

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**1997-2017 YILLARI ARASINDA AÜTF ÇOCUK İMMÜNOLOJİ-  
ALLERJİ BİLİM DALI'NDA AĞIR KOMBİNE İMMÜN  
YETMEZLİK TANISI ALAN OLGULARIN KLİNİK VE  
İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özlem BAYRAM**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA  
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**1997-2017 YILLARI ARASINDA AÜTF ÇOCUK İMMÜNOLOJİ-  
ALLERJİ BİLİM DALI'NDA AĞIR KOMBİNE İMMÜN  
YETMEZLİK TANISI ALAN OLGULARIN KLİNİK VE  
İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özlem BAYRAM**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Figen DOĞU**

**ANKARA  
2018**

# KABUL VE ONAY

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Özlem Bayram	Sınav tarihi: 26/01/ 2018
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Figen Doğu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: 1997-2017 yılları arasında AÜTF Çocuk İmmünoji- Alerji Bilim Dalında ağız kanama immün yetmezlik tanısı alan ve yapılan klinikte immünoji yetmezliğini değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

### Jüri Başkanı


Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Semra Atalay  
Anabilim Dalı Başkanı



### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Figen Doğu

Pediyatrik İmmünoloji- Alerji Hastalıkları  
Bilim Dalı



### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı  
Doç. Dr. Caner Aytekin

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi



## ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda asistanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan başta Prof. Dr. Semra Atalay olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma içtenlikle teşekkür ediyorum.

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde katkılarıyla yönlendiren, deneyimlerinden, bilgisinden ve titiz çalışmasından çok şey öğrendiğim tez danışmanım sayın Prof. Dr. Figen Doğu'ya, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, bilgisi ve davranışları ile bizlere her zaman örnek olan sayın Prof. Dr. Aydan İkinciogulları'na, tez süresince yardımını esirgemeyen Uz. Dr. Zehra Şule Haskoloğlu ve Dr. Ayşe Sevgi Bal'a, tezimin istatistiksel değerlendirmeleri konusunda yardım aldığım istatistik danışmanı Nazmiye Kurşun'a, tüm yardımları ve destekleri için Ankara Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Laboratuvarı ekibine saygılarımı sunar ve en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Yoğun asistanlık eğitimim boyunca büyük bir özveri ve çabayla birlikte çalıştığımız başta Neslihan Doğulu, Pınar Haznedar ve Elif Benderlioğlu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, bize her zaman destek olan uzmanlara, hemşire ve personelimize çok teşekkür ederim. İyi ki varsınız. Ayrıca hayatımın her döneminde karşılıksız yanımda olan, öncelikle iyi bir insan ve dürüst, çalışkan, iyi bir hekim olabilmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve ablama, bu mesleğe ilk adımımı atmamı sağlayan dedem İhsan Eminoğlu'na, her zaman anlayışla yanımda olan canım eşim Emrah Cem Bayram'a ne kadar teşekkür etsem az...

Dr. Özlem BAYRAM

Ocak 2018, Ankara

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Doğal ve Edinsel Bağışıklık.....	10
2.2. T, B ve NK Hücre Sistemleri .....	11
2.2.1. T Hücre Gelişimi ve Farklılaşması .....	12
2.2.2. B Hücre Gelişimi ve Farklılaşması .....	14
2.2.3. İmmünglobulinler .....	16
2.2.4. Doğal Öldürücü (NK) Hücre Gelişimi .....	17
2.3. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik .....	18
2.3.1. Tanım ve Sıklık.....	18
2.3.2. Patogenez .....	19
2.3.3. Klinik Özellikler .....	24
2.3.4. Tanı ve Tedavi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	34
3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	34
3.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri.....	34
3.3. Çalışmanın Yöntemi.....	34
3.4. Araştırma Bütçesi.....	35
3.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Çalışma Grubunun Tanıları.....	36
4.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri .....	36
4.3. AKİY Hastalarının Klinik ve Laboratuar Özellikleri .....	37

4.4. HKHN'nin Klinik ve Laboratuar Özellikleri .....	38
4.5. HKHN Sonrasında Nakil ile İlişkili Klinik Durumlar .....	43
4.6. HKHN Sonrası İzlem ve Sağkalım .....	45
4.7. MUD Nakil Yapılan ve Posttransplant Siklofosfamid Tedavisi Verilen Hastaların Değerlendirilmesi .....	52
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	63
ÖZET .....	67
SUMMARY.....	69
KAYNAKLAR .....	71
EKLER .....	79
EK 1. HASTA İZLEM FORMU.....	79

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>AKİY</b>	: Ağır kombine immün yetmezlik
<b>ATG</b>	: Antitimosit globulin
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette-Guérin
<b>BHR</b>	: B hücre reseptörü
<b>BU</b>	: Busulfan
<b>CD</b>	: Cluster of diferantiation
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CsA</b>	: Siklosporin A
<b>Cylo</b>	: Siklofosfamid
<b>DAMP</b>	: Damage associated molecular patterns
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüsü
<b>ESID</b>	: European Society of Immunodeficiencies
<b>FLU</b>	: Fludarabin
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
<b>GVHH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>HKHN</b>	: Hematopoetik kök hücre nakli
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen
<b>HPV</b>	: Human papilloma virüs
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmüoglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immüoglobulin
<b>KİY</b>	: Kombine immün yetmezlik
<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>MMF</b>	: Mikofenolat mofetil
<b>MUD</b>	: Tam uygun akraba dışı donör
<b>MV</b>	: Mekanik ventilasyon
<b>NHEJ</b>	: Non-Homologous End-Joing

<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücreler
<b>OR</b>	: Otozomal resesif
<b>PAMP</b>	: Pathogen associated molecular patterns
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PHA</b>	: Fitohemaglutinin
<b>PIDTC</b>	: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium
<b>PİY</b>	: Primer immün yetmezlik
<b>RAG</b>	: Rekombinasyonu aktive eden gen
<b>THR</b>	: T hücre reseptörü
<b>TLS</b>	: Total lenfosit sayısı
<b>TREC</b>	: T cell Receptor Excision Circle
<b>VOD</b>	: Venö oklüziv hastalık
<b>YBÜ</b>	: Yoğun bakım ünitesi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
<b>Şekil 2.1.</b> Primer immün yetmezliklerin dağılımı .....	8
<b>Şekil 2.2.</b> T ve B hücre gelişimi bozukluğu ile seyreden primer immün yetmezlikler .....	9
<b>Şekil 2.3.</b> Doğal ve edinsel immünitenin temel mekanizmaları .....	11
<b>Şekil 2.4.</b> T hücre gelişimi .....	14
<b>Şekil 2.5.</b> B hücre gelişimi .....	16
<b>Şekil 2.6.</b> AKİY'de immünolojik sınıflandırma .....	19
<b>Şekil 2.7.</b> AKİY'de doğal seyir .....	29
<b>Şekil 4.1.</b> AKİY hastalarının immünfenotipik dağılımları .....	36
<b>Şekil 4.2.</b> AKİY hastalarının donör tipine göre sağkalım oranları .....	48
<b>Şekil 4.3.</b> Yıllara göre nakil yapılan hasta sayısı .....	48
<b>Şekil 4.4.</b> Yıllara göre nakil yapılan hastaların sağkalım oranları .....	49
<b>Şekil 4.5.</b> AKİY hastalarında donör tipine göre sağkalım analizi (n=57) .....	50
<b>Şekil 4.6.</b> AKİY hastalarında immünfenotipe göre sağkalım analizi (n=57) .....	51
<b>Şekil 4.7.</b> AKİY hastalarında immünfenotipe ve donör tipine göre sağkalım analizi (n=57) .....	51

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
<b>Tablo 2.1.</b> T-B+ AKİY'e neden olan genetik bozukluklar ve patogenezi.....	20
<b>Tablo 2.2.</b> T-B- AKİY'e neden olan genetik bozukluklar ve patogenezi.....	21
<b>Tablo 2.3.</b> Primer immün yetmezliklerde başlıca enfeksiyon etkenleri .....	25
<b>Tablo 4.1.</b> AKİY hastalarının demografik özellikleri .....	37
<b>Tablo 4.2.</b> AKİY hastalarının semptomlara göre dağılımı .....	38
<b>Tablo 4.3.</b> AKİY hastalarında donör özellikleri.....	39
<b>Tablo 4.4.</b> AKİY'de donör tipine göre HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri .....	40
<b>Tablo 4.5.</b> HKHN yapılan hastalarda nakil öncesi enfeksiyon ve organ hasarı .....	41
<b>Tablo 4.6.</b> AKİY'de donör tipine göre HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri .....	43
<b>Tablo 4.7.</b> Hastalarda görülen enfeksiyon etkenleri.....	44
<b>Tablo 4.8.</b> HKHN sürecinde hastalarda gelişen komplikasyonlar .....	45
<b>Tablo 4.9.</b> Hastalık ve HKHN ilişkili faktörlerin sağkalıma etkisi .....	47
<b>Tablo 4.10.</b> HKHN Sonrası İzlem ve Sağkalım.....	50

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) farklı genetik nedenlere bağlı ortaya çıkabilen, lenfositlerin gelişim ve/veya fonksiyonlarında bozuklukla karakterize bir primer immün yetmezlik hastalığıdır (1-5). Otozomal resesif ya da X'e bağlı geçiş gösterebilir (2,3). Hastalığın gerçek insidansı bilinmemekle birlikte ABD'de ülke genelinde yenidoğan tarama programına alınmasıyla sıklığının 1/58.000 olduğu anlaşılmıştır (7). Kapalı toplum özelliklerine sahip akraba evliliğinin yaygın görüldüğü Navajo toplumunda ise AKİY görülme sıklığı 1/1580 olarak bildirilmiştir (8).

