (%16 için 1,37 ve %20 için 1,53) hesaplama yapılmaktadır.

Amerika ve 22 Avrupa ülkesinde %16 veya %20 konsantrasyonda preparatlar SCIg tedavisinde kullanılmasına rağmen Türkiye'de bu konsantrasyonlarda immünglobulinin preparatı her zaman bulunmadığı için %10'luk preparatlar kullanılmaktadır. Hastanın kilo, yaş ve klinik durumuna göre immünoglobülin dozu uyarlanabilir. Haftada 1 veya 2, veya 2 haftaya bir uygulanabilir. Hastalar yaşam rutinine göre infüzyon sıklığını ayarlayabilir.

Tedavi dozları için seçenek sunmak her hastayı enfeksiyondan koruyan IgG çukur değerinin farklı olduğunu göstermek açısından önemlidir. Literatürde İVİG ve SCIg tedavisinde başlangıç doz 0,4 g/kg olarak önerilmekle birlikte persistan bronşektazi varlığında doz 0,6 g/kg'a çıkmaktadır (52).

SCİG Tedavisinde İnfüzyon Tekniği: İmmünglobülinlerin subkutan uygulaması üç farklı yöntemle yapılmaktadır:

Geleneksel yöntem:

İnfüzyon pompası yardımıyla

Haftalık infüzyon

Daha uzun süreli uygulama

Hızlı itme yöntemi:

Enjektör ve kelebek iğne ile

Daha düşük hacimlerde

Günlük veya haftada birkaç kez uygulama

Daha kısa süreli uygulama

Hiyaluronidaz aracılı SCİG yöntemi:

3-4 haftada bir immünglobulin replasmanı

Hiyaluronidaz enjeksiyonu ile dokuda cep açılması

Daha fazla hacimde immünglobulin uygulanabilmesi

18 yaş üzeri hastalar için Avrupa ve ABD'de onaylı

Her yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Hangi yöntemin en uygun olduğu hastanın bireysel ihtiyaçlarına ve tercihlerine bağlıdır (53).

Subkutan immünglobulin (SCIg) infüzyonu, subkutan yağ dokusuna yapılmalıdır. Yanlışlıkla intradermal uygulama yapılmasının ciltte lokal yan etki riskini artırdığı için dikkatli olunmalıdır. Normal vücut kitle indeksine sahip

hastalarda iğne ucunu 1-1,5 cm kadar yağ dokuya ilerletmek yeterlidir. İnfüzyon için kullanılan kelebek iğne uçları, çocuklar, yağ dokusu az ve kas dokusu fazla kişiler için daha uygundur. SCIg uygulaması için karın alt bölgesi, uyluk üst dış kısmı ve kolun arkası tercih edilebilir. İnfüzyon öncesi bölge alkol ile temizlenir. Ağrıyı azaltmak için soğuk uygulama veya lokal anestetik kremler kullanılabilir.

İnfüzyon için sıklıkla;

Süt çocuklarında: 4-6 mm uzunluğunda, 24-27 gauge yumuşak setli kelebek iğneler,

Adolesan ve erişkinlerde: 1,9 cm uzunluğunda, 23-25 gauge yumuşak setli kelebek iğneler kullanılır (54).

%10 ve %20 konsantrasyonlu SCIg preparatları için önerilen infüzyon hacmi, hastanın vücut ağırlığına göre belirlenir:

Vücut ağırlığı 40 kg'ın altında: 20 mL

Vücut ağırlığı 40 kg ve üzeri: 30 mL

İnfüzyon hızı, bölge başına ilk olarak:

40 kg'ın altında: 15 mL/saat

40 kg ve üzeri: 20 mL/saat olarak ayarlanmalıdır. Hastanın tolere etmesi durumunda, infüzyon hızı sırasıyla 20 mL/saat ve 30 mL/saat'e yükseltilebilir (55).

SCİG Tedavi Monitorizasyonu: Subkutan immünglobulin uygulamasının temel amacı, hastanın enfeksiyonsuz bir şekilde izlenebileceği ve uygun immünglobulin seviyelerine ulaşacağı bir tedavi planı oluşturmaktır. Bu düzey, hastanın bazal IgG seviyesi, immünglobulin uygulama şekli, IgG'nin yarılanma ömrü gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Enfeksiyonlar, fizyolojik stres, renal veya gastrointestinal kayıplar gibi durumlar da bu düzeyi olumsuz etkileyebilmektedir.

Hastaların izlenmesi sırasında geçirdiği enfeksiyonlar ve serum IgG seviyeleri kaydedilmeli ve bu değerler arasındaki ilişki incelenmelidir. Enfeksiyon kontrolü sağlanamadığı durumlarda, haftalık IgG dozu %10-20 oranında artırılabilir. Doz değişiminden 8-12 hafta sonra kararlı bir kan konsantrasyonuna ulaşılması beklenir.

Bazı immün yetersizlik sendromlarında hastalarda tedavi öncesi serum IgG düzeyleri normal veya hatta yüksek olabilir. Bu hastalarda immünglobulin doz ayarlamasında serum IgG monitorizasyonu yeterli olmayabilir. Bu nedenle, doz ayarlaması enfeksiyon geçirmemeleri hedeflenerek yapılmalıdır (56).

SCİG Tedavisine Bağlı Yan Etkiler: Sıklıkla, enjeksiyon uygulanan bölgede şişlik, kızarıklık, ağrı gibi lokal reaksiyonlar meydana gelmekle birlikte 12-24 saatte geçmesi beklenir. Lokal yan etki görülme sıklığı tekrarlayan infüzyonlar ile azalmaktadır. Bunun yanısıra, ateş, baş ağrısı, mide bulantısı, sırt ağrısı gibi semptomlar da gözlenebilir (57).

3. Vücut Kompozisyonu ve Biyoelektrik Empedans Analizi Yöntemi

Biyoelektrik impedans analizi (BİA) dokuların elektrik akımına karşı gösterdikleri direncin ölçümü esasına dayanan ucuz, noninvazif ve pratik bir yöntemdir (58). Vücut kompozisyonu yani vücut yağı ve yağsız kütlenin yanı sıra toplam vücut suyu, HDS, HİS ve vücut hücre kütlesi hakkında fikir verir. El ve ayak bileğine yerleştirilen elektrodlar vasıtasıyla verilen elektrik akımı ile dokuların rezistansı ve reaktansı belirlenir. İmpedans dokunun elektrik akımına karşı gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar. Örneğin 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını belirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konmasıyla; VYY, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, vücut su

yüzdesi, vücut su miktarı gibi bileşenleri hesaplanmaktadır. Bu yöntemle HİS, HDS, yağ kütlesi ve yağsız kütle rahatlıkla değerlendirilebilmektedir (59).

Faz açısı BIA'dan elde edilen bir parametredir ve yüksek faz açısı değerleri daha fazla hücresellik (yağsız vücut kütlesine göre daha fazla vücut hücre kütlesi), bütünlük ve hücre fonksiyonunu yansıtmaktadır (60).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.11.2023, 2023-23/26 nolu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Hasta seçimi:

Çalışmaya 15.04.2023 ile 15.04.2024 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bölümü'nün takibinde olan 110 PİY hastası dahil edilmiştir. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü' nün sınıflandırma kriterlerine uygun olarak herhangi bir kas-iskelet hastalığı olmayan PİY hastalarından seçilmiştir.

Antropometrik ölçümler:

Antropometrik ölçümlerde boy ve kilo persentili, boy, kilo ve vücut kitle indeksi yaş ve cinsiyete göre standart sapma değerleri; Çedd Çözüm Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin https://www.ceddcozum.com sitesinden, Neyzi verilerine göre hesaplandı. PİY tanısı olup IVIG tedavisi almakta olan hastalar rutin olarak aylık kontrolleri yapılmakta olup hastalar bu izlem sırasında antropometrik olarak da takip edildi.

Biyoelektrik empedans analizi (BIA):

Biyoelektrik empedans ölçümleri Tanita MC780 çok frekanslı segmental vücut kompozisyonu analizörü ile yapıldı. Bu, deneğin çıplak ayakla basması gereken bağımsız bir üniteden oluşmakta olup (standart mod) deneğe ilişkin bilgiler (yaş, cinsiyet ve boy) girildi. Tam segmental analiz 20 saniyeden kısa sürede gerçekleştirildi. Analiz sonunda segmental yağ kütlesi ve yağsız kütle değerleri dijital ekranda (gövde, sol ve sağ kol ve bacaklar) görüldü; toplam

vücut yağı, yağsız kütle ve suyun yanı sıra iç organ yağının tahmini olarak bir iç organ indeksi (1'den 55'e kadar) de ölçüldü. Toplam yağ ve yağsız kütlenin yanı sıra iç organ yağlanma indeksi sisteme kayıt edildi.

110 hastanın da değerlendirilmesinde biyoelektriksel impedans analizi ile vücut yağ miktarı, yağsız vücut kitlesi, vücut su miktarı ve vücudun çeşitli bölgelerindeki yağın dağılımı, bel/boy oranı, bel/kalça oranı verileri elde edildi. Hastaların biyokimyasal impedans analizi ünitemizde bulunan BIA tartı ile analiz edildi. Bu analiz invaziv olmayacak şekilde ağırlık ölçümü sırasında cihaz tarafından yapıldı

IVIG ve SCIG tedavisi alan hastaların poliklinik kontrol süresi boyunca serum immünglobulin G,A ve M düzeyleri immünotürbidimetrik yöntemle ölçülmüş ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırılmıştır. Çalışma amaçlı hastalara ek müdahale yapılmamıştır.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi:

İstatistiksel analizler, IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı.Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ShapiroWilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılan değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve min-maks. olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson’s ya da Fisher’s Kesin Ki-Kare testleri uygulandı. Bağımsız gruplar arasında (IV vs. SC) ikili karşılaştırmalar için Student’s t test ve Mann-Whitney U testi uygulandı. Tedavi yöntemlerinde Ig tiplerini ve Ig dozu ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki Pearson’s korelasyon analizi ile değerlendirildi. p-değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya, 110 hastanın verisi dahil edildi. Kadınların oranı %50,9 (n=56) ve erkeklerin oranı ise %49,1 (n=54) olduğu bulundu (Şekil 1, Tablo 1). Hastaların ortalama yaşının 31,6±19,6 yıl olduğu ve minimum 5 ve maksimum 74 yaşında hastanın olduğu bununla birlikte medyan yaşın 27 yıl olduğu bulundu (Tablo 2). Araştırmadaki hastaların hepsi immünoglobülin tedavisi almıştır. İmmünoglobülin tedavisi uygulanma şekline göre 2 gruba ayrılmıştır: intravenöz (IV) ve subcutan (SC) olmak üzere hastalar ayrılmışlardır. Buna göre IV yoluyla tedavi gören hastaların oranı %72,7 (n=80) ve SC yoluyla tedavi gören hastaların oranı ise %27,3 (n=30) olduğu bulundu (Tablo 1). IVIG tedavisinin başlandığı yıl 2001 olmuş ve 2023 yılına kadar devam edilmiştir. Bu tarihler arasında en fazla IVIG tedavisinin yapıldığı yıllar 2019 (n=13), 2021 (n=17) ve 2023 (n=22) yılları olmuştur. SCIG tedavisinin başlandığı yıl 2001 olmuş ve 2024 yılına kadar devam edilmiştir ve en fazla SCIG tedavisinin başlandığı yıllar 2019 (n=6), 2021 (n=6) ve 2010 (n=4) yılları olmuştur (Tablo 1.). Hastalığın tanısında en fazla görülen durumun “ağırlıklı olarak antikor eksikliği” n=91 (%82,7) olduğu saptanmıştır (Şekil 3, Tablo 1).

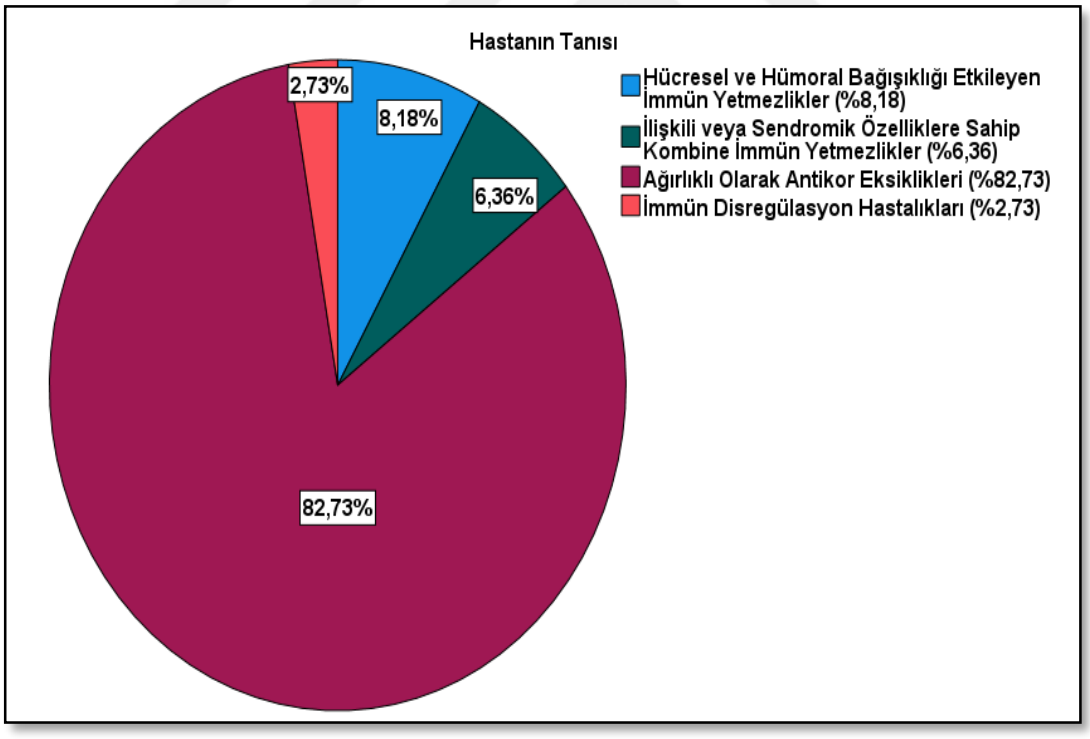
Boy ve kilo persentil sonuçları incelendiğinde boy ölçümünde (Şekil 4) 10 persentil altında kalan hasta sayısı 7 (%6,3) ve ağırlık ölçümünde (Şekil 5) ise 10 persentil altında kalan hasta sayısı 12 (%33,4) olduğu bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik ve klinik verilerin dağılımı

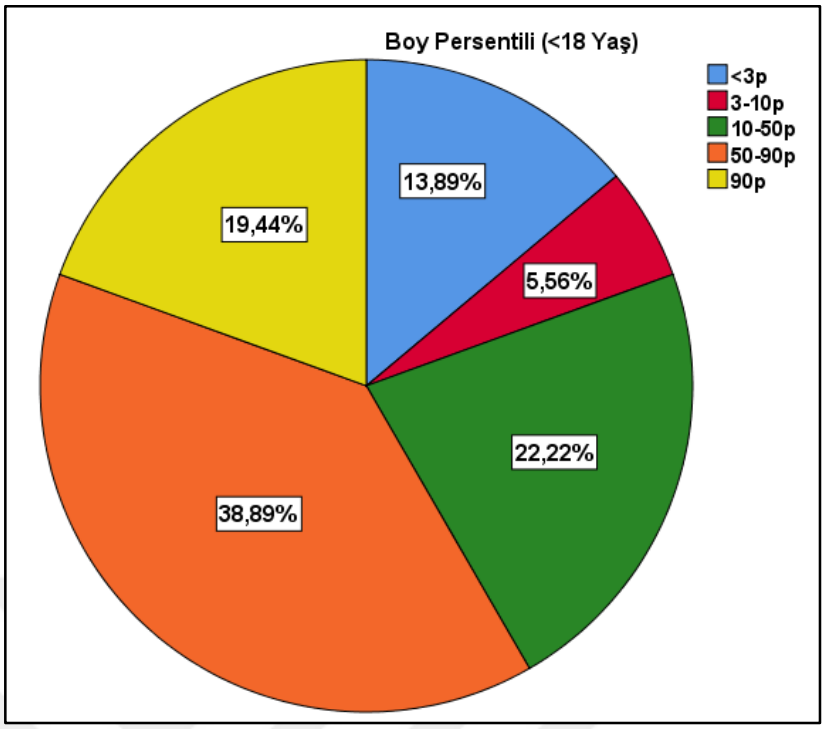
Değişkenler	**Gruplar**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Cinsiyet			
	Kadın	56	50,9
	Erkek	54	49,1
İmmünoglobülin Tedavisi Uygulanma Şekli			
	IV	80	72,7

	SC	30	27,3
IVIG Tedavisi Başlanma Yılı			
	2001	2	1,8
	2003	2	1,8
	2006	1	0,9
	2008	5	4,5
	2009	2	1,8
	2010	4	3,6
	2011	5	4,5
	2012	2	1,8
	2013	6	5,5
	2014	2	1,8
	2015	1	0,9
	2016	3	2,7
	2017	5	4,5
	2018	6	5,5
	2019	13	11,8
	2020	5	4,5
	2021	17	15,5
	2022	7	6,4
	2023	22	20,0
SCIG Tedavisi Başlanma Yılı			
	2001	1	3,3
	2008	1	3,3
	2009	1	3,3
	2010	4	13
	2012	2	6,6
	2013	2	6,6
	2018	1	3,3
	2019	6	20
	2021	1	3,3
	2022	1	3,3
	2023	2	6,6
	2024	1	3,3
	Hücresel ve Hümoral Bağışıklığı Etkileyen İmmün Yetmezlikler	9	8,2
	İlişkili veya Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikler	7	6,4
	Ağırlıklı Olarak Antikor Eksiklikleri	91	82,7
	İmmün Disregülasyon Hastalıkları	3	2,7

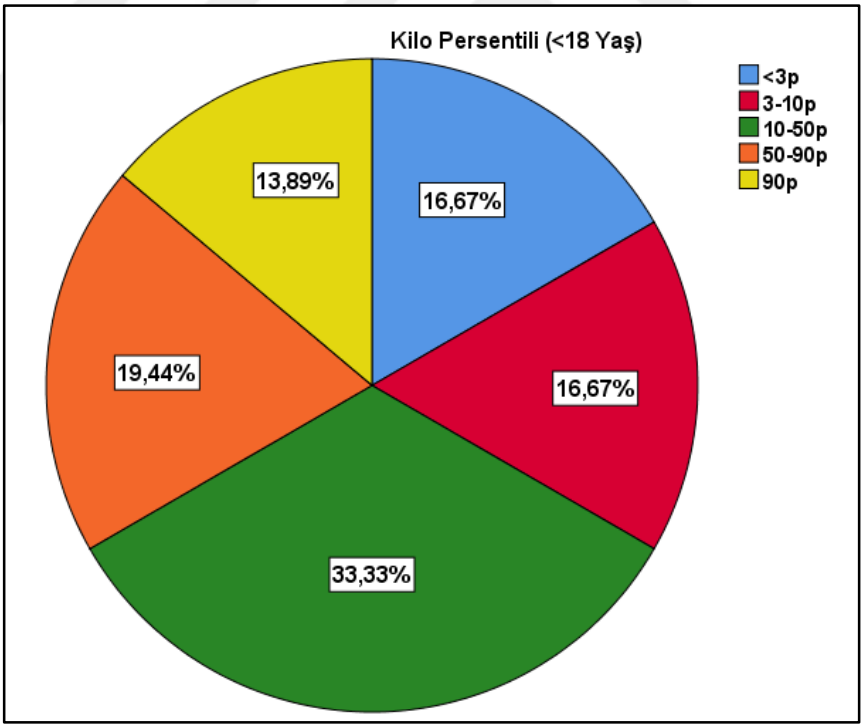
Boy Persentili (<18 Yaş)			
	<3p	5	4,5
	3-10p	2	1,8
	10-50p	8	7,3
	50-90p	14	12,7
	90p	7	6,4
Kilo Persentili (<18 Yaş)			
	<3p	6	16,7
	3-10p	6	16,7
	10-50p	12	33,3
	50-90p	7	19,4
	90p	5	13,9



Şekil 1: Hastanın tanısına göre dağılım



Şekil 2: Boy persentile göre dağılımlar



Şekil 3: Kilo persentile göre dağılımlar

Tablo 2.'de hastaların yaş ve antropometrik ölçüm değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel analizler sonuçlarına yer verildi. VKİ değeri ortalama 22,0±6,1

kg/m^2 olduğu bulundu. Bel/boy oranı 0,5±0,1 , bel/kalça oranı 0,8±0,1 , vücut yağ oranı 22,8±9,6 , vücut yağ kütlesi 14,0±9,8 , yağsız vücut ağırlığı 42,8±13,9 , vücut sıvı kütlesi 30,4±9,7 ve faz açısı 5,2±0,8 derece bulundu.

Tablo 2: Hastaların demografik ve antropometrik ölçüm değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel analizleri

Değişkenler	Ortalama	SS	Median	Min	Maks	n
Yaş	31,6	19,6	27	5	74	110
Boy (cm)	158,0	17,2	160,5	111	181	110
Ağırlık (kg)	56,8	21,0	56,9	15	129	110
VKI (kg/m^2)	22,0	6,1	21,4	11,9	44,7	110
Bel/Boy Oranı	0,5	0,1	0,5	0,36	0,92	74
Bel/Kalça Oranı	0,8	0,1	0,8	0,7	1	74
Vücut Yağ Oranı	22,8	9,6	22,5	3	47,3	110
Vücut Yağ Kütlesi	14,0	9,8	13,5	1,1	61,2	110
Yağsız Vücut Ağırlığı	42,8	13,9	43	12,3	68,1	110
Vücut Sıvı Kütlesi	30,4	9,7	30,2	9	53,8	110
*Faz Açısı	5,2	0,8	5,2	2,2	7,4	110

Faz açısı: Hücre sağlığının göstergesi olan faz açısı ile hücresel yapı arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Faz açısı değeri yetişkinler için 3 – 10 arasında olup, normal değerler 6 – 8 arasında kabul edilir. 5'in altında olan değerler için yüksek ve ciddi bir enerji depolama yetersizliğinden bahsedilmekle birlikte, 8'in üzerinde alınan değerler mükemmel olarak belirtilebilir. Min:Minimum, Maks:Maksimum

Tablo 3.'de hastaların genel IgG ölçüm değerleri ve verilen Ig dozunun tanımlayıcı istatistiksel analiz sonuçlarına yer verildi. IgG değeri ortalama 1004,5±357,7 mg/dl, IgM değeri 67,5±112,1 mg/dl, IgA değeri 64,0±84,1 mg/dl ve verilen Ig dozu ortalama 507,3±119,8 mg/kg olduğu bulundu.

Tablo 3: Genel hastaların Ig ölçüm değerlerinin ve verilen Ig dozunun karşılaştırılması

Değişkenler	Ortalama	SS	Median	Min	Maks	n
IgG Değeri	1004,5	357,7	919	400	2290	110
IgM Değeri	67,5	112,1	37	0	829	110
IgA Değeri	64,0	84,1	35	0	421	110

Verilen Ig dozu (mg/kg cinsinden)	507,3	119,8	500	197	868	110

Min:Minimum, Maks:Maksimum

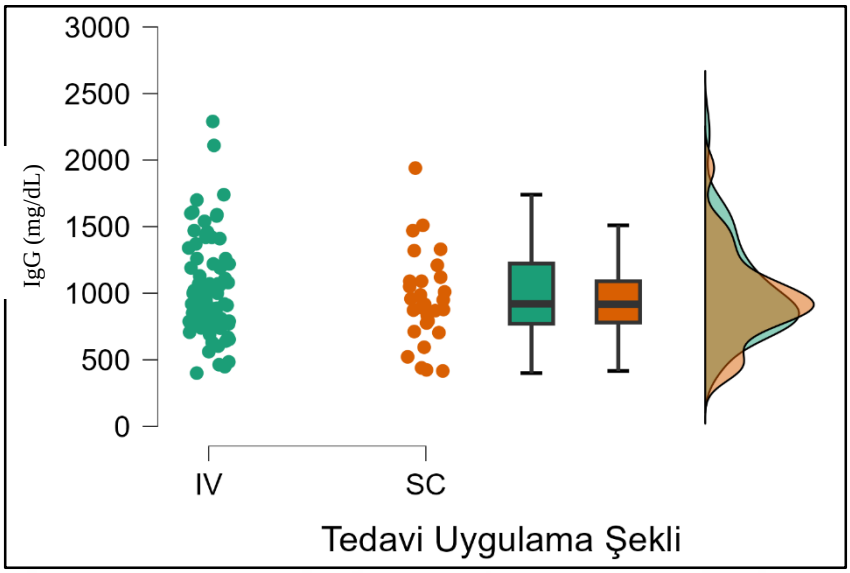
IVIG Uygulama Metoduna Göre Yapılan Karşılaştırmalar

Tedavi uygulama şekline göre IV ve SC grupları arasında yapılan karşılaştırmada IgG (Şekil 6), IgM (Şekil 7), IgA (Şekil 8) ölçümlerinde ve verilen Ig dozunda (Şekil 9) anlamlı fark bulunmadı (p>0,05; Tablo 4).

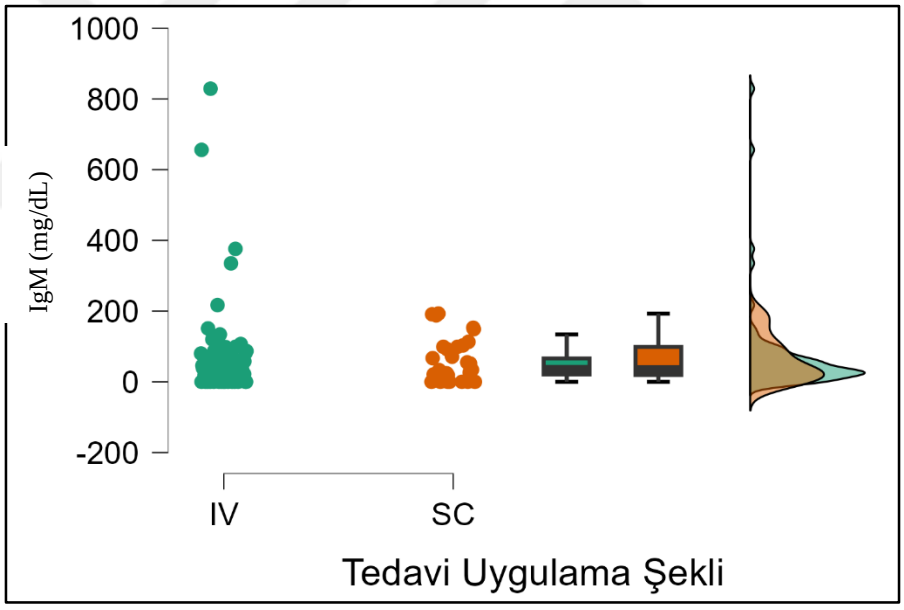
Tablo 4: Tedavi uygulama metotları arasında Ig tipleri ve Ig dozunun karşılaştırılması

Değişkenler	**IV (n=80)**	**SC (n=30)**	**p Değeri**
	Ortalama±SS		
Serum IgG düzeyi	1023,9±364,5	953,0±339,3	0,357
Serum IgM düzeyi	69,3±126,1	62,3±62,1	0,768*
Serum IgA düzeyi	64,4±87,8	62,8±74,7	0,927*
Verilen Ig dozu (mg/kg)	505,3±121,8	512,7±116,2	0,774

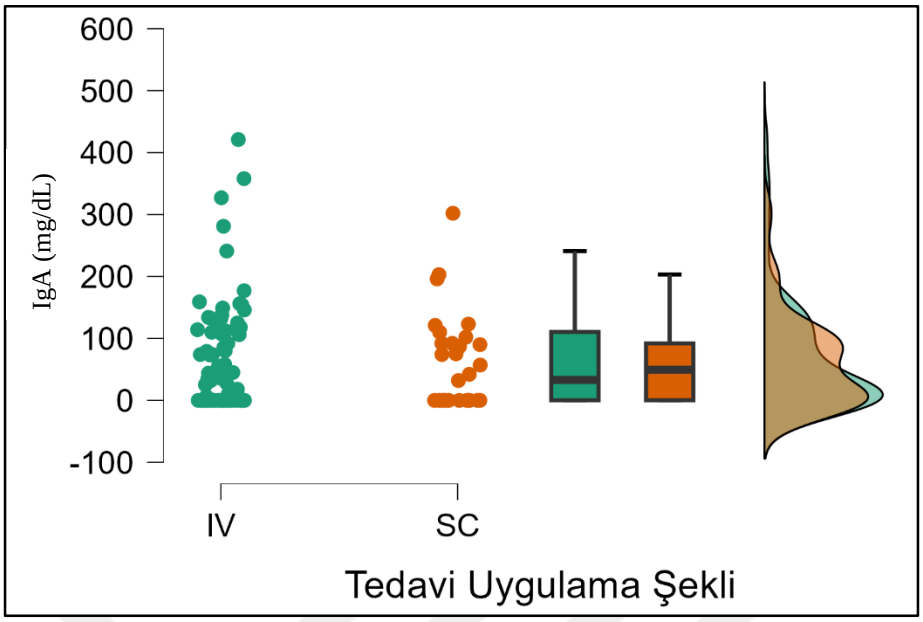
Bağımsız gruplarda t testi ve *Mann-Whitney U testi uygulandı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.



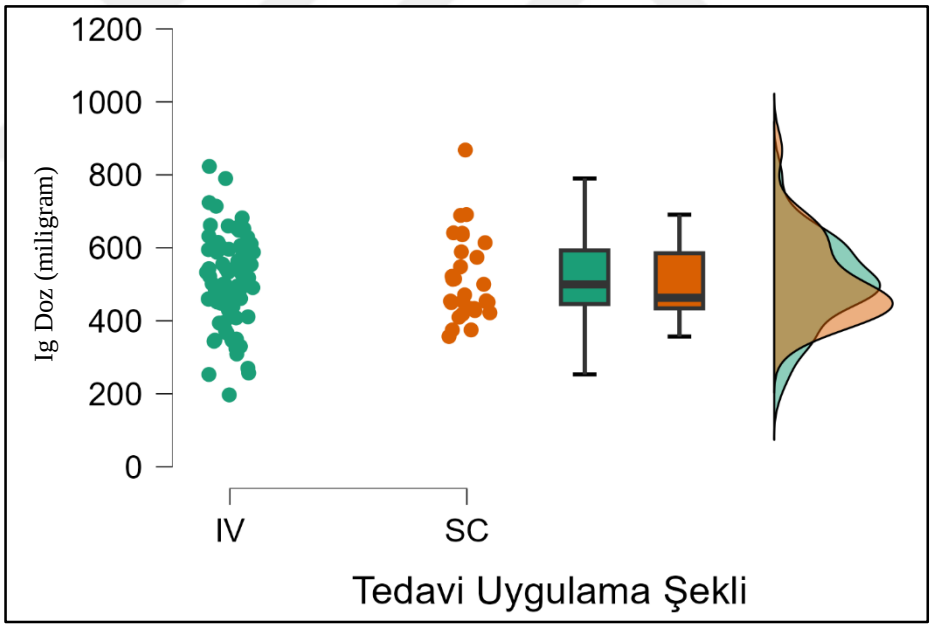
Şekil 4: Tedavi Uygulama Metotlarına göre IgG değerinin karşılaştırılması (p=0,357).



Şekil 5: Tedavi Uygulama Metotlarına göre IgM değerinin karşılaştırılması (p=0,768).



Şekil 6: Tedavi Uygulama Metotlarına göre IgA değerinin karşılaştırılması (p=0,927).



Şekil 7: Ig Dozunun Tedavi Uygulama Metotlarına göre karşılaştırılması (p=0,774).

Tablo 5.'de tedavi uygulama metotları arasında yaş ve antropometrik değişkenlerin karşılaştırmasına ait sonuçlara yer verilmiştir. Buna göre tedavi uygulama metotları arasında yaş değişkeninde anlamlı fark bulunmadı. (p=0,861). Antropometrik ölçümlerden sadece hastaların boy ölçümlerinde

gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ve SC grubunda boy ölçümü anlamlı yüksekti (p=0,009). Gruplar arasında vücut kitle indeksi, kilo, bel/boy, bel/kalça, vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi, vücut sıvı kütlesi ve faz açısında anlamlı fark bulunmadı. Ancak, yağsız vücut ağırlığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu bulundu ve sc grubunda bu ölçüm sonucu anlamlı yüksekti (p=0,029).

Tablo 5: Tedavi uygulama metotları arasında yaş ve antropometrik değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	IV (n=80)	SC (n=30)	p Değeri
	Ortalama±SS		
Yaş	31,4±20,7	32,1±16,3	0,861*
Hastanın Boyu (cm)	155,4±17,9	165,0±13,2	***0,009***
Hastanın Ağırlığı (kg)	54,9±22,4	61,9±16,1	0,121
VKI (kg/m2)	21,9±6,6	22,5±4,7	0,650
Bel/Boy Oranı	0,51±0,10	0,49±0,07	0,513
Bel/Kalça Oranı	0,82±0,08	0,83±0,08	0,851
Vücut Yağ Oranı	23,1±9,6	22,2±9,6	0,669
Vücut Yağ Kütlesi	13,9±10,4	14,4±8,1	0,805*
Yağsız Vücut Ağırlığı	41,0±14,5	47,5±11,3	***0,029***
Vücut Sıvı Kütlesi	29,3±10,1	33,4±8,0	0,050
Faz Açısı	5,2±0,9	5,2±0,7	0,810

Bağımsız gruplarda t testi ve *Mann-Whitney U testi uygulandı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 6.'da tedavi uygulama şekline göre kategorik değişkenlerde yapılan karşılaştırma sonuçlarına yer verildi. Buna göre IV ve SC grupları arasında cinsiyet dağılımlarında anlamlı fark bulunmadı (p=0,907). Gruplar arasında hastanın tanısının dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,533). Boy ve kilo persentillerine bağlı oluşan grupların dağılımları tedavi şekli grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla; p=0,632 ve p=0,301).

Tablo 6: Tedavi grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	IV (n=80) n(%)	SC (n=30) n(%)	p Değeri
Cinsiyet				
	Kadın	41(51,3)	15(50,0)	0,907
	Erkek	39(48,8)	15(50,0)	
Hastanın Tanısı				
	Hücresel ve Hümoral Bağışıklığı Etkileyen İmmün Yetmezlikler	8(10,0)	1(3,3)	
	İlişkili veya Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikler	6(7,5)	1(3,3)	
	Ağırlıklı Olarak Antikor Eksiklikleri	60(75,0)	25(83,3)	0,533
	İmmün Disregülasyon Hastalıkları	2(2,5)	1(3,3)	
	Fagositer Bozukluklar	3(3,8)	1(3,3)	
	Otoenflamatuar Hastalıklar	1(1,3)	0(0)	
	Kompleman Eksiklikleri	0(0)	1(3,3)	
Boy Persentili (<18 Yaş)				
	<3p	5(16,7)	0(0)	
	3-10p	2(6,7)	0(0)	
	10-50p	6(20,0)	2(33,3)	0,632
	50-90p	12(40,0)	2(33,3)	
	90p	5(16,7)	2(33,3)	
Kilo Persentili (<18 Yaş)				
	<3p	6(20,0)	0(0)	
	3-10p	6(20,0)	0(0)	
	10-50p	8(26,7)	4(66,7)	0,301
	50-90p	6(20,0)	1(16,7)	
	90p	4(13,3)	1(16,7)	

Pearson's Ki-Kare analizi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yaş, Antropometrik Ölçümler ve Ig Düzeyleri Arasındaki İlişkiler

IV Grubu:

Yaş ile sadece IgA değeri arasında pozitif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı (r=0,347;p=0,002). Hastanın ağırlığı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,287; p=0,010). VKI ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,369; p=0,001). Bel/boy oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,578; p<0,001). Bel/kalça oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,435; p=0,002). Vücut yağ oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,385; p<0,001). Vücut yağ kütlesi ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,396; p<0,001).

Bel/kalça oranı ile IgM değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= 0,291; p=0,041). Vücut yağ oranı ile IgM değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= 0,230; p=0,040). Vücut yağ kütlesi ile IgM değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= 0,247; p=0,027).

Tablo 7:IV grubunda ele alınan ilişki analizleri

Değişkenler	İstatistiksel Terimler	IgG Değeri	IgM Değeri	IgA Değeri	Verilen Ig dozu (mg/kg)
Yaş	r	0,213	0,159	,347**	-0,007
	p	0,058	0,158	0,002	0,949
Hastanın Boyu (cm)	r	0,139	0,070	0,008	-0,014
	p	0,220	0,536	0,942	0,903
Hastanın Ağırlığı (kg)	r	0,139	0,197	0,077	-,287**
	p	0,220	0,080	0,499	0,010
VKI (kg/m2)	r	0,120	0,210	0,093	-,369**
	p	0,288	0,062	0,410	0,001
Bel/Boy Oranı	r	0,006	0,245	0,100	-,578**
	p	0,969	0,087	0,488	<0,001
Bel/Kalça Oranı	r	0,048	,291*	0,215	-,435**
	p	0,742	0,041	0,133	0,002

Vücut Yağ Oranı	r	0,124	,230*	0,079	-,385**
	p	0,275	0,040	0,485	<0,001
Vücut Yağ Kütlesi	r	0,096	,247*	0,064	-,396**
	p	0,398	0,027	0,573	<0,001
Yağsız Vücut Ağırlığı	r	0,146	0,128	0,072	-0,162
	p	0,197	0,256	0,523	0,150
Vücut Sıvı Kütlesi	r	0,166	0,144	0,056	-0,186
	p	0,141	0,202	0,623	0,098
Faz Açısı	r	0,180	0,076	0,024	-0,101
	p	0,111	0,501	0,831	0,373

Pearson korelasyon analizi uygulandı ve p<0,05 anlamlıdır.

SC Grubu:

Yaş değişkeni ile IgG değeri arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (r= -0,382 ; p=0,037). Hastanın boyu ile IgG değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (r= -0,479 ; p=0,007). Hastanın boyu ile IgA değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (r= -0,439 ; p=0,015). Bel/kalça oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,478; p=0,018). Vücut sıvı kütlesi ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,384; p=0,036). Faz açısı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,440; p=0,015).

Tablo 8: SC grubunda ele alınan ilişki analizleri

Değişkenler	İstatistiksel Terimler	IgG Değeri	IgM Değeri	IgA Değeri	Verilen Ig dozu (mg/kg)
Yaş	r	-,382*	0,267	0,167	0,227
	p	0,037	0,154	0,379	0,228
Hastanın Boyu (cm)	r	-,479**	-0,303	-,439*	-0,171
	p	0,007	0,104	0,015	0,366
Hastanın Ağırlığı (kg)	r	-0,249	-0,143	-0,186	-0,319
	p	0,184	0,450	0,324	0,086
VKI (kg/m2)	r	-0,105	-0,016	0,059	-0,230
	p	0,581	0,935	0,756	0,220
Bel/Boy Oranı	r	0,147	0,162	0,032	-0,397

	p	0,492	0,449	0,882	0,055
Bel/Kalça Oranı	r	0,009	0,101	-0,098	-,478*
	p	0,966	0,639	0,648	0,018
Vücut Yağ Oranı	r	0,055	0,156	0,129	-0,009
	p	0,774	0,409	0,497	0,962
Vücut Yağ Kütlesi	r	-0,090	0,046	-0,009	-0,146
	p	0,636	0,809	0,962	0,442
Yağsız Vücut Ağırlığı	r	-0,290	-0,239	-0,260	-0,353
	p	0,120	0,203	0,165	0,056
Vücut Sıvı Kütlesi	r	-0,204	-0,144	-0,179	-,384*
	p	0,281	0,447	0,344	0,036
Faz Açısı	r	0,253	0,080	0,045	-,440*
	p	0,177	0,673	0,815	0,015

Pearson korelasyon analizi uygulandı ve p<0,05 anlamlıdır.

TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler (PİY), kalıtsal ve heterojen bir hastalık grubudur. Bağışıklık sisteminin işlevini bozarak tekrarlayan ve/veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara ve maligniteye yatkınlık oluşturur. Bu hastalık grubunda düzenli immünoglobulin (IG) replasman tedavisi gereklidir. IG replasman tedavisi 60 yılı aşkın süredir immün yetmezlikli hastaların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi, enfeksiyon riskini azaltarak, otoimmün hastalıkları kontrol altına alarak ve yaşam kalitesini artırarak PİY hastalarının yaşam süresini ve prognozunu önemli ölçüde iyileştirmektedir.

İmmünoglobulin replasman tedavisi, ciddi bakteriyel enfeksiyonların insidansını önlemek ve/veya azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek için primer immün yetmezliği olan hastalarda ömür boyu kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle, tedavinin esnekliği, seçimi ve uygunluğu, IGRT'nin bireysel klinik ihtiyaçlara, hasta tercihine ve yaşam tarzına göre kişiselleştirilmesi için önemli hususlardır (61).

Bu çalışmada ki olgular Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk İmmünoloji Polikliniği'nden takiplerine düzenli olarak devam eden hastalar arasından seçilmiştir.

Literatürde primer immün yetmezlik (PİY) hastalıklarının erkeklerde kızlardan daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Subbarayan ve arkadaşları PİY'li hastaların %65'inin erkek olduğunu, MacGinnite ve arkadaşları ise sık hastalanma yakınması olan 141 olguyu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada erkek cinsiyetin kızlardan daha yüksek olduğunu saptamıştır (62)(63). Ülkemizden Yorulmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada E/K oranı 1,59 olup hastaların %61,4'ü erkektir (64). Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da PİY hastalarının %60,9'u erkek çocuklardan oluşmaktaydı (3). Erkek cinsiyet fazlalığının X'e bağlı kalıtılan PİY'lerden ve

otozomal resesif geçiş gösteren bazı hastalıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak, bu çalışmada PİY'li hastaların %50,9'u kız, %49,1'i erkek cinsiyette olup, istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Bu durumun çalışma grubunun özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Antikor eksiklikleri, PİY'in en yaygın görülen alt grubudur ve bu bozuklukların tedavisi esas olarak immünoglobulin replasman tedavisidir (65). Bizim çalışmamızda da en sık görülen PİY grubu antikor eksikliği grubudur. Bu durum European Society for Immunodeficiencies (ESID) veri tabanları, ülkemizde yapılan çalışmalar ve kliniğimizde yapılan çalışma ile uyumludur (66).

Çalışmamızdaki hastaların tanı dağılımlarına baktığımızda %77,3 oranla en sık hasta grubu "ağırlıklı olarak antikor eksikliği" tanılı olgulardı. Hustad ve ark. 2021 yılındaki çalışmasında tanı dağılımlarına baktığımızda bu oran %57 olarak görülmüştür (67). Angelotti ve ark.'nın çalışmasında %56.7 olarak görülmüştür (68). Paassen ve ark. 2019 yılındaki çalışmasında %30 (69), Wasserman ve ark.'nın 2021 yılındaki çalışmasında %60 oranla çalışmalardaki en sık hasta grubunu CVID oluşturmuştu (70).

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalarında beslenme durumu, bağışıklık savunmasını etkileyen önemli bir faktördür. Bu duruma tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, inflamatuar komplikasyonlar ve kanser gibi etkenler neden olabilir. 104 primer immün yetmezlik hastasının incelendiği kesitsel bir çalışmada toplamda 44 (%42.3) hastanın en az bir antropometrik ölçümü ≤-2SD altında idi ve yetersiz beslenmiş olarak kabul edildi. Her PID grubunda SCID (52%), kronik granülomatöz hastalık (CGD) (%66.6) ve X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) (%50) hastalarının en yüksek yetersiz beslenme oranına sahip olduğu görülmüştür. Şiddetli malnütrisyon hastaların 22'sinde (%21,2) mevcuttu. Sadece iki hastada (%1,9) VKİ Z-skoru +2 SD üzerindeydi ve bu hastalara CVID tanısı konulmuştu (71). VKİ Z-skorlarına göre yetersiz kilolu hastaları değerlendiren PID'li hastalar üzerinde yapılan en büyük çalışma Ruffner ve ark. tarafından bildirilmiş olup bu kohortta, malnütrisyon prevalansı pediatrik hastalarda daha düşüktü (%6.6) (72). Çalışmamızda 0-18 yaş arasında 36 hastanın VKİ skorları incelendiğinde 9

tanesi (%25) -2SD'nin altında görülmüştür, tüm hastaların VKİ değerine bakıldığında ortalama 22,0±6,1 kg/m2 olduğu bulundu. Urschel ve ark. Yaptığı çalışmada CVID hastalarının %28,1'inde boy kısalığı (<3p) olarak tanımlanmış olup belirgin büyüme geriliğine sahip olduğunu bildirdi (73). Bizim çalışmamızda ise 0-18 yaş arası hastaların boy ve kilo persentillerine bakılmış olup boy kısalığı olan (<3p) hasta sayısı 5 (%4,5) ve ağırlık ölçümünde ise 3 persentil altında kalan hasta sayısı 6 (%16,7) olduğu bulundu. Bu hastaların tanı dağılımına bakıldığında ise, boy persentili 3'ün altında olan hastaların üç tanesi ağırlıklı olarak antikor eksikliklerinin bulunduğu immün yetmezlik, bir tanesi sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler ve diğeri de immün disregülasyon hastalıkları ile ilişkili immün yetmezlikler sınıfında olduğu bulundu. Kilo persentili 3'ün altında olan hastalardan 3 tanesi ağırlıklı olarak antikor eksikliklerinin bulunduğu immün yetmezlik, biri hücresel ve hümoral bağışıklık sisteminin etkilendiği immün yetmezlikleri, biri sendromik özelliklere sahip immün yetmezlik, biri immün disregülasyon hastalıkları ile ilişkili immün yetmezlik sınıfında olduğu görüldü.

Obezite ile immün yetmezliklerin ilişkisi incelendiğinde ise vücut kitle indeksi (VKİ), araştırma ve klinik uygulamalarda aşırı kilo ve obezitenin en çok kullanılan antropometrik belirleyicisidir ancak VKİ, yağ kütlesi ile yağsız kütle arasında ayrım yapamaz ve yüksek BMI, mutlaka artan yağlanmayı yansıtmaz (74). Araştırmalar, bel çevresinin vücut yağı ile BMI'den daha iyi korelasyon gösterdiğini ve bu nedenle tek başına veya BMI ile birlikte bel çevresinin spesifik sağlık sonuçlarıyla tek başına BMI'den daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir (75). Swainsonsun 81 yetişkin ile yaptığı çalışmada bel/kalça oranının obezite ve viseral yağlanmayı ön görmede en iyi seçenek olduğunu göstermiştir ve viseral obezite için her iki cinsiyet için ortalama değeri 0,59 olarak belirlemiştir (76). Çalışmalarda bel/boy ve bel/kalça oranın obezite, viseral yağlanma ve kardiyovasküler riskler açısından öngördürücü olduğu doğrulanmıştır. Kardiyovasküler risk açısından değerlendirmede ise bel/boy oranının 0,5'in üzerinde olması risk artırıcı bir etmen olarak değerlendirilmiştir. (102)(103) Çalışmamızda, her iki tedavi grubunda (IV vs. SC) da bel/boy (0,51±0,10 vs. 0,49±0,07 ; p=0,513) ve bel/kalça (0,82±0,08 vs. 0,83±0,08 ;

p=0,851) oranı benzer sonuçlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Cinsiyetler arasında (kadın vs. erkek) ise bel/boy oranında (0,49±0,08 vs. 0,51±0,11) anlamlı fark bulunmadı (p=0,320). Cinsiyetler arasında (kadın vs. erkek) bel/kalça oranında (0,79±0,06 vs. 0,88±0,07) ise anlamlı fark bulundu (p<0,0001).

Çalışmamızda BIA ölçümlerine bakıldığında vücut yağ oranı 22,8±9,6 , vücut yağ kütlesi 14,0±9,8 , yağsız vücut ağırlığı 42,8±13,9 , vücut sıvı kütlesi 30,4±9,7 ve faz açısı 5,2±0,8 derece bulundu. Hastaların vücut yağ oranlarının yaşlarına ve cinsiyetlerine göre bakıldığında 29 hastanın (%26.3) vücut yağ oranı düşük olarak, 36 hastanın (%32.7) yağ oranı yüksek olarak saptanmıştır. Faz açısı değerlerine bakıldığında ise 42 hastanın (%38.1) değeri 5'in altında yani düşük olarak sonuçlanmıştır. Literatürde 25 ataksi-telenjiektazi (AT) tanılı hastanın 26 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığı biyoelektrik empedans analizi sonuçlarına bakıldığı bir çalışmada AT hastalarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük faz açısı değerleri ortaya çıkmış, hastaların yağsız kütlesi ve vücut sıvı kütlesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük görülmüştür (77).

Primer immün yetmezlik tanılı hastalarda ciddi enfeksiyonlardan yeterli korunma sağlanması için serum IgG konsantrasyonlarının >500 mg/dl olması önerilmiştir (78-80). Çalışmamızda, hastalarımızın IgG değeri ortalama 1004,5±357,7 mg/dl olarak görülmüştür. Verilen Ig dozu ise ortalama 507,3±119,8 mg/kg olduğu saptandı. Yine bu sonuçlar meta analiz çalışmalarının incelediği sonuçlar ile uyumlu olarak görüldü. (600mg/kg IVIG dozu ile ortalama 855 mg/dl çukur IgG düzeyine ulaşılmıştır) (80). Çalışmamızda tedavi uygulama şekline göre IV ve SC grupları arasında yapılan karşılaştırmada IgG, IgM, IgA ölçümlerinde ve verilen Ig dozunda anlamlı fark bulunmadı. 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz sonucunda SCIG tedavisi gören hastaların IVIG tedavi alanlara göre daha yüksek serum çukur IgG konsantrasyonuna ulaştığı görülmüştür (81).

Çalışmamızda IV ve SC gruplarının antropometrik ölçümleri ve BIA analizleri ile ilişkisi karşılaştırıldığında antropometrik ölçümlerden sadece hastaların boy ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ve

SC grubunda boy ölçümü anlamlı yüksekti (p=0,009). Gruplar arasında vücut kitle indeksi, kilo, bel/boy, bel/kalça, vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi, vücut sıvı kütlesi ve faz açısında anlamlı fark bulunmadı. Ancak, yağsız vücut ağırlığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu bulundu ve sc grubunda bu ölçüm sonucu anlamlı yüksekti (p=0,029). Boy ve kilo persentillerine bağlı oluşan grupların dağılımları tedavi şekli grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla; p=0,632 ve p=0,301).

IV grubundaki hastaların yaş, BIA ölçümleri ve antropometrik ölçümleri ile Ig G,M,A değerleri ve verilen IVIG dozunun karşılaştırılmasında pearson korelasyon analizi kullanılmış olup yaş ile sadece IgA değeri arasında pozitif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı (r=0,347;p=0,002). Hastanın ağırlığı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,287; p=0,010). VKI ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,369; p=0,001). Bel/boy oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,578; p<0,001). Bel/kalça oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,435; p=0,002). Vücut yağ oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,385; p<0,001). Vücut yağ kütlesi ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,396; p<0,001).

Bel/kalça oranı ile IgM değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= 0,291; p=0,041). Vücut yağ oranı ile IgM değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= 0,230; p=0,040). Vücut yağ kütlesi ile IgM değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= 0,247; p=0,027). Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olarak belirli bir serum çukur IgG seviyesi üretmek için gereken intravenöz immünoglobulin dozunun, vücut ağırlığı ve ya vücut kitle endeksi ile ilişkili olmadığını göstermektedir (82). IVIG tedavisinin total vücut ağırlığına göre değil ideal vücut ağırlığa göre verilebileceğini öneren çalışmalar da literatürde mevcuttur (83).

SC grubundaki hastaların yaş, BIA ölçümleri ve antropometrik ölçümleri ile Ig G,M,A değerleri ve verilen ivig dozunun karşılaştırılmasında

pearson korelasyon analizi kullanılmış olup yaş değişkeni ile IgG değeri arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (r= -0,382 ; p=0,037). Hastanın boyu ile IgG değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (r= -0,479 ; p=0,007). Hastanın boyu ile IgA değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (r= -0,439 ; p=0,015). Bel/kalça oranı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,478; p=0,018). Vücut sıvı kütlesi ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde zayıf-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,384; p=0,036). Faz açısı ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r= -0,440; p=0,015). Daha önceki çalışmalarda SCIG tedavisi alan aşırı kilolu ya da obez hastalarda VKİ'nin çukur IgG konsantrasyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle aşırı kilolu ve obez hastalarda doz ayarlaması gerekmeyebileceği belirtilmiştir (84). SCIG tedavisi alan primer immün yetmezlik tanılı hastalarda vücut ağırlığı ve yaşın IgG düzeylerine etkisi olmayacağı savunulmuştur (85).

Yukarıda bahsedilen çalışmalar aksine obezitenin IgG farmakokinetiği ile ilişkisine bakıldığında IV ve SC uygulamalarının IgG farmakokinetiğinin obezite ve vücut kompozisyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (86). Yağsız vücut kütlesinin IgG konsantrasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (87).

Sonuç

Bu çalışmada, primer immün yetmezlik (PİY) tanılı hastalarda immünoglobülin (Ig) tedavisi ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları, PİY'li hastaların demografik özellikleri, tanı dağılımları, tedavi şekilleri ve vücut kompozisyonlarına dair önemli bulgular ortaya koymuştur.

Araştırmaya dahil edilen 110 hastanın verileri analiz edilmiştir. Cinsiyet dağılımında kadınların oranı %50,9 (n=56), erkeklerin oranı ise %49,1 (n=54) olarak bulunmuştur. Literatürde PİY hastalıklarının erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmesine rağmen, bu çalışmada cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumun, çalışma grubunun özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastaların ortalama yaşı 31,6±19,6 yıl olup, medyan yaş 27 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların tamamı immünoglobülin tedavisi almış olup, tedavi şekline göre IV (intravenöz) ve SC (subcutan) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. IV tedavi gören hastaların oranı %72,7 (n=80), SC tedavi gören hastaların oranı ise %27,3 (n=30) olarak belirlenmiştir. Çalışmada IVIG tedavisinin en fazla uygulandığı yıllar 2019, 2021 ve 2023 olmuştur.

Tanı dağılımlarına bakıldığında, en yaygın görülen durumun "ağırlıklı olarak antikor eksikliği" olduğu ve bu gruptaki hastaların oranının %82,7 (n=91) olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, literatürle uyumlu olarak, antikor eksikliklerinin PİY'in en yaygın görülen alt grubu olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmada, vücut kompozisyonu ölçümleri de değerlendirilmiştir. Hastaların VKİ ortalaması 22,0±6,1 kg/m² olup, bel/boy oranı 0,5±0,1, bel/kalça oranı 0,8±0,1, vücut yağ oranı 22,8±9,6, yağsız vücut ağırlığı 42,8±13,9, vücut sıvı kütlesi 30,4±9,7 ve faz açısı 5,2±0,8 derece olarak bulunmuştur. IV ve SC grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda, boy ölçümü ve yağsız vücut ağırlığı değerleri SC grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Diğer antropometrik ve biyokimyasal ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Ig tedavisinin dozları ile vücut kompozisyonu değişkenleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, VKI, bel/boy oranı, bel/kalça oranı, vücut yağ oranı ve vücut yağ kütlesi ile verilen Ig dozu arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgular, literatürde immünoglobülin dozunun vücut kompozisyonu ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalarla uyumludur.

Çalışmanın bulguları, PİY hastalarında immünoglobülin tedavisinin vücut kompozisyonu üzerinde belirli etkileri olabileceğini göstermektedir. Özellikle SC tedavi gören hastalarda boy ve yağsız vücut ağırlığı ölçümlerinin daha yüksek bulunması, bu tedavi yönteminin bazı antropometrik ölçümler üzerinde pozitif etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, vücut kompozisyonunun immünoglobülin dozajı ile ilişkisi, tedavi planlamasında dikkate alınması gereken önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada PİY hastalarında immünoglobülin tedavisinin etkileri ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiler kapsamlı bir

şekilde incelenmiş ve önemli bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular, PİY tedavisinin bireyselleştirilmesi ve hastaların tedavi süreçlerinin optimize edilmesi açısından değerli bilgiler sunmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu ilişkilerin daha ayrıntılı olarak incelenmesini sağlayarak, tedavi protokollerinin daha etkin ve kişiselleştirilmiş hale getirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, *et al.* Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. Journal of Clinical Immunology 2020;40:66–81.
2. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, *et al.* Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. Frontiers in Immunology 2021;11: 625753.
3. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. J Clin Immunol 2013;33:74–83.
4. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. Annals of the New York Academy of Science 2011;1238:15-23.
5. Sütçü M, Somer A. Approaches to diagnosis of immunodeficiency diseases in children. Tuberculin Ski test Child 2015;14:62–5.
6. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. 2012;577–587.
7. Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, Benajiba N, Rada N, El Bakkouri J, *et al.* First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012). J Clin Immunol 2014;34:459–68.
8. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, *et al.* Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. J Clin Immunol 2006;26:519–32.
9. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenthaler A, Wuillemin WA, *et al.* The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. Clin Exp Immunol 2015;182:45–50.
10. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol 2010;135:264–72.
11. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. Nat Rev Dis Prim 2015;1:.

12. Milner JD, Fasth A, Etzioni A. Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID): lessons from patients and experimental models. J Clin Immunol 2008;28 Suppl 1:

13. Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, *et al.* Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients With Severe Combined Immunodeficiency (SCID) From India. Front Immunol 2019;10:.

14. Shahbazi Z, Yazdani R, Shahkarami S, Shahbazi S, Hamid M, Sadeghi-Shabestari M, *et al.* Genetic mutations and immunological features of severe combined immunodeficiency patients in Iran. Immunol Lett 2019;216:70–78.

15. Al-Herz W, Notarangelo LD, Sadek A, Buckley R, Akhter J, Ballas ZK, *et al.* Combined immunodeficiency in the United States and Kuwait: Comparison of patients' characteristics and molecular diagnosis. Clin Immunol 2015;161:170–73.

16. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. Ann N Y Acad Sci 2013;1285:26–43.

17. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. J Clin Immunol 2018;38:13–27.

18. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. Pediatr Allergy Immunol 2019;30:277–88.

19. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. Ann N Y Acad Sci 2013;1285:26–43.

20. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, D'Enghien CD, Brousse N, *et al.* Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. J Clin Oncol 2015;33:202–08.

21. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis 2016;11:.

22. Cunniff C, Djavid AR, Carrubba S, Cohen B, Ellis NA, Levy CF, *et al.* Health supervision for people with Bloom syndrome. Am J Med Genet A 2018;176:1872–81.

23. Pastorczak A, Szczepanski T, Mlynarski W. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. Eur J Med Genet 2016;59:126–32.

24. Sterlin D, Velasco G, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Fischer A, *et al.* Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey. J Clin Immunol 2016;36:149–59.

25. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge

syndrome. Immunol Rev 2019;287:186–201.

26. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B *et al.* 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Prim 2015;1:.

27. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. Immunol Cell Biol 2019;97:368–79.

28. Barlan I, Camcıoğlu Y. Sık Hastalanan Çocuk: İmmün Yetersizlik mi? Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları. 2014;14:6-9.

28. Smith CE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia. Gene Reviews 2016;at

30. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, *et al.* X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore) 2006;85:193–202.

31. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, *et al.* International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J allergy Clin Immunol Pract 2016;4:38–59.

32. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. Autoimmun Rev 2006;5:465–70.

33. Etzioni A, Ochs HD. The hyper IgM syndrome--an evolving story. Pediatr Res 2004;56:519–25.

34. Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. J allergy Clin Immunol Pract 2016;4:1023–36.

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

36. Kiliç Ş, Tezcan I, Sanal Ö, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. Pediatr Int 2000;42:647–50.

37. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Scand J Immunol 2017;85:3–12.

38. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. Clin Rev Allergy Immunol 2020;58:107–33.

39. Erkoçoğlu M, Metin A, Kaya A, Özcan C, Akan A, Civelek E, *et al.* Allergic and autoimmune disorders in families with selective IgA deficiency. Turkish J Med Sci 2017;47:592–98.

40. Janssen LMA, Macken T, Creemers MCW, Pruijt JFM, Eijk JJJ, de Vries E. Truly selective primary IgM deficiency is probably very rare. Clin Exp Immunol 2018;191:203–11.

41. Lucuab-fegurgur DL, Gupta S. Comprehensive clinical and immunological features of 62 adult patients with selective primary IgM deficiency. 2019;8:55–67.

42. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. Autoimmunity 2005;38:123–37.

43. Kazatchkine MD, Kaveri S V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2001;345:747–55.

44. Vuist WMJ, Van Schaik IN, Van Lint M, Brand A. The growth arresting effect of human immunoglobulin for intravenous use is mediated by antibodies recognizing membrane glycolipids. J Clin Immunol 1997;17:301–10.

45. Habibi S, Zaki-Dizaji M, Rafiemanesh H, Lo B, Jamee M, Gámez-Díaz L, *et al.* Clinical, Immunologic, and Molecular Spectrum of Patients with LPS-Responsive Beige-Like Anchor Protein Deficiency: A Systematic Review. J allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2379-2386.e5.

46. Bratanič N, Kovač J, Pohar K, Trebušak Podkrajšek K, Ihan A, Battelino T, *et al.* Multifocal gastric adenocarcinoma in a patient with LRBA deficiency. Orphanet J Rare Dis 2017;12:.

47. Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M, *et al.* The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. J Allergy Clin Immunol 2016;137:223–30.

48. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. Int Immunopharmacol 2006;6:535–42.

49. Pierce LR, Jain N. Risks Associated With the Use of Intravenous Immunoglobulin. Transfus Med Rev 2003;17:241–51.

50. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia: A review. Am J Med 1984;76:53–60.

51. Laursen IA, Blou L, Sullivan JS, Bang P, Balstrup F, Houen G. Development, manufacturing and characterization of a highly purified, liquid immunoglobulin g preparation from human plasma. Transfus Med Hemother 2014;41:205–12.

52. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. Clin Immunol 2011;139:133–41.

53. Acar M, Somer A. Subcutaneous Immunoglobulin Use in Children. J child 2018;17:146–50.

54. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, *et al.* Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2015;179:146–60.

55. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. Biologics 2012;6:277–87.

56. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008;122:210–12.

57. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, *et al.* Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies--a prospective, multi-national study. J Clin Immunol 2006;26:177–85.

58. Garlini LM, Alves FD, Kochi A, Zuchinali P, Zimerman L, Pimentel M, et al. Safety and Results of Bioelectrical Impedance Analysis in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. Braz J Cardiovasc Surg 2020;35:169.

59. Lee SY, Ahn S, Kim YJ, Ji MJ, Kim KM, Choi SH, *et al.* Comparison between Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Bioelectrical Impedance Analyses for Accuracy in Measuring Whole Body Muscle Mass and Appendicular Skeletal Muscle Mass. Nutrients 2018;10:.

60. Ballarin G, Licenziati MR, Alicante P, Di Vincenzo O, Valerio G, Scalfi L. Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Body Composition Are Predictors of Health-Related Fitness in Children and Adolescents with Obesity. Children 2022;9:.

61. Borte M, Anderson-Smits C, Hermann C. Update on real-world use of facilitated subcutaneous immunoglobulin and immune globulin subcutaneous (human) 20% solution in patients with immunodeficiencies: poster extracts from the 19th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Expert Rev Clin Immunol 2021;17:7–8.

62. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, *et al.* Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics 2011;127:810–16.

63. Macginnitie A, Aloi F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:671–75.

64. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient

Patients. Front Immunol 2022;13:.

65. Sediva A, Bataneant M, Belevtsev M, Blaziene A, Ciznar P, Förster-Waldl E, *et al.* Primary immunodeficiencies in Central and Eastern Europe-the power of networking Report on the activity of the Jeffrey Modell Foundation Centers Network in Central and Eastern Europe. Immunol Res 2019;67:358–67.

66. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, *et al.* The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1763–70.

67. Hustad NB, Degerud HM, Hjelmerud I, Fraz MSA, Nordøy I, Trøseid M, *et al.* Real-World Experiences With Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin Substitution in Patients With Hypogammaglobulinemia, Using a Three-Step Ramp-Up Schedule. Front Immunol 2021;12:.

68. Angelotti F, Capecchi R, Giannini D, Mazzarella O, Rocchi V, Migliorini P. Long-term efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin (Ig) (fSCIG; HyQvia(®)) in immunodeficiency diseases: real-life data from a monocentric experience. Clin Exp Med 2020;20:387–92.

69. Paassen P Van, Pittrow D, Scheidegger C, Klotsche J, Ellerbroek PM. Use of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin in elderly patients. Immunotherapy 2020;12:131–39.

70. Wasserman RL, Gupta S, Stein M, Rabbat CJ, Engl W, Leibl H, *et al.* Infection rates and tolerability of three different immunoglobulin administration modalities in patients with primary immunodeficiency diseases. Immunotherapy 2022;14:215–24.

71. Karhan AN, Esenboğa S, Gümüş E, Karaatmaca B, Cagdas D, Demir H, *et al.* Nutritional status of children with primary immunodeficiency: A single center experience. Pediatr Int 2022;64:e14996.

72. Ruffner MA, Sullivan KE. Complications Associated with Underweight Primary Immunodeficiency Patients: Prevalence and Associations Within the USIDNET Registry. J Clin Immunol 2018;38:283–93.

73. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. J Pediatr 2009;154:888–94.

74. Nuttall FQ. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. Nutr Today 2015;50:117–28.

75. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, *et al.* Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. Am J Clin Nutr

2009;89:500–08.

76. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. PLoS One 2017;12:.

77. Pommerening H, Van Dullemen S, Kieslich M, Schubert R, Zielen S, Voss S. Body composition, muscle strength and hormonal status in patients with ataxia telangiectasia: a cohort study. Orphanet J Rare Dis 2015;10:.

78. B Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1186-1205.e.

79. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010;137:21–30.

80. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet (London, England) 1987;1:1075–77.

81. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. World Allergy Organ J 2019;12:100068.

82. Khan S, Grimbacher B, Boecking C, Chee R, Allgar V, Holding S, *et al.* Serum Trough IgG level and Annual Intravenous Immunoglobulin Dose Are Not Related to Body Size in Patients on Regular Replacement Therapy. 2011;132–36.

83. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, *et al.* Rapid s Rocchio MA, Hussey AP, Southard RA, Szumita PM. Impact of ideal body weight dosing for all inpatient i.v. immune globulin indications. Am J Heal Pharm 2013;70:751–52.

84. Pecoraro A, Ricci S, Vultaggio A, Boggia GM, Spadaro G. Correlations Among Subcutaneous Immunoglobulin Dosage, Immunoglobulin G Serum Pre-infusional Levels and Body Mass Index in Primary Antibody Deficiency Patients: A Pooled Analysis from the SHIFT/IBIS Studies. Clin Drug Investig 2020;40:279.

85. Li Z, Follman K, Freshwater E, Engler F, Yel L. Effects of Body Mass and Age on the Pharmacokinetics of Subcutaneous or Hyaluronidase-facilitated Subcutaneous Immunoglobulin G in Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol 2023;43:2127.

86. Brunetti L, Chapy H, Nahass RG, Moore R, Wassef A, Adler D, *et al.* Relationship between Body Composition and Serum Immunoglobulin Concentrations after Administration of Intravenous Immune Globulin–Preclinical and Clinical Evidence. Pharmaceutics 2023;15:.

87. Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WAC, *et al.* Is Dosing of Therapeutic Immunoglobulins Optimal? A Review of a Three-Decade Long Debate in Europe. Front Immunol 2014;5:.

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

IVIG: İntravenöz immünoglobülin

SCIG: Subkutan immünoglobülin

PİY: Primer İmmün Yetmezlik

IG: İmmünoglobülin

VKI: Vücut kitle indeksi

VYY: Vücut yağ yüzdesi

TVS: Total vücut suyu

HİS: Hücre içi sıvısı

HDS: Hücre dışı sıvısı

OR: Otozomal resesif

IUIS: Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği

KİY: Kombine immün yetmezlik

WAS: Wiskott-Aldrich Sendromu

HSP: Henoch Schönlein Purpura

AT: Ataksi-Telenjiektazi

AFP: Alfa Fetoprotein

JİA: Juvenil idiyopatik artrit

OHA: Otoimmün hemofili

YDYİY: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli

IGRT: İntravenöz immünoglobülin replasman tedavisi

SÇGH: Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi

BIA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

Ek-2: Şekil Dizini

Şekil 1: Hastanın tanısına göre dağılım 31
Şekil 2: Boy persentile göre dağılımlar 32
Şekil 3: Kilo persentile göre dağılımlar 32
Şekil 4: Tedavi Uygulama Metotlarına göre IgG değerinin karşılaştırılması (p=0,357). 35
Şekil 5: Tedavi Uygulama Metotlarına göre IgM değerinin karşılaştırılması (p=0,768). 35
Şekil 6: Tedavi Uygulama Metotlarına göre IgA değerinin karşılaştırılması (p=0,927). 36
Şekil 7: Ig Dozunun Tedavi Uygulama Metotlarına göre karşılaştırılması (p=0,774). 36

Ek-3: Tablo Dizini

Tablo 1: Demografik ve klinik verilerin dağılımı 29
Tablo 2: Hastaların demografik ve antropometrik ölçüm değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel analizleri 33
Tablo 3: Genel hastaların Ig ölçüm değerlerinin ve verilen Ig dozunun karşılaştırılması 33
Tablo 4: Tedavi uygulama metotları arasında Ig tipleri ve Ig dozunun karşılaştırılması 34
Tablo 5: Tedavi uygulama metotları arasında yaş ve antropometrik değişkenlerin karşılaştırılması 37
Tablo 6: Tedavi grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması . 38
Tablo 7:IV grubunda ele alınan ilişki analizleri 39
Tablo 8: SC grubunda ele alınan ilişki analizleri 40

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan, desteklerini tez çalışmam ve tüm eğitimim boyunca hissettiğim, bilimsel katkılarını ve manevi desteğini esirgemeyen; tez danışmanım sevgili hocam Profesör Dr Sara Şebnem Kılıç'a

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yaptığı katkılar, asistanlık eğitimimizi daha iyiye taşımak için gösterdiği çabalar için Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nilgün Köksal'a ve ana bilim dalımızdaki tüm değerli hocalarıma,

Zorlu geçen dört yıl boyunca gerek gündüz gerek gece mesaisinde bir arada çalıştığım ve bir ekip olduğumuz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlarına, tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Benimle birlikte sevinen, benimle birlikte üzülen ve başarmam için elinden geleni yapan, hayatımın her alanında en büyük destekçim olan ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan kıymetli eşim Ayre Bozgeyik'e saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

yılında , ilçesinde doğdum. İlk ve orta ve lise öğrenimimi Özel Sanko Koleji'nde tamamladım. Tıp Fakültesi lisans eğitimimi 2012-2018 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. Ağustos 2019' da Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık ihtisası almaya başladım.