

İmmünglobulin A eksikliğinde atopi ve allerjik hastalıklar

Atopy and allergic diseases in immunoglobulin A deficiency

Hasibe ARTAÇ¹, Sevgi KELEŞ², Cüneyt KARAGÖL², Bahar GÖKTÜRK², İsmail REİSLİ²

¹ Selçuklu Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Selçuklu Medicine, Selçuklu University, Konya, Turkey

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health Diseases, Faculty of Meram Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

ÖZ

Giriş: İmmünglobulin (Ig) A eksikliği özellikle okul öncesi çocukluk çağında morbiditeye neden olan yaygın bir immün sistem bozukluğudur. Bu çalışmanın amacı, IgA eksikliği olan olguları atopi ve allerjik hastalık yönünden yaş gruplarına göre değerlendirmek, bu eksikliğin dört yaş altında ve üstündeki klinik sonuçlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2001-2007 tarihleri arasında 272 parsiyel ve 23 selektif IgA eksikliği olan toplam 295 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların tanı yaşları 64.3 ± 43 (4-204) ay, infeksiyonların başlangıç yaşı 29.5 ± 36 (1-168) ay idi. Tanı yaşı dört yaş altında 121 hasta mevcuttu. Başvuru sebepleri sırasıyla tekrarlayan bronşit (%40), tonsillofarenjit (%33), sinüzit (%6), pnömoni (%4), otit (%2), akut gastroenterit (%0.3) ve boyun apsesi (%0.3) olarak kaydedildi. Olguların %25'inde eozinofili ve %38'inde artmış IgE düzeyi ve aralarında ilişki belirlendi. Hastaların %31'inde spesifik IgE ve/veya deri testi pozitifliğiyle atopi saptandı. Allerjik hastalık sıklığı %78 oranında bulundu (%60 astım, %15 allerjik rinit, %8 atopik dermatit, %6 ürtiker, %0.7 allerjik konjunktivit). Klinik izlemede IgA

ABSTRACT

Objective: Immunoglobulin (Ig) A deficiency is a common immune system disorder which causes morbidity especially in preschool children. The aim of this study is to evaluate atopy and allergic diseases of cases with IgA deficiency, determinate clinical results before and after four years of age.

Materials and Methods: The data records of 295 children with IgA deficiency (272 partial, 23 selective IgA deficiency) between November 2001 and 2007 were examined retrospectively.

Results: The mean age at the diagnosis was 64.3 ± 43 (4-204) months, the mean age at the beginning of infection was 29.5 ± 36 (1-168) months. There were 121 patients under the age of four years at the diagnosis time. The clinical presentations were recurrent bronchitis (40%), tonsillitis/pharyngitis (33%), sinusitis (6%), pneumonia (4%), acute otitis media (2%), acute gastroenteritis (0.3%) and neck abscess (0.3%), respectively. Eosinophilia was present in 25% of patients, increased IgE levels was present in 38% of patients, and they were correlated with each other. Atopy was detected in 31% of patients by spesific IgE and/or skin

düzeyinin normal sınırlara ulaşma zamanı 17 ± 14 ay olup, 3-60 ay arasında değişmekteydi. Selektif IgA eksikliği olan üç hastada bronşektazi mevcuttu.

Sonuç: Serum IgA düzeyi yalnızca tekrarlayan enfeksiyon durumlarında değil, allerjik semptomlarla başvuran hastalarda da değerlendirilmelidir.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:25-30*)

Anahtar kelimeler: İmmünglobulin A eksikliği, atopi, allerjik hastalık

prick test positivity. Allergic disease prevalence was found as %78 (60% asthma, 15% allergic rhinitis, 8% atopic dermatitis, 6% urticaria, 0.7% allergic conjunctivitis). During the clinical follow-up IgA levels reached to normal levels at 17 ± 14 months ranged between 3 and 60 months. Three patients with selective IgA deficiency had bronchiectasia.

Conclusion: We found that allergic diseases were increased in these patients. Serum IgA level should be tested not only for recurrent infections but also for patients with allergic symptoms.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:25-30*)

Key words: Immunoglobulin A deficiency, atopy, allergic disease

Geliş Tarihi: 12/04/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 18/05/2012

Received: 12/04/2012 • Accepted: 18/05/2012

GİRİŞ

İzole immünglobulin (Ig) A eksikliği en sık görülen primer immünyetmezlik hastalığıdır^[1]. IgA salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmada bilinmeyen bir bozukluk söz konusudur^[2]. Olguların çoğu asemptomatiktir. Bununla birlikte, bazılarında yineleyen solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık vardır. Sıklıkla IgG2 eksikliklerinin eşlik ettiği olguların az bir kısmında kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi de görülebilir. Gastrointestinal hastalıklar (özellikle giardiazis ve çölyak hastalığı), atopik hastalıklar ve otoimmün hastalıkların (juvenil romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozis gibi) sıklığında artış bildirilmiştir^[1,2]. Atopik çocuklarda gastrointestinal lümendeki antijenlere IgA yanıtının azalması da rapor edilmiştir^[1].

Sekretuar IgA, solunum ve gastrointestinal lümeninde sekrete edilen en belirgin immünglobulin olup, mukozal immünitinin en önemli bileşenidir^[3]. Sekretuar IgA'nın mukozal yüzeylerde koruyucu fonksiyonu vardır. Antijenleri bağlama, mikrobiyal bağlanmanın inhibisyonu ve çeşitli virüslerin nötralizasyonu bunlardan bazılarıdır^[4]. Sekretuar IgA serumda direkt ölçülemez. Bununla birlikte monomerik IgA düzeyinin serumda ölçümü, sekretuar IgA'nın vücuttaki seviyesinin indirekt göstergesidir^[3].

Bu çalışmanın amacı; serumda IgA eksikliği saptanmış olan olguları retrospektif olarak atopi ve allerjik hastalıklar yönünden değerlendirmek, bu eksikliğin dört yaş altında ve üstündeki klinik sonuçlarını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalında, Kasım 2001-2007 tarihleri arasında IgA eksikliği tanısı konulan 295 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma lokal etik komite tarafından onaylandı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başvuru şikayetleri, şikayetlerinin başladığı yaş, tanı yaşı, aile öyküsü ve laboratuvar bulguları incelendi. Dört yaş üstünde olan hastalarda selektif IgA eksikliği tanısı için serum IgA düzeyinin 7 mg/dL'nin altında olması, parsiyel IgA eksikliği tanısı için serum IgA düzeyinin sağlıklı çocuklardaki yaşa göre belirlenmiş referans değerlerin 2SD'nin altında olması kabul edildi. Dört yaş altında olan hastalar dört yaş tamamlanıncaya kadar takip edildi ve tekrarlanan IgA değeri ile IgA eksikliği tanısı doğrulandı. Serum IgA düzeyinin düşüklüğünün yanı sıra serum IgM ve IgG değerlerinin normal olmasıyla diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmiş olması şartları arandı^[5].

Allerjik hastalıklar; bronşiyal astım, allerjik rinit veya rinokonjunktivit, atopik dermatit ve ürtiker olarak gruplandırıldı. Astım tanısı GINA

(Global Initiative for Asthma) rehberine, rinit tanısı ARIA (Allergic rhinitis and its Impact on Asthma) kriterlerine ve atopik dermatit tanısı Hanifin ve Rajka kriterlerine göre konuldu^[6-8]. Kanda eozinofil sayısının 400/mL'nin üzerinde olması eozinofili, IgE düzeyinin yaşa göre saptanan referans değerinin üstünde olması IgE yüksekliği olarak kabul edildi^[9,10]. Hastalarda atopi, spesifik IgE ve/veya deri testi pozitifliğiyle tespit edildi. Akar, ağaç, ot-tahıl, çiçek polenleri, mantar, hayvan epiteli ve besin allerjenlerine karşı olan serum spesifik IgE düzeyleri kantitatif olarak "reversed enzyme immunoassay" (Dr. Fooke Laboratories GmbH, Almanya) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle ölçüldü. Spesifik IgE düzeyi 0.7-3.5 IU/mL sınıf 2 (orta) ve üzeri spesifik IgE düzeyi pozitif olarak değerlendirildi. Deri testi için kullanılan 16 antijenden oluşan kit Allergopharma firmasından (Rhenbeck, Palcentia, CA, USA) temin edildi. Quick-test aplikatör ile (Panatrex, CA, USA) pozitif kontrol, negatif kontrol ve allerjenler ön kola uygulandıktan 15-20 dakika sonra endürasyon yanıtına bakıldı. Endürasyon çapı 3 mm ve üstünde olan değerler pozitif kabul edildi.

Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastalara akciğer tomografisi veya gerekli görülürse yüksek çözünürlüklü tomografi çekildi. Patolojik olan radyolojik görünüm takibe alındı.

Her hasta klinik olarak düzelinceye ve immünglobulinleri normale gelinceye kadar üç ile altı aylık periyotlarla kontrole çağrıldı. Laboratuvar testlerinde immünglobulin düzeyleri ve gerekirse periferik kan lenfosit alt grupları (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T hücre, CD19⁺ B hücre ve CD 16/56⁺ NK hücre oranları) ile lenfositlerin mitojene (fitohemaglutinin; PHA) lenfoproliferatif yanıtına bakıldı. Serum immünglobulin düzeyleri, nefelometrik yöntemle (Date Beh-

ring Marburg GmbH, Germany) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı^[11].

İstatistiksel olarak gruplar arasındaki değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 13.0, SPSS Inc, U.S.A) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmada Fisher ki-kare ve independent sample t testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki analizleri Pearson korelasyon testiyle yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 295 hastanın 151 (%51)'i erkek, 144 (%49)'ü kız idi. Hastaların tanı yaşları 64 ± 43 (4-204) ay, infeksiyonların başlangıç yaşı 29 ± 36 (4-168) ay idi (Tablo 1). ESID (European Society for Immunodeficiencies) tanı kriterlerine göre dört yaş IgA eksikliği için sınır kabul edildiğinden hastalar dört yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tanı yaşı dört yaş altında olan 121 hasta mevcuttu. Bu hastalar, dört yaşından sonraki IgA değerlerinin hala düşük olduğu belirlendikten sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların dört yaş altı ve dört yaş üstündeki klinik özellikleri ayrıca incelendi.

Hastaların başvuru nedenleri; tekrarlayan bronşit (%40), tonsillofarenjit (%33), sinüzit (%6), pnömoni (%4), otit (%2), akut gastroenterit (%0.3), boyun apsisi (%0.3) olarak kaydedildi. Otuz altı olgu ürtiker veya atopik dermatit (%12), sekiz olgu ise uzamış öksürük (%2.7) nedeniyle başvurmuştu. Başvuru nedenleri arasında her iki yaş grubu arasında fark saptanmadı (Tablo 2).

Hastaların ayrıntılı klinik ve laboratuvar değerlendirmesiyle tüm olgularda allerjik hastalık sıklığı %78 oranında saptanmış olup, bunlar arasında %60 astım, %15 allerjik rinit, %8 ato-

Tablo 1. IgA eksikliği olan hastaların demografik özellikleri*

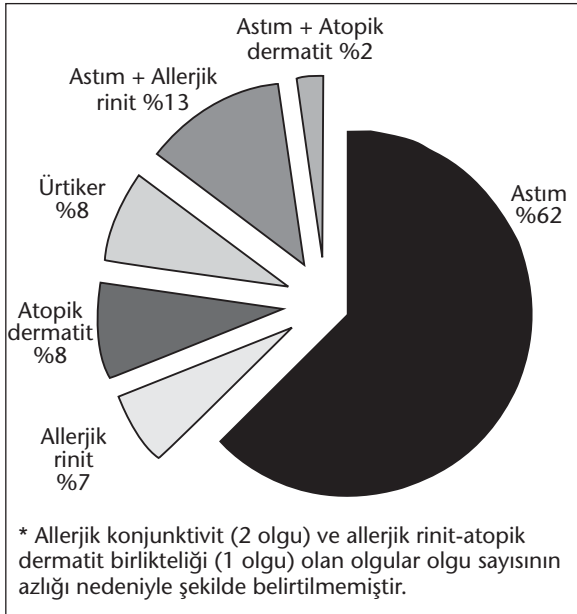
	Dört yaş altı (n= 121)	Dört yaş üstü (n= 174)	Minimum-Maksimum (n= 295)
Cinsiyet (kız/erkek)	55/66	89/85	
Tanı yaşı	25 ± 10.9 (24)	92.4 ± 35 (84)	4-204
İnfeksiyonların başlangıcı	10.5 ± 9.4 (7)	43.6 ± 41.7 (36)	1-168
Profilaksi süresi (n= 84)	6 ± 5 (3)	8.2 ± 7.2 (4)	3-28

* Veriler ay olarak ortalama \pm standart sapma (median) şeklinde belirtilmiştir.

Tablo 2. IgA eksikliği olan olguların başvuru nedenleri, eozinofili ve total IgE yüksekliği

	Dört yaş altı (n= 121) (%)	Dört yaş üstü (n= 174) (%)	Total (%)
Tekrarlayan bronşit	57 (47.1)	60 (34.5)	117 (39.7)
Tonsillofarenjit	40 (33.1)	57 (32.8)	97 (32.9)
Sinüzit	2 (1.7)	15 (8.6)	17 (5.8)
Pnömoni	5 (4.1)	6 (3.4)	11 (3.7)
Otit	4 (3.3)	2 (1.1)	6 (2)
Akut gastroenterit	1 (0.8)	-	1 (0.3)
İdrar yolu infeksiyonu	-	1 (0.6)	1 (0.3)
Boyun apsisi	1 (0.8)	-	1 (0.3)
Ürtiker/atopik dermatit	12 (9.9)	24 (13.7)	36 (12)
Uzamış öksürük	1 (0.8)	7 (4)	8 (2.7)
Eozinofili (n= 212)	27 (30)	26 (21)	53 (25)
Total IgE yüksekliği (n= 293)	34 (28)	79 (45)	113 (38)

pik dermatit, %6 ürtiker ve %0.7 allerjik konjunktiviti vardı (Şekil 1). Dört yaş altında tanı alan hastalarda allerjik hastalık sıklığı %72 iken, dört yaş üstünde allerjik hastalık sıklığı %82 olarak saptandı (p< 0.01). Dört yaş altında astım daha sık görülürken, dört yaş üstünde astım ve allerjik rinit birlikteliğinin arttığı tespit edildi. Astım ve rinit birlikteliği dört yaş altında %3 iken, dört yaş üstünde %14 olarak bulundu (p< 0.05).



Şekil 1. IgA eksikliği olan tüm olgularda allerjik hastalıkların dağılımı*.

Olguların %25'inde eozinofili, %38'inde artmış IgE düzeyi mevcuttu ve aralarında ilişki belirlendi (Tablo 2). Hastaların spesifik IgE düzeylerine bakılan 83 (%36)'ünde ve/veya deri testi yapılan 150 (%26)'sinde pozitiflik ile atopi oranı %31 olarak saptandı. Dört yaş altında tanı alan hastalarda atopi oranı %32 iken, dört yaş üstünde atopi sıklığı %31 idi (p> 0.05). Dört yaş altında akar duyarlılığına rastlanmazken, besin duyarlılığının en fazla olduğu izlendi. Dört yaş üstünde ise en fazla polen duyarlılığının olduğu görüldü (Tablo 3).

Takip süresi 191 hastada 16 ± 17 ay olup, 1-84 ay arasındaydı. Kontrollerde bu 191 hastadan 33 (%17)'ünün serum IgA düzeyinin normale döndüğü izlendi. IgA düzeyinin normal sınırlara ulaşma zamanı 17 ± 14 ay olup, 3-60 ay arasındaydı. Toplam 85 hastaya ortalama 3-28 ay arasında (7 ± 6.3 ay) antibiyotik profilaksisi uygulandı.

Selektif IgA eksikliği olan 23 hastanın 17'si erkek, 6'sı kızdı. İnfeksiyonların başlangıç yaşı dört ay ile 11 yaş arasında değişiyordu. Tanı yaşları 96 ± 21 ay, takip süreleri 25 ± 24 ay arasındaydı.

Tekrarlayan bronşit ve tonsillofarenjit en fazla başvuru nedeniydi. On altı (%69) olguya ortalama dokuz ay antibiyotik profilaksisi (trimetoprim-sülfametoksazol) uygulandı. İki hastada atopi saptanırken, allerjik hastalık sıklığı %65 ve bunların %73'ü astımdı. Üç hastada bronşektazi mevcuttu. Selektif IgA eksikliği

Tablo 3. IgA eksikliği olan olgularda atopi sıklığı ve allerjen duyarlılıkları

	Dört yaş altı (n= 121)	Dört yaş üstü (n= 174)	Toplam (pozitif/uygulanan)
Spesifik IgE	17/53	13/30	30/83
Deri testi	7/21	32/129	39/150
Akarlar	-	11	11
Polen	9	21	30
Mantarlar	1	1	2
Hayvan epiteli	-	1	1
Besin	12	8	20
Venom	-	1	1

olan olguların hiçbirinin IgA düzeyinin 7 mg/dL'nin üstüne çıkmadığı saptandı.

TARTIŞMA

IgA, potansiyel olarak zararlı dış ajanlara maruz kalan mukozal yüzeylerde immün korumanın ilk hattını oluşturur^[12]. IgA eksikliğinin dünya genelinde prevalansı 1/396 ile 1/15.000 arasında değişmektedir^[13]. Tekrarlayan infeksiyonlarla başvuran seçilmiş hastalar değerlendirildiğinde IgA eksikliği sıklığı daha yüksektir (%5.3 ile %9.3)^[14,15]. Hastanemizin genel çocuk polikliniğine başvuran yıllık hasta sayısı göz önüne alındığında IgA eksikliği 1/500 oranında, tekrarlayan infeksiyonlarla başvuran hastalar göz önüne alındığında ise %22 oranında görülmektedir^[16]. Burada serumda IgA eksikliği tanısı konulan 295 hastanın klinik bulguları ve allerjik hastalıkları ortaya konulmuş, ayrıca dört yaş altındaki ve üstündeki olguların farklı özellikleri tartışılmıştır.

IgA eksikliği hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir, fakat uzun süre takip edildiklerinde sinüzit ve bronkopnömoni gibi solunum sistemi hastalıklarının daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın en sık tekrarlayan bronşit (%40) ve tonsillofarenjit (%33) nedeniyle başvurdukları tespit edilmiştir. Bu durum tekrarlayan üst solunum yolu infeksiyonları ve bronşit nedeniyle başvuran hastalarda da IgA eksikliğinin taranmasının önemli olduğunu göstermektedir.

Semptomatik IgA eksikliği olan olgularda en belirgin semptom infeksiyon olmasına rağmen

allerjik ve otoimmün hastalıklarla yakın ilişkisi vardır^[2]. Bazen allerjik olaylar IgA eksikliğinin ilk bulgusu olabilmektedir. Atopik dermatit veya ürtiker kliniğiyle başvurmuş 36 hastamızda IgA eksikliği belirlenmiştir. Cunnigham-Rundles, IgA eksikliği olan hastaların %25'inin, allerjik değerlendirme sırasında ortaya çıkarıldığını belirtmiştir^[2]. Bu durum bizim olgularımızdaki klinik tablo ile de benzerdir.

Hastalarımızda %78 oranında allerjik hastalık, %60 oranında astım saptanırken, atopi oranı %31 olarak bulunmuştur. Kütükçüler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da atopi oranı %24 bulunmuştur^[17]. Bu bulgular IgA eksikliği olan olgularda, geçici hışıltı ve nonatopik astım kavramının daha ön planda olduğunu düşündürmüştür. Mukozal yüzeyde sekretuar IgA'nın bloke edici rolü, solunum yolu ve gastrointestinal lümendeki mukozal koruyuculuğu allerjik duyarlılık artışında ileri sürülen mekanizmalardır^[2,18,19]. Yalnızca tekrarlayan infeksiyonlarda değil, allerjik hastalıklarla başvuran hastalarda serum IgA düzeyinin değerlendirilmesi gereklidir.

Yapılan çalışmalarda IgA eksikliği ve yaygın değişken immünyetmezliğin aynı ailenin üyelerinde ortaya çıktığı ve bazı olguların yaygın değişken immünyetmezliğe dönüştüğü gözlenmiştir. Son olarak iki çalışmada TNFRSF13B'deki (transmembran activator ve CALM interaktörü kodlayan reseptör) sekans varyantlarının IgA ve yaygın değişken immünyetmezlik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^[20,21]. Bu bulgular, IgA eksikliği olan çocukların yaygın değişken immün-

yetmezlik açısından takip edilmesinin, gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, IgA eksikliği olan hastalarda tekrarlayan bronşitle başvuru oranı ve allerjik hastalık sıklığının yüksek olduğu gözlenmiştir. Serum IgA ölçümünün allerjik hastalık tanısı konulan olgularda da yapılması ve özellikle dört yaş altı IgA eksikliği saptanan olguların daha uzun dönem takip edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cunhingham-Rundles C. Selective IgA deficiencies. In: Richard Stiehm E, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5th ed. Philadelphia, 2004:429-46.
2. Cunhingham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
3. Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 2011;170:693-702.
4. Gleeson M, Cripps AV, Clancy RL, Hensley MJ, Henry RJ, Wlodarczyk JH. The significance of transient mucosal IgA deficiency on the development of asthma and atopy in children. *Adv Exp Med Biol* 1995;371B:861-4.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention: Global Initiative for Asthma (GINA): 2008 update (Internet). Available from: <http://www.ginaasthma.org>.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization GA(2)LEN and Allergen). *Allergy* 2008;63 (Suppl 86):8-160.
8. Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: Which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000;43 (5 pt 1):785-92.
9. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007:474.
10. Dati F, Ringel KP. Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults. *Clin Chem* 1982;28:1556.
11. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Küçükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr* 2006; 48:19-24.
12. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol* 1997;65:245-76.
13. Hammarström LSC. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs HDSC, Puck JM (eds). *Primary Immunodeficiencies: A Molecular and Genetic Approach*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007:313-25.
14. Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investigol Allergol Clin Immunol* 2005;15:69-74.
15. Stead A, Douglas JG, Broadfoot CJ, Kaminski ER, Herriot R. Humoral immunity and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol* 2002;130:325-30.
16. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Asthma Allergy Immunol* 2008;6:127-34.
17. Kutukçuler N, Karaca NE, Demircioğlu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:167-73.
18. Stiehm RE. The four most common pediatric immunodeficiencies. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:15-26.
19. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol* 2006;208:270-82.
20. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005;37:820-8.
21. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005;37:829-34.