AKİY'li olgular doğumda normal olmakla birlikte yaşamın ilk aylarından itibaren görülen enfeksiyonlar temel bulgudur. Viral, bakteriyel, fungal ve protozoal olmak üzere her türlü mikroorganizma enfeksiyon oluşturabilir. Fırsatçı mikroorganizmalarla yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar gelişebilir. Bunlardan candida albicans, pneumocystis jiroveci, aspergillus türleri, varicella zoster, parainfluenza tip 3, respiratuar sinsityal virüs, adenovirüs, sitomegalovirüs enfeksiyonları ölüme neden olabilir. Oral kandidiyazis, direngen ishal, yineleyen akciğer enfeksiyonları en sık görülen ve tanı konulmasını sağlayan enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların direngen ve yineleyici olması gelişme geriliği ve malnütrisyonu yol açar. Canlı aşılar yaygın ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar oluşturabilir (2,4,6).

AKİY'e neden olan 20'den fazla genetik defekt tanımlanmıştır. Bilinen bütün genetik defektler T hücre gelişimini bozarak kombine immün yetmezliğe neden olur. Son yıllarda moleküler immünolojideki gelişmeler ile hemen her yıl AKİY ile ilişkili yeni bir gen defekti tanımlanmaktadır (1). Batı ülkelerinde en sık görülen form, olguların yaklaşık %50'sini oluşturan X'e bağlı geçişli AKİY'dir (2).

Tanı için klinik özellikler ile şüphelenilen hastalarda tam kan sayımı, periferik yayma, total lenfosit sayısı (TLS), serum immünoglobulin (Ig) düzeyleri, periferik kan lenfosit alt gruplarının belirlenmesi, antijen ve

mitojenlerle in vitro lenfoproliferatif yanıtın değerlendirilmesi gerekmektedir (2).

Laboratuvar incelemesinde, lenfopeni ilk dikkati çeken, uyarıcı olması gereken bulgudur ve erken tanıyı kolaylaştırır. İlk iki yaşta  $TLS < 3000/mm^3$  lenfopeni olarak kabul edilmelidir (2). Hastalarda serum Ig düzeyleri düşüktür. Anneden geçen IgG nedeniyle doğumdan sonra ilk 4-6 ay serumda IgG düzeyleri normal olabilir. IgM ve IgA düzeyleri sıklıkla çok düşük izlenir. Aşılama sonrası antijen spesifik antikor yanıtı gelişmez. AKİY hastalarında antijen ve mitojen ile in vitro lenfoproliferatif yanıt bozuktur (2,3,6).

Periferik kan lenfosit alt grupları ölçümü ile hastalık immünfenotipik olarak sınıflandırılır (3).

AKİY pediatrik bir acildir. Yüksek şüphe indeksi ve farkındalık ile erken dönemde, hastaların ciddi enfeksiyonlar ve organ hasarı gelişmeden tanınması ve pediatrik immünoloji merkezlerine yönlendirilmesi prognoza önemli ölçüde katkı sağlar. AKİY için tek küratif tedavi kök hücre naklidir. HLA (Human Leukocyte Antigen) doku grubu tam uygun donörlerden yapılan nakillerde %80-90, haploidentik donörlerden yapılan nakillerde %50-78 sağkalım bildirilmektedir (9,10). Kök hücre nakli yapılamayan olgular ilk 2 yaşta kaybedilir (2,6).

1968-2005 yılları arasında Avrupa'da 37 merkezde kök hücre nakli uygulanan 699 AKİY olgusunun sonuçlarının değerlendirildiği en geniş seride transplant başarısını etkileyen faktörler; hastanın nakil sırasındaki yaşı, transplanttadan önce solunum yolu enfeksiyonlarının ve/veya organ hasarı ve malnütrisyonu neden olacak ağır enfeksiyonların varlığı, AKİY tipi ve donör tipi olarak sıralanmıştır (11).

Ağır kombine immün yetmezlikte hastalığa özgün fizik muayene bulguları yoktur. Hastalar genellikle enfeksiyonlara ait bulgularla doktora başvururlar. Enfeksiyonların süt çocukluğu yaş grubunda zaten sık görülmesi tanıyı güçleştirmektedir. Eğer ailede daha önce tanı almış benzer bir vaka yoksa ya da öyküde buna dikkat edilmezse olguların tanı alınması gecikmektedir (6).

Olguların geç tanı alması durumunda rutin aşı şemalarında yer alan canlı aşuların özellikle BCG'nin bu olgulara yapılması morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (2).

Olguların hayatı tehdit eden enfeksiyonlardan sonra tanı alması, organ hasarına, artan yoğun bakım ihtiyacına, daha uzun hastanede tedavi ihtiyacına, daha yüksek tedavi maliyeti ve mortaliteye neden olmaktadır (12).

AKİY'li bebeklerin doğumda asemptomatik olması, hastalığın tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanması, tanı için gerekli testlerin olması, küratif tedavinin var olması ve erken tanının tedavi şansını artırması nedenleriyle AKİY yenidoğan tarama programına uygun bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008'de Wisconsin, 2009'da Massachusetts'de AKİY için tarama programları başlatılmış, 2010 yılından itibaren bütün eyaletlerde Ulusal Tarama Paneline eklenmesi önerilmiştir (13).

Ülkemizde AKİY sıklığı bilinmemektedir. Avrupa ve Amerika'dan farklı olarak ülkemizde otozomal resesif geçen AKİY tipleri yüksek akraba evliliği nedeniyle en yaygın görülen formdur (14,15).

Konya'da bir yılda doğan canlı bebek sayısının aynı yıl bölgedeki tek primer immün yetmezlik tanı merkezi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji kliniğinde tanı alan AKİY vaka sayısına oranlaması ile elde edilen rakam 1/10.000'dir (14). Bu ön çalışma ülkemizde bu hastalığın Avrupa ve Amerika'dan çok daha sık olduğunu göstermektedir. Ülkemizde yılda 1400000 bebek doğduğu düşünülürse, her yıl 140 yeni AKİY olgusu ile karşılaşılması beklenmelidir. Tanı alan olgu sayısı bu rakamın çok altındadır.

Bu çalışmada, 1997-2017 yılları arasında AÜTF Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'na başvuran, AKİY tanısı alan ve diğer merkezlerde tanı alıp tedavi için tarafımıza yönlendirilen vakaların retrospektif olarak değerlendirilerek; tanıya götüren, uyarıcı olması gereken ip uçlarını ve prognoza etkisi olan faktörleri ortaya koymak, hastaların klinik durumları ve donör tipinin nakil başarısı üzerine etkilerini saptamak, nakil sırasında gelişen komplikasyonların ilişkili olduğu durumları belirlemek, uzun süreli izlemlerini

değerlendirmek ve AKİY hastalarında nakil başarısına yönelik yeni öneriler sunmak amaçlanmaktadır. 20 yıllık bir deneyimden elde edilecek sonuçların bu hastaların tedavilerinde önemli katkılar sağlayacağına inanıyoruz.



## 2. GENEL BİLGİLER

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin farklı yapıtaşlarının işlev ve/veya olgunlaşmasında defektler sonucu ortaya çıkan, klinik olarak heterojen bir grup genetik hastalıktır (1-5). Lenfositlerin yokluğuna bağlı fatal konjenital immün yetmezlik ilk olarak 1950 yılında Glanzmann ve Riniker tarafından, ağır candida enfeksiyonu olan 2 süt çocuğunda tanımlanmıştır (25). Bruton'un 1952'de tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan bir erkek çocukta agamaglobulinemi tanımlamasından sonra Hitzig ve Willi tarafından familial alenfositoz ve agamaglobulinemi ile giden fatal bir konjenital immün yetmezlik bildirilmiş ve bu hastalık Swiss tip agamaglobulinemi olarak adlandırılmıştır (16). 1972 yılında ise Amerika Birleşik Devletleri'nde ağır kombine immün yetmezlik düşünülen bir çocukta adenoazin deaminaz (ADA) enzim eksikliği saptanmıştır (27). Son yıllarda moleküler immünolojideki gelişmeler ile PİY'lerin tanısında oldukça ilerleme sağlanmıştır. Günümüzde çeşitli genetik defektlerin neden olabildiği 360'ın üzerinde farklı primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal İmmünoloji Derneklerinin Uzmanlarından oluşan komite (IUIS) 1973 yılından beri her iki yılda bir toplanarak hem bu hastalıkların genetik nedenlerini ortaya koymak, hem de bu hastaları izleyen klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla bir sınıflama yayınlamaktadır. 2017 yılında yeniden gözden geçirilen sınıflamaya göre immün yetmezlik hastalıkları 9 alt gruba ayrılmaktadır (1).

1. Kombine immün yetmezlikler
2. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler
3. Antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon bozuklukları
5. Fagosit işlev bozukluğu
6. Doğal immün sistem defektleri
7. Otoinflamatuvar hastalıklar

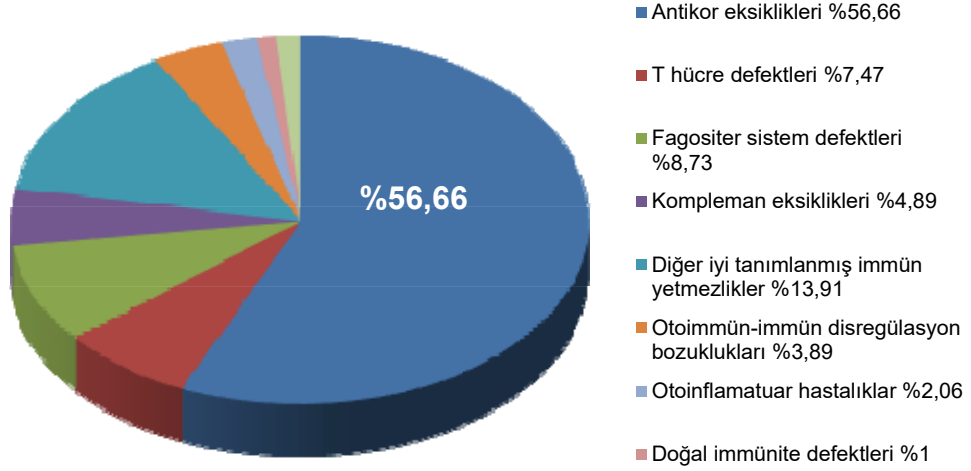
8. Kompleman eksiklikleri
9. PİY fenokopileri

PİY'lerin fenotipik çeşitliliği genetik heterojeniteden kaynaklanmaktadır (3,4). Epidemiyolojik çalışmalar, bölgelere ve ırklara göre immün yetmezlik prevalansında ve kalıtımında farklılıklar olduğunu göstermiştir (14,17). Antikor eksiklikleri dünyanın her yerinde en sık görülen primer immün yetmezlik hastalığı grubunu oluşturmaktadır (18,19). Selektif IgA eksikliği en sık görülen primer immün yetmezlik olup, prevalansı ırklara göre 1/143-1/18.500 arasında değişmektedir (20). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise selektif IgA eksikliği sıklığı 1/188 olarak bildirilmiştir (21). IgA eksikliği hariç tutulduğunda, diğer PİY'lerin görülme sıklığı 1/1200-1/10.000 arasındadır (5,22). Ancak akraba evliliği oranı yüksek olan ve genetik olarak dışarıya kapalı toplumlarda PİY görülme sıklığı artar (5). Ülkemizde sınırlı sayıda çalışma nedeni ile PİY insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, akraba evliliğinin yaygın olması nedeni ile belirtilen rakamlardan daha yüksek olduğu öngörülmektedir (14). Türkiye'den iki pediatrik immünoloji merkezinden (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi) Avrupa İmmün yetmezlik kayıt sistemine (ESID Database), 2004-2010 yıllarında 1435 hasta kayıt edilmiştir. Bu 2 merkezin verilerine göre Türkiye'de en sık antikor eksiklikleri (%73,9) görülmekte bunu diğerleri; otoinflamatuar hastalıklar (%13,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler (%5,5), fagosit işlev bozuklukları (%3,5), kombine immün yetersizlikler (%2), doğal immün yetersizlikler (%1), immün sistemin regülasyon bozuklukları (%0,7) izlemektedir. Akraba evliliği oranı %14,3'dür. Kayıtlara dayanarak PİY sıklığı 30,5/100.000 olarak bulunmuştur (17). Yorulmaz ve arkadaşlarının (14) Konya'da 2001-2006 yıllar arasında PİY tanılı 1054 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmasında ise ağır kombine immün yetmezlik görülme sıklığı 1/10.000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, hastaların %92,8'inin antikor eksiklikleri, %2,4'ünün ise AKİY olduğu belirtilmiştir. Hacettepe Üniversitesi'nden Sanal ve arkadaşları tarafından yapılan, 10 yıllık PİY hastalarının (n=1116) değerlendirildiği çalışmada, hastaların %42'sinin antikor eksiklikleri, %14'ünün T hücre defektleri, %15'inin diğer iyi

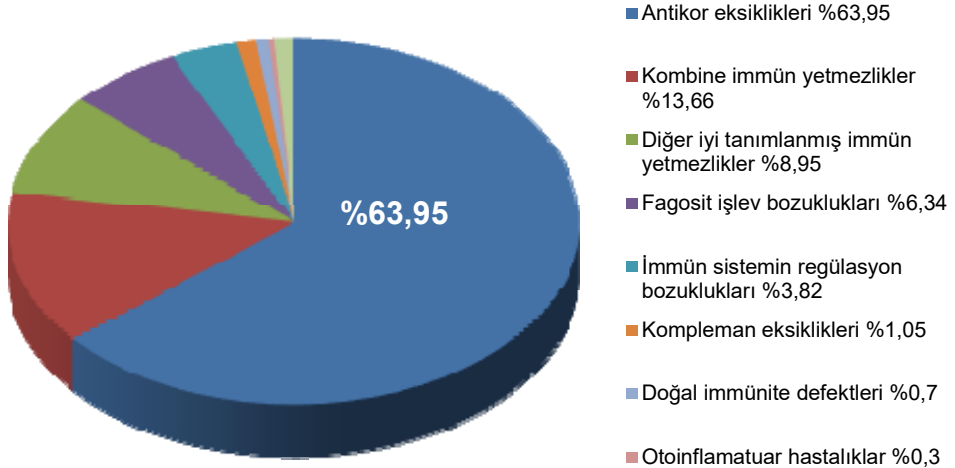


tanımlanmış immün yetmezlikler, %10'unun fagositer sistem bozuklukları, %7'sinin otoimmün-immün disregülasyon sendromları, %3'ünün otoinflamatuvar sendromlar, %2'sinin kompleman sistem defektleri, %2'sinin doğal immün sistem defektleri, %5'inin sınıflandırılmayan immün yetmezlikler olduğu bildirilmiştir (23). 2014 yılı itibariyle Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID: European Society for Immunodeficiencies) veritabanında bildirilen primer immün yetmezliklerin %56,66'sını antikor eksiklikleri, %7,47'sini T hücre defektleri, %8,73'ünü fagositer sistem defektleri ve %4,89'unu kompleman sistemi bozuklukları, %13,91'ini diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, %3,89'unu otoimmün-immün disregülasyon bozuklukları, %2,06'sını otoinflamatuvar hastalıklar, %1'ini doğal immünite defektleri oluşturmaktadır (**Şekil 2.1**) (19). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'na 2002-2015 yılları arasında başvuran ve primer immün yetmezlik tanısı alan toplam 1229 hastanın tanılara göre dağılımı değerlendirildiğinde, ESID verileri ile benzer olarak en büyük grubu %63,95 ile antikor eksiklikleri oluşturmakta bunu diğerleri; kombine immün yetmezlikler (%13,66), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (%8,95), fagosit işlev bozuklukları (%6,34), immün sistemin regülasyon bozuklukları (%3,82), kompleman eksiklikleri (%1,05), doğal immünite defektleri (%0,7), otoinflamatuvar hastalıklar (%0,3) izlemektedir (**Şekil 2.1**). Yapılan bu çalışmalarda sadece tanı konulabilen PİY hastalarının değerlendirildiği göz önüne alınırsa, belirtilen sayısal değerlerin buz dağınının görünen kısmı olduğu öngörülebilir.

### 2014 - ESID



### 2015 - AÜTF

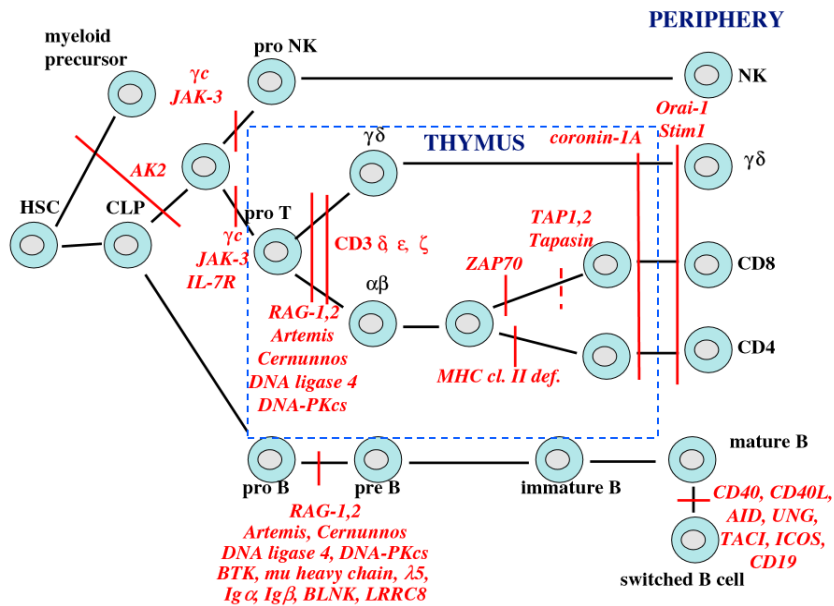


**Şekil 2.1.** Primer immün yetmezliklerin dağılımı

(A) ESID'e kayıtlı hastalar (B) Ankara Üniversitesi, 14 yıl süresince değerlendirilen hastalar (n=1229)

Primer immün yetmezlikler klinik olarak oldukça değişkenlik gösteren, enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. Bu hastalıkların bazılarında semptomlar doğumdan hemen sonra ortaya çıkar ve immünolojik eksiklik giderilmediği takdirde ölümcül seyrederek. Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu gelişen komplikasyonlar ve organ hasarı, gelişimi ve yaşam kalitesini etkiler. Bu nedenle erken tanı önemlidir. Primer immün yetmezliği olan hastaların enfeksiyon hastalıkları dışında klinik bulgularla gelebileceği, otoimmün hastalıklar, malignite ve lenfoproliferatif hastalıkların bazen tek bulgu olabileceği ve bu hastalara her yaşta rastlanılabileceği de unutulmamalıdır. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (2,3).

Kombine immün yetmezlik (KİY), T lenfosit gelişimi ve/veya fonksiyonunu ilgilendiren genlerde değişik aşamalarda bozukluk sonucu ortaya çıkan, genetik bozukluğun yerine göre B ve NK hücre sayı ve fonksiyonlarının da etkilendiği bir grup hastalıktır (**Şekil 2.2**) (2-5). KİY'lerde periferik kanda T hücreler sayı ve/veya fonksiyon olarak düşük düzeyde bulunur. KİY'lerin en ağır formu olan AKİY ise periferik kanda T hücre yokluğu ile karakterizedir (5). AKİY patogenezi ve klinik bulgularını daha iyi anlayabilmek için öncelikle T, B, ve NK hücre gelişim ve fonksiyonları gözden geçirilecektir.



**Şekil 2.2.** T ve B hücre gelişimi bozukluğu ile seyreden primer immün yetmezlikler (5)

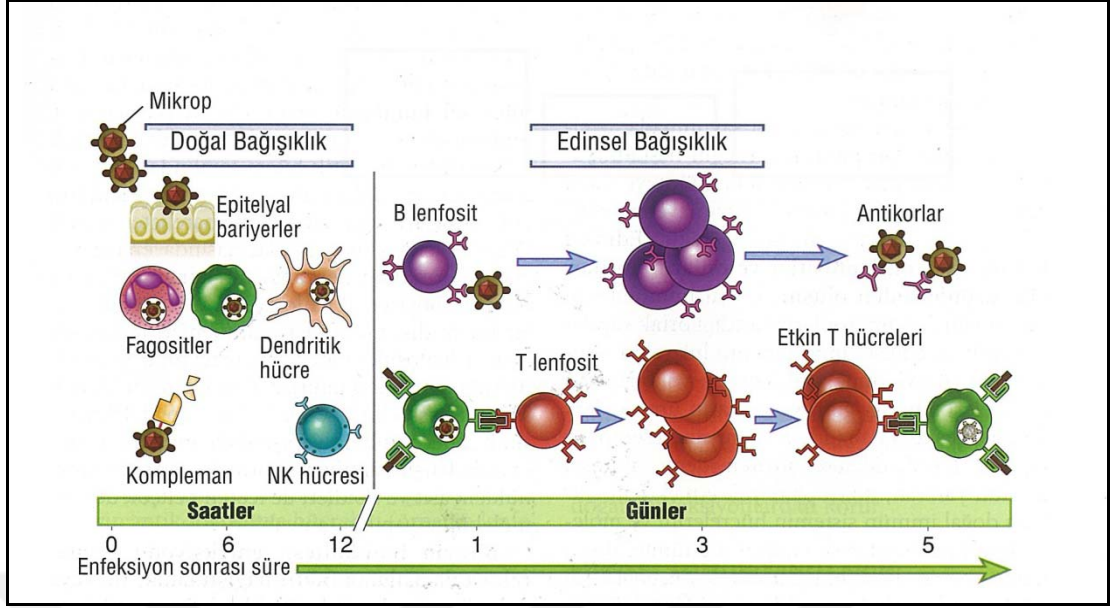
## 2.1. Doğal ve Edinsel Bağışıklık

Enfeksiyon etkenlerine karşı korunma deri, mukozal membranlar, mukus örtüsü, silyali epitelyal hücrelerin dahil olduğu anatomik, fizyolojik bariyerler ve çeşitli immün sistem bileşenlerinin birlikteliğinde sağlanmaktadır. İmmün sistem iki temel immün cevap mekanizmasından oluşur (**Şekil 2.3**) (2,3,16).

Doğal bağışıklık, enfeksiyonlara karşı konağın savunmasındaki ilk kritik basamağı oluşturur. Doğal bağışıklığın yapıtaşları epitel doku, antimikrobiyal ürünler gibi fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositer hücreler, kompleman komponentleri ve sitokinlerdir. Doğal bağışıklık mekanizmaları mikroorganizmaların sahip olduğu PAMP (pathogen associated molecular patterns) ya da hasarlanmış hücrelerden açığa çıkan DAMP (damage associated molecular patterns) adı verilen moleküller aracılığıyla tetiklenmektedir. Fagositler, dendritik hücreler ve lenfositler, epitel ve endotelyal hücreler, bu molekülleri hücre yüzeyinde ya da endozomlarda ve sitoplazmada bulunan reseptörler aracılığı ile tanırlar. Bu reseptörler çeşitli mikroorganizma sınıflarında ortak olarak paylaşılan yapıları tanıma özelliğine sahiptir. Doğal bağışıklık aynı etkenle her karşılaşmada benzer biçimde yanıt oluşturmaktadır (2,3,16).

Edinsel (adaptif) bağışıklık ise T lenfosit, B lenfosit ve NK hücreler ile yüksek özgüllükte bir cevap oluşturmaktadır. Edinsel bağışıklığın en önemli özelliği hafıza oluşturabilmesidir. Bu sayede mikroorganizma ile daha önceki karşılaşmasını hatırlar ve daha hızlı ve güçlü biçimde yanıt verir. T lenfositler yüzeylerinde bulunan özgül reseptörler aracılığıyla, antijen sunan hücreler tarafından MHC (Major histocompatibility complex) molekülleri ile birlikte sunulan protein, polisakkarit, lipid veya nükleik asit yapıda çok çeşitli antijeni tanıma özelliğine sahip hücrelerdir. B hücreler antijen ile uyarıldıklarında antikor olarak adlandırılan proteinleri salgılayan plazma hücrelerine farklılaşırlar (2,3,16).

İmmün sistem aynı zamanda malignitelere ve otoimmüniteye karşı da koruma sağlamaktadır (2,3,16).



**Şekil 2.3.** Doğal ve edinsel immüitenin temel mekanizmaları (3)

## 2.2. T, B ve NK Hücre Sistemleri

İnsanda lenfoid hücreler doğumdan önce karaciğer ve kemik iliğinde, doğumdan sonra primer lenfoid organlarda (T hücreleri timusta, B hücreleri kemik iliğinde) olgunlaşır. Timus embriyoda 3. faringeal kesecikten oluşur. Bu keseciğe fetal yaşamın yaklaşık 8. haftasında, bu dönemde karaciğerde yapılan kök hücreleri kan yoluyla gelerek yerleşir, çoğalır ve olgunlaşmaya başlar. Lenfoid kök hücreler, bu öncü hücrelerden gelişir ve T, B veya NK hücrelerine farklılaşırlar. Lenfositler morfolojik olarak birbirlerine çok benzemekle birlikte işlevleri, köken aldığı hücre dizisi ve fenotip olarak birbirlerinden farklıdır. Bu hücreler, monoklonal antikor panelleri ile saptanabilen yüzey proteinleri aracılığı ile birbirlerinden ayrılabilir. Bu proteinler "CD" (farklılaşma kümesi) "cluster of differentiation" olarak adlandırılır. CD proteinlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar floresan boya ile işaretlenmekte ve akım sitometrisi yöntemi ile lenfositlerin alt grupları ayırt edilebilmekte ve sayılabilmektedir. T ve B lenfositler, antijene özgül tanıma yetenekleri olan edinsel immüitenin anahtar araçlarıdır. NK hücreleri de hematopoetik kök hücrelerden türetilen lenfositlerdir, virüs ya da

bakterilerle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini sitotoksik etki ile öldürürler, ancak lenfositlere özgü antijen reseptörleri taşımazlar (2,3).

### 2.2.1. T Hücre Gelişimi ve Farklılaşması

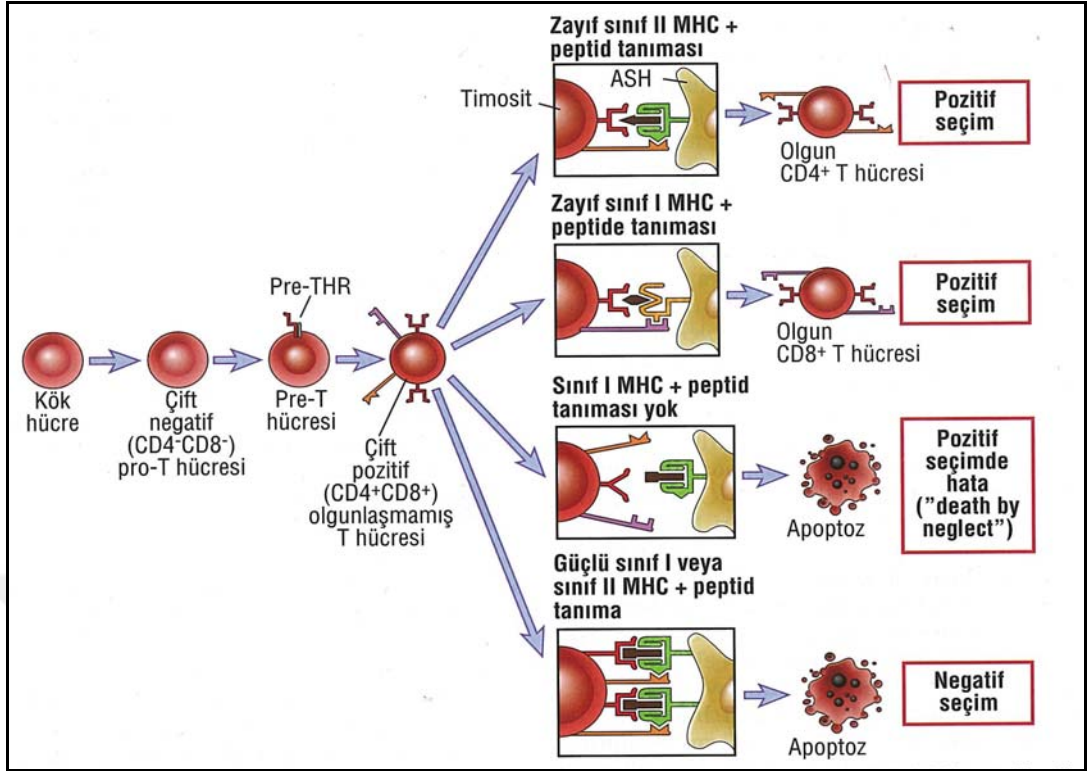
Multipotent hematopoetik kök hücreden köken alan T lenfosit öncülleri timusta farklılaşmakta ve olgunlaşmaktadır. Olgunlaşan lenfositler kan dolaşımı ile sekonder lenfoid organlara (dalak, lenf düğümleri, tonsiller, Peyer plakları ve lamina propria) yerleşirler. Erken T hücre gelişiminin iki önemli basamağı, heterodimerik T hücre reseptörünü (THR) kodlayan gen çiftini başarılı bir şekilde düzenlemesi ile pozitif ve negatif seleksiyon aşamalarından geçebilmesidir (**Şekil 2.4**) (3). En erken lenfosit öncülleri (pro-T hücreleri) timik epitel hücreleri tarafından salgılanan interlökin-7 (IL-7)'nin etkisi ile sayıca artarlar. Pro-T hücreleri, CD4 ve CD8 yüzey moleküllerini eksprese etmediklerinden çift negatif hücreler olarak adlandırılırlar. Çift negatif hücrelerin bir kısmı V (variable), D (diversity) ve J (joining) rekombinaz aracılığı ile THR  $\beta$  gen rekombinasyonu gösterir ( $\gamma\delta$  T hücreleri de THR  $\gamma$  ve  $\delta$  lokusunu kapsayan benzer bir rekombinasyon geçirirler). V(D)J rekombinaz sadece olgunlaşmamış T ve B hücrelerinde bulunur, rekombinasyonu aktive eden gen-1 (RAG-1) ve RAG-2'den oluşur. Antijen reseptörlerinin çeşitliliği, lenfositlerin farklı klonlarında V, D ve J gen segmentlerinin farklı kombinasyonlarının kullanılması ile sağlanır. RAG1 ve RAG2 proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar lenfosit gelişimini durdurur ve ağır kombine immün yetmezliğe neden olur. Başarılı rekombinasyon tamamlandıktan sonra aynı ya da diğer kromozomdaki  $\beta$  zincir düzenlenmeleri allelik dışlama denilen süreçle baskılanır. Böylece T hücresinde çift THR ekspresyonu önlenir.  $\alpha$  zincir düzenlenmesi timik gelişim sürecinde benzer şekilde ancak daha geç oluşur.  $\beta$  ve pre- $\alpha$  zincirlerinin birleşmesi ve CD3 kompleks elemanlarıyla etkileşmesi ile "pre-T" hücresi oluşturulur. Rekombinasyon başarılı olamaz ve sağlam bir THR  $\beta$  zinciri üretilmezse hücre ölür.  $\alpha$  zincir ya da THR ekspresyonunda başarısızlık olması yine apoptozla sonuçlanır. Sağlam bir  $\alpha\beta$  THR taşıyan hücreler hem CD4 hem de CD8 koreseptörlerini

eksprese ederek çift pozitif T hücreleri haline gelir. Farklı çift pozitif T hücre klonları farklı  $\alpha\beta$  THR'leri eksprese ederler (2, 3).

Timusta T hücre gelişimi sırasında, THR lokusunun yeniden düzenlenmesi DNA'nın kesilmesiyle sonuçlanır ve kesilen parçalar, yan ürün olarak dairesel epizomları oluşturur. Bu THR rekombinasyon kesik parçacıkları, timustan göç eden T hücrelerinde saptanabilirken, timus dışı gelişen T hücreleri, bu epizomları içermez. Guthrie kartlarında timustan yeni çıkan T hücrelerin (TREC) PCR yöntemi ile denetlenmesi, AKİY için yenidoğan taramasında kullanılmaktadır. AKİY'li olgularda, TREC yoktur ya da çok düşüktür (2,24).

T hücrelerinin timusta MHC moleküllerini tanınması ile işe yarar T hücrelerinin korunmasına pozitif seçim denir. MHC moleküllerini tanıyamayan T hücreleri apoptozis yolu ile ölür. THR'leri MHC sınıf I -peptid kompleksini tanıyan T hücreleri MHC sınıf I'e bağlanan CD8 ekspresyonlarını korurlar, MHC sınıf II moleküllerine özgü CD4 ekspresyonlarını ise kaybederler. Bunun tersine, eğer bir T hücresi MHC sınıf II -peptid kompleksi tanır ise CD4 ekspresyonunu sürdürüp CD8 ekspresyonunu kaybeder. Böylece tek pozitif ortaya çıkan T hücreleri ya CD8<sup>+</sup> MHC sınıf I sınırlı ya da CD4<sup>+</sup> MHC sınıf II sınırlıdır. Pozitif seçim esnasında T hücreleri aynı zamanda işlevsel olarak da ayrılırlar: CD8<sup>+</sup> T hücreleri aktivasyon ile sitotoksik T lenfosit olma yeteneğine sahiplerdir. CD4<sup>+</sup> hücreler ise yardımcı hücrelerdir (TH). Timusta reseptörleri MHC peptid kompleksini yüksek afinite ile tanıyan olgunlaşmamış çift pozitif T hücreleri apoptoza gider. Bu negatif seçim sürecidir. Böylelikle kendi proteinlerine karşı zararlı bir biçimde tepki gösterecek T lenfositler elimine edilir (2,3,16).

THR yeniden düzenlenmesi ve timik seçim süreçlerinden sonra lenfositlerin %3'ünden daha azı hayatta kalır. Olgun T lenfositlerinin %75'i yardımcı (CD4), %25'i sitotoksik (CD8) T hücreleridir. Bu hücreler postkapiller venül yoluyla dolaşıma geçerler ve periferik lenfoid organlara göç ederler (2,3).



**Şekil 2.4.** T hücre gelişimi (3)

### 2.2.2. B Hücre Gelişimi ve Farklılaşması

T hücre farklılaşmasıyla paralel olarak, 7. gestasyon haftasında fetal karaciğerde B hücre gelişimi başlar. İnsan B lenfositlerin olgunlaşması kemik iliğinde devam eder ve yüzbinlerce farklı antijeni tanıyan lenfositler oluşur (**Şekil 2.5**). Öncül hücreler, IL-7'nin etkisiyle çoğalarak pro-B hücrelerini meydana getirir. Bu hücreler ilk önce immunoglobülin (Ig) ağır zincir (heavy chain) genlerini yeniden düzenlemeye başlar. Ağır zincirde V(D)J rekombinasyonunu başarı ile yapan hücreler, Ig  $\mu$  proteinlerini sitoplazmada taşıyan pre-B hücreleri haline gelir.  $\mu$  proteinlerinin bazıları, vekil (surrogate) hafif zincir adı verilen iki değişmez (invariant) zincirle birleşerek hücre yüzeyine taşınır. Vekil hafif zincirler, hücre yüzeyinde Ig $\alpha$  ve Ig $\beta$  sinyal proteinleri ile birleşerek pre-B hücre reseptör (pre-BHR) kompleksini oluşturur. Pre-BHR kompleksi, B hücrelerinin yaşamını sürdürmesi ve çoğalması için gereken sinyalleri sağlar. Ig ağır zincirlerinde başarısız yeniden düzenlenimler olursa, bu hücreler apoptozis ile ölürlür. Doğru

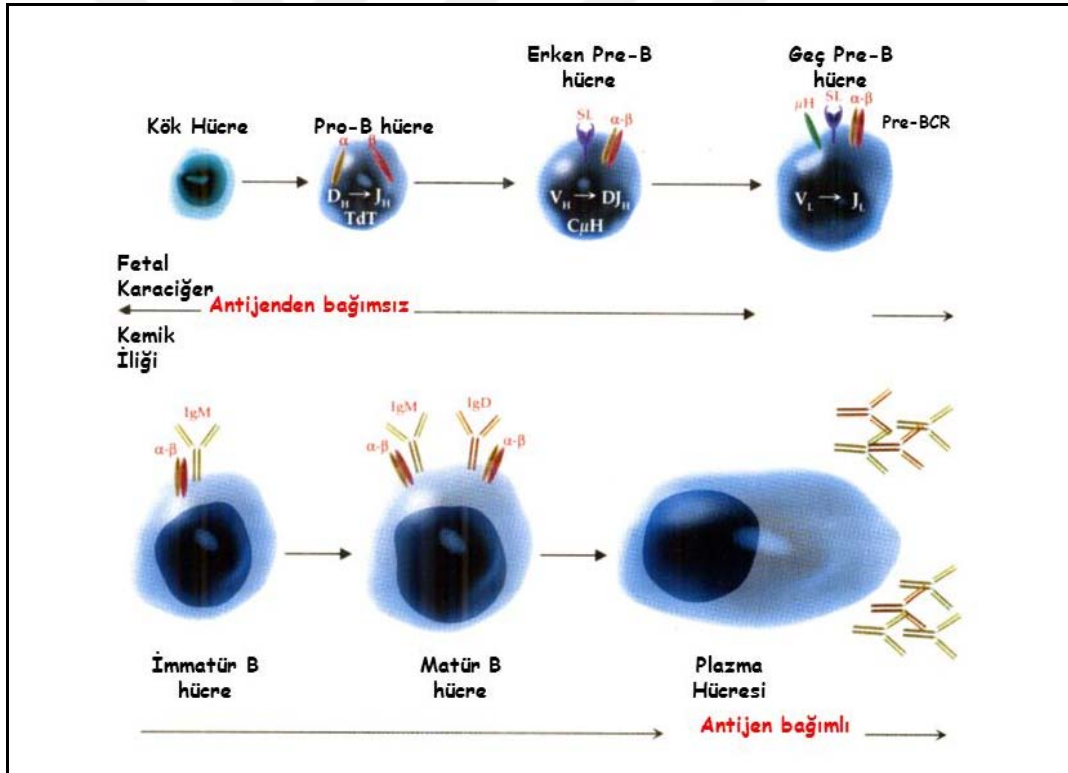


rekombinasyon oluşturan ve Ig ağır zincir üreten allel, karşı kromozomdaki alleli inhibe eder. Allelik dışlama adı verilen bu işlem ile bir tür reseptör ve Ig ağır zincir üreten B hücre klonu oluşur. Pre-B hücrelerden  $\kappa$  ve  $\lambda$  hafif zincirlerinden biri sentezlenir. Oluşan hafif zincirin, " $\mu$  zinciri" ile birleşmesiyle yüzey IgM (sIgM) oluşturulur. Bu hücreler olgunlaşmamış B hücreleridir ve yüzeyinde IgM ekspresyon ederler. IgM, Ig $\alpha$  ve Ig $\beta$  ile birleşir ve antijene spesifik B hücre reseptörü (BHR) oluşur. Ardından IgD sentezi ve hücre yüzeyinde ekspresyonu oluşur. B hücrelerinin antijene yanıt yeteneği IgM ve IgD'nin birlikte ekspresyonu ile sağlanır. IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> hücre, periferik lenfoid organlarda antijene yanıt verebilen olgun B hücreleridir (2,3).

Kemik iliğinde olgunlaşmamış B hücresi bir antijene yüksek afiniteyle bağlanırsa, bu hücrenin olgunlaşması durdurulur. B hücresi ya apoptoz ile ölür ya da VDJ rekombinaz enzimini yeniden aktive ederek ikinci bir hafif zincir V-J rekombinasyonuna girer. Böylece farklı bir hafif zincir üretilmesi sağlanır ve antijen reseptörünün özgüllüğü değişir. Bu süreç reseptör düzeltilmesi (receptor editing) olarak adlandırılır. B hücre Ig gen rekombinasyonu raslantısal olarak gerçekleşir ve reseptör ekspresyonunun sağlam olması ile pozitif seçim, kendi antijenlerini kuvvetle tanınması ile negatif seçim olur. Bütün bu seçim süreçlerinden geride kalan olgun B hücreleri bir bireyin karşılaşılabileceği hemen hemen bütün mikrobiyal antijenleri tanıma yeteneğindedir (2, 3).

IgM ve IgD moleküllerinin birlikte bulunduğu olgun B lenfosit evresinden sonraki gelişme, antijenle uyarılma evresidir. B hücresinin, antijen tarafından antijen reseptörü (sIg) aracılığıyla uyarılması, klonal çoğalma adı verilen antijene özgül hücrelerin çoğalması ve antikör salgılayan plazma hücrelerine farklılaşması ile sonuçlanır. Aktive B hücreleri IgM ve IgD dışında diğer antikörleri sentezlemeye ve salgılamaya başlar. Bu olaya ağır zincir sınıf (izotip) dönüşümü "class switch recombination" denir. Protein yapısındaki antijenlerle tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda antijene yüksek afinite ile bağlanan antikörler üretilir, bu durum afinite olgunlaşması olarak adlandırılır (2, 3).

Olgun B hücrelerinin çoğu dalak ve lenf nodu foliküllerinde buldukları için foliküler B hücre olarak adlandırılır. Foliküler B hücreler protein yapısındaki antijenlere karşı T hücre yardımı ile, sınıf dönüşümünü gerçekleştirmiş yüksek afiniteli antikolar oluştururlar ve uzun ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler. Dalak beyaz pulpasının periferik bölgesinde yerleşmiş olan marjinal zon B hücreleri, sınırlı sayıda polisakkarid antijenlere karşı çoğunlukla IgM, az miktarda IgG üretir. Bu hücreler kapsüllü bakterilere karşı ilk cevapta önemli rol oynar. Lenfoid organlarda ve periton boşluğunda bulunan ve B1 hücreleri olarak adlandırılan farklı bir B hücre grubu ise mukozal yüzeylerde karşılaştıkları sınırlı sayıda poliakkarid ve lipid antijenlere karşı IgM yanıtı oluşturur (2, 3).



**Şekil 2.5.** B hücre gelişimi

### 2.2.3. İmmüoglobulinler

İmmüoglobulinler aktive olarak plazma hücrelerine farklılaşan B hücrelerinden salgılanırlar. Başlıca görevleri; antijen ve toksinlerin

nötralizasyonu, mikroorganizmaların opsonizasyonu ve fagositozu ile kompleman aktivasyonudur. Ağır zincirlerindeki fonksiyonel ve antijenik farklılıklarına göre IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere 5 izotipe ayrılırlar. Ayrıca IgG dört alt sınıfa (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ve IgA iki alt sınıfa (IgA1, IgA2) ayrılır. IgM ve IgE antikoları 10. gebelik haftasında saptabilirken, IgG salınımı en erken 11-12. gebelik haftasında görülebilir. Virüslere ve gram pozitif bakterilere karşı anneden geçen IgG antikoları yeterli koruma sağlar. Ancak IgG2 sınıfı antikoların plasentadan geçişi daha zayıftır ve yetersizliği yenidoğanı kapsüler polisakkarid antijenlere karşı güçsüz kılar. Anneden çocuğa IgM sınıfı antikolar geçemediği için yenidoğan bebekler gram negatif mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara eğilimlidirler. Doğumda protein antijenlerine karşı özgül antikor yapma yeteneği tam olarak gelişmiştir. Buna karşın ilk 2 yaşta protein taşıyıcılarına konjuge edilmedikçe (Hib aşısında olduğu gibi) polisakkarid antijenlere karşı antikor yapılamaz (2,3). Tüm immunglobulinler 4-5 aylık süt çocuklarında en düşük düzeydedir. IgM sınıfı antikolar erişkin düzeyine ilk erişen antikor sınıfı olup bunu IgG ve IgA sınıfı antikolar izlemektedir (4).

#### **2.2.4. Doğal Öldürücü (NK) Hücre Gelişimi**

Doğal öldürücü hücreler (NK), virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini direkt sitotoksik etki ile öldüren büyük granüler lenfositlerdir. NK hücre aktivitesi fetal karaciğerde 8-11. gestasyon haftalarında vardır. NK lenfositler, kemik iliği öncüllerinden oluşturulur. Kemik iliğinden dolaşıma geçen az miktardaki NK hücreleri dalak ve lenf nodlarına göç ederler ve dolaşımdaki ve periferik lenfoid organlardaki lenfositlerin %10'unu oluştururlar. NK hücreleri, kendilerine özgü yüzey proteinleri (CD16, CD56) taşırlar, ancak immünoglobulin veya T hücre reseptörleri gibi B ve T lenfositlerine özgü antijen reseptörleri yoktur. Bu hücreler sitotoksik T hücreleri ile benzer sitotoksikite mekanizmalarına sahiptirler. Enfekte hücrelerce uyarıldıklarında, taşıdıkları sitoplazmik granüllerin içeriğini ekstraselüler ortama boşaltarak enfekte hücrenin ölümüne yol açarlar. IL-15,

NK hücrelerinin gelişiminde ve olgunlaşmalarında, tip I IFN'lar ve IL-12 bu hücrelerin öldürme işlevlerinin güçlendirilmesinde etkilidirler (2,3).

## **2.3 Ağır Kombine İmmün Yetmezlik**

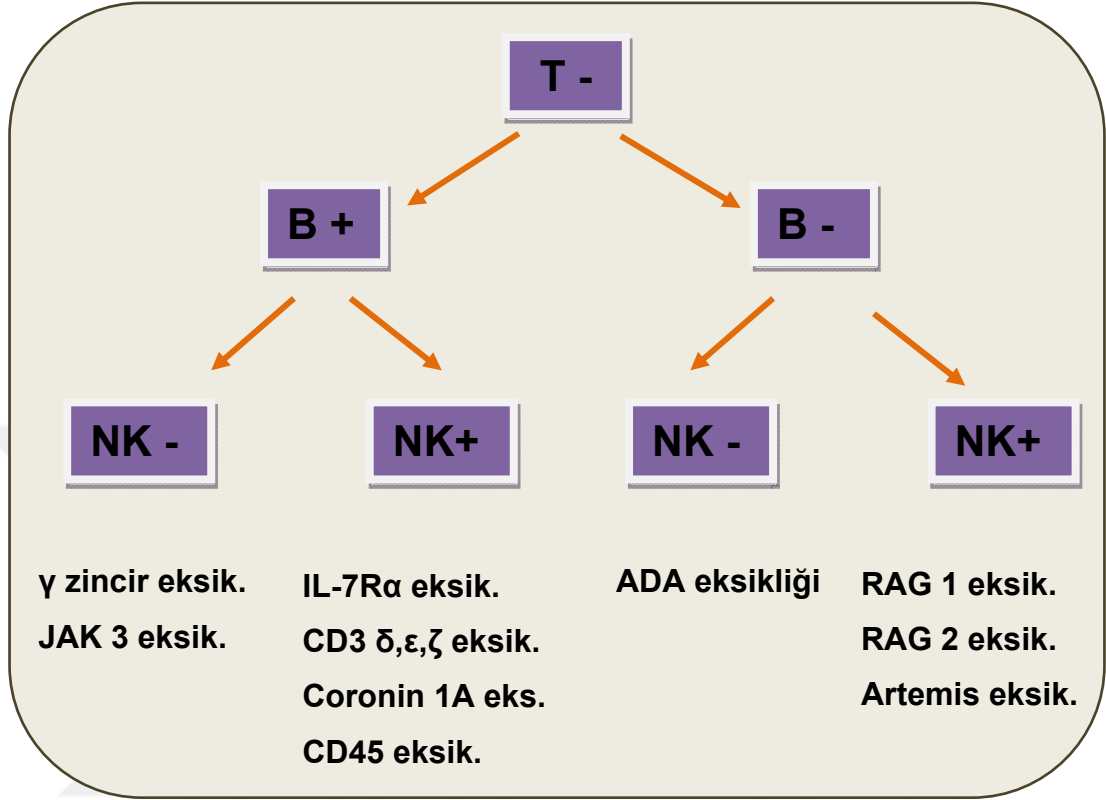
### **2.3.1. Tanım ve Sıklık**

AKİY, çeşitli genetik mutasyonların neden olduğu, T ve B lenfosit gelişimi ve fonksiyonlarında ciddi bozuklukla karakterize bir hastalıktır (1-5). Tüm AKİY hastalarında T hücre üretimi bozuktur, bazılarında B ve NK hücre eksikliği de eşlik eder (2,16). AKİY görülme sıklığı toplumlara göre değişmekle birlikte, ABD'de hastalığın yenidoğan tarama programına alınmasıyla sıklığın 1/58.000 olduğu anlaşılmıştır (7). Akraba evliliğinin sık görüldüğü Navajo toplumunda ise 1/1580 olduğu bildirilmektedir (8). X'e bağlı ya da otozomal resesif (OR) geçiş gösterebilir (2).

Ağır kombine immün yetmezlik ilk olarak Glanzmann ve Riniker tarafından ağır candida enfeksiyonu ve ebeveyn akrabalığı olan 2 süt çocuğunda 1950 yılında gösterilmiştir (25). 1968 yılında ise İsviçre'de, Hitzig ve Willi tarafından agammaglobulinemiyle birlikte ağır lenfopeni saptanan 2 hastada hücresel ve hümoraleksikliğin bir arada bulunduğu yeni bir immün yetmezlik tanımlanmış ve bu sendrom İsviçre tipi agammaglobulinemi (Swiss type agammaglobulinemia) olarak adlandırılmıştır (26). Bu terim uzun süre X'e bağlı geçiş gösteren AKİY yerine kullanılmıştır. Giblett ve arkadaşları, 1972'de ADA eksikliği ve AKİY birlikteliğini bildirmişler ve primer immün yetmezliğe neden olan ilk metabolik defekt bu proteinin yokluğuyla tanımlanmıştır (27).

Batı ülkelerinde, X'e bağlı geçiş gösteren AKİY formu olguların yaklaşık yarısını oluştururken akraba evliliklerinin yaygın görüldüğü toplumlarda OR formlar sık görülür (2,15). AKİY, lenfoid hücre gelişimi için önemli olan bileşenleri kodladığı bilinen 20'den fazla genden herhangi birinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilir (1). Hastalık lenfosit alt gruplarına ve sorumlu mekanizmanın tipine göre farklı formlara ayrılabilir. T

hücreleri olguların tamamında bulunmazken, NK ve B hücrelerinin olup olmamasına göre immünolojik sınıflama yapılabilir (**Şekil 2.6**) (2,3,16).



**Şekil 2.6.** AKİY'de immünolojik sınıflandırma

### 2.3.2. Patogenez

AKİY oluşumundan sorumlu temel mekanizmalar ve genetik temeli aşağıda sunulmaktadır (**Tablo 2.1 ve Tablo 2.2**) (1,28):

**Tablo 2.1.** T-B+ AKİY'e neden olan genetik bozukluklar ve patogenezi

HASTALIK	GENETİK BOZUKLUK VE PATOGENEZ	KALITIM	İLİŞKİLİ BULGULAR
<b>T-B+ Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)</b>			
<b>γc eksikliği</b>	<i>IL-2G</i> mutasyonu γ zincir içeren reseptörlerde bozukluk ( <i>IL-2,-4,-7,-9,-15,-21</i> )	XL	NK hücrelerinde belirgin düşüklük
<b>JAK3 eksikliği</b>	<i>JAK3</i> mutasyonu <i>JAK3</i> 'de bozukluk	OR	NK hücrelerinde belirgin düşüklük
<b>IL7Rα eksikliği</b>	<i>IL7RA</i> mutasyonu IL-7 reseptör α zincirinde bozukluk	OR	Normal NK hücreleri
<b>CD45 eksikliği</b>	<i>PTPRC</i> mutasyonu CD45'de bozukluk	OR	Normal γ/δ T hücreleri
<b>CD3δ eksikliği</b>	<i>CD3D</i> mutasyonu THR'nün CD3δ zincirinde bozukluk	OR	Normal NK hücreleri γ/δ T hücre yokluğu
<b>CD3ε eksikliği</b>	<i>CD3E</i> mutasyonu THR'nün CD3ε zincirinde bozukluk	OR	Normal NK hücreleri γ/δ T hücre yokluğu
<b>CD3ζ eksikliği</b>	<i>CD3Z</i> mutasyonu THR'nün CD3ζ zincirinde bozukluk	OR	Normal NK hücreleri γ/δ T hücre yokluğu
<b>Coronin-1A eksikliği</b>	<i>CORO1A</i> mutasyonu T lenfositlerin timustan çıkışı ve perifere salınımında bozukluk	OR	Timus saptanabilir EBV ilişkili B-hücre lenfoproliferasyonu

**Tablo 2.2.** T-B- AKİY'e neden olan genetik bozukluklar ve patogenez

HASTALIK	GENETİK BOZUKLUK VE PATOGENEZ	KALITIM	İLİŞKİLİ BULGULAR
<b>T-B- Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)</b>			
<b>RAG 1 eksikliği</b>	<i>RAG1</i> mutasyonu Defektif VDJ rekombinasyonu	OR	
<b>RAG 2 eksikliği</b>	<i>RAG2</i> mutasyonu Defektif VDJ rekombinasyonu	OR	
<b>DCLRE1C (Artemis) eksikliği</b>	<i>ARTEMIS</i> mutasyonu Defektif VDJ rekombinasyonu	OR	Radyasyon duyarlılığı
<b>DNA PKcs eksikliği</b>	<i>PRKDC</i> mutasyonu Defektif VDJ rekombinasyonu	OR	Radyasyon duyarlılığı Mikrosefali ve gelişimsel bozukluklar Otoimmünite ve granüloma
<b>Cernunnos/XLF eksikliği</b>	<i>Cernunnos</i> mutasyonu Defektif VDJ rekombinasyonu	OR	Radyasyon duyarlılığı Mikrosefali ve gelişimsel bozukluklar
<b>DNA ligaz IV eksikliği</b>	<i>LIG4</i> mutasyonu Defektif VDJ rekombinasyonu	OR	Radyasyon duyarlılığı Mikrosefali ve gelişimsel bozukluklar
<b>Retiküler Disgenezis AK2 eksikliği</b>	<i>AK2</i> mutasyonu Lenfoid ve miyeloid hücrelerin olgunlaşmasında bozukluk	OR	Granülositopeni ve sağırılık
<b>Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği</b>	<i>ADA</i> mutasyonu ADA aktivite yokluğu, toksik metabolitlerin artışı	OR	Azalmış NK hücreleri Nörolojik bulgular, işitme kaybı, kostokondral anomaliler, akciğer ve karaciğer toksisitesi

X'e bağlı geçiş gösteren AKİY, tüm olguların yaklaşık %40'ını oluşturur. İnterlökin-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 gibi birçok sitokin reseptörünün ortak  zincirini (IL-2RG) kodlayan mutasyonlar sonucunda oluşur (5,29). Anormal gen Xq13'de belirlenmiştir (2). İnterlökinler lenfosit gelişiminde farklı basamaklarda rol alırlar. c zinciri, işlevini yerine getiremez ise olgunlaşmamış lenfositler, özellikle pro-T hücreleri, bu hücreler için en önemli büyüme faktörü olan IL-7'e yanıt vererek oğalamazlar. Bu durum öncül lenfositlerin olgunlaşamaması ve yaşam sürelerinin kısalması ile sonuçlanır. IL-15 ise NK hücrelerinin çoğalması ve olgunlaşmasında önemli role sahiptir (3). Buna göre X'e bağlı genetik geçiş gösteren AKİY'lerde T ve NK hücreleri yoktur, B lenfositler normal olarak izlenir ancak T hücre yardımının olmaması nedeniyle yetersiz hümoral immünite oluşur (1,2)

JAK3 eksikliği AKİY olgularının %6'sında görülür ve OR olarak kalıtılır (2,30). JAK3, IL-2R sinyal yolunda yer alır ve eksikliğinde X'e bağlı kalıtılan AKİY'lerde görülen immünfenotipe benzer olarak B hücre gelişimi normaldir, T ve NK hücre gelişimi olmaz (30). IL-7R $\alpha$  eksikliği olan hastalarda ise JAK3'den farklı olarak T lenfosit gelişimi olmaz, ancak B ve NK hücrelerin gelişimi normaldir. IL-7R $\alpha$  eksikliği ABD'de üçüncü en sık AKİY formudur ve olguların %12'sini oluşurmaktadır (2,31)

CD3 kompleksi, T hücre reseptör aracılı sinyal iletiminde görevli ve 4 farklı zincirden oluşan bir yapıdır (CD3 $\delta$ , CD3 $\epsilon$  ve CD3 $\zeta$  zincirleri) (2,3). Bu yapıyı oluşturan zincirlerden herhangi birini etkileyen mutasyonlar, pre-THR sinyal iletimini etkileyerek dolaşımdaki olgun CD3 T hücre sayısında ağır bir eksikliğe neden olur. Bu bozukluklarda sadece T hücre gelişimi etkilendiği için hem B hem de NK hücreleri normaldir (T-B+NK+) (32).

AKİY'e neden olan diğer moleküler bozukluk CD45'i kodlayan genlerdeki mutasyonlardır. CD45 tirozin fosfataz, T ve B hücre antijen reseptörlerinin sinyal transdüksiyonu için gerekli olan src kinazların düzenlenmesinde görev alır. CD45 eksikliğinde T hücre sayısı çok düşüktür ancak B hücreler normal olarak izlenir (2,33).



Coroninler aktin regülasyonunda rol alan gen ailesinin bir üyesidir. Ağırlıklı olarak hematopoetik hücrelerde eksprese olan Coronin 1A mutasyonunda, matür T lenfositlerin timustan perifere salınımı bozulur, periferik T lenfopeni ortaya çıkar. Coronin 1A eksikliği T-B+NK+ AKİY immünfenotipine neden olan nadir bir genetik defektir (34).

Lenfosit reseptörlerini oluşturan farklı zincirler, V (variable), D (diversity) ve J (joining) adı verilen gen segmentlerinin farklı kombinasyonlarla önce kesilip sonra çeşitli moleküller aracılığı ile bir araya gelmesi (DNA tamiri) ile yeniden düzenlenirler (3). V(D)J rekombinasyonu, V(D)J rekombinaz aracılığı ile gerçekleşir. V(D)J rekombinaz, RAG1 ve RAG2 proteinlerinden oluşur (3). Bu proteinleri kodlayan genlerindeki mutasyonlar T-B-NK+ AKİY olgularının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (35). V(D)J rekombinasyonunun ilk basamağında RAG1 ve RAG2 proteinleri, Ig veya THR gen segmentlerini bir araya getirir ve belirli bölgelerinden keser. RAG1 ve RAG2 genlerindeki mutasyonlar sonucu rekombinasyon gerçekleşmemekte ve lenfosit gelişimi erken basamakta sonlandırılmaktadır. V(D)J rekombinasyonunun ikinci basamağında yer alan "Non-Homologous End-Joining" (NHEJ) proteinleri (Artemis, DNA protein kinaz katalitik subunit, Cernunnos/XLF ve DNA ligaz IV) rekombinaz tamir proteinleridir. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar V(D)J rekombinasyon mekanizmasının ve lenfosit gelişiminin durmasına yol açmaktadırlar (3,35). Artemis proteini, 10. kromozomun kısa kolunda bulunan DCLRE1C geni tarafından kodlanmaktadır (2). DNA protein kinaz proteini ise, 8. kromozomun uzun kolunda bulunan PRKDC geni tarafından kodlanmaktadır (2). RAG1 ve RAG2 defektleri sonucunda yalnızca T ve B lenfositlerin gelişimi etkilenirken, NHEJ protein yolağındaki bozukluklarda ek olarak hücrelerin radyasyon duyarlılığı artar ve maligniteye yatkınlık oluşur. Cernunnos/XLF ve DNA ligaz IV defektlerinde dismorfik yüz, mikrosefali ve gelişimsel gerilik görülebilir (36).

Retiküler disgenezi (RD), adenilat kinaz 2'yi kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı oluşan nadir görülen bir AKİY alt tipidir, otozomal resesif kalıtılır. Miyeloid ve lenfoid hücrelerin olgunlaşmasında bozukluklar ile

karakterizedir. Granülosit koloni stimüle edici faktöre (G-CSF) yetersiz yanıtla bağlı erken başlangıçlı nötropeni vardır. Bu olgularda, ciddi lenfopeni ve nötropeni nedeni ile diğer AKİY tiplerinden daha erken olarak yaşamın ilk aylarında semptomlar görülmeye başlar. Ek olarak etkilenen hastalarda, bilateral sensorinöral işitme kaybı eşlik edebilir (30,37).

ADA eksikliği, AKİY'lerin %10-15'ni oluşturur ve batı ülkelerinde en sık görülen ikinci formdur (2,5). Kromozom 20q13'te meydana gelen mutasyonlar sonucu adenozin deaminaz eksikliği meydana gelir ve OR olarak kalıtılır. ADA, pürin metabolizmasında rol alan adenozin/deoksiadenozini, inozin/deoksiinozine dönüştüren bir enzimdir. ADA eksikliğinde, toksik pürin nükleozidlerinin birikimi kemik iliği ve timusta lenfosit öncüllerini apoptozise uğratar. ADA eksikliği olan olgularda diğer hastalara göre daha ağır lenfopeni görülür. ADA eksikliğine bağlı AKİY'in diğer ayırt edici özellikleri, santral sinir sistemi (sağırılık, davranış problemleri) ve epitel (kostokondral anomaliler ve karaciğer toksisitesi) etkilenimi gibi immün sistem dışı klinik bulguların görülebilmesidir (2,3,5).

### **2.3.3. Klinik Özellikler**

AKİY, hücrel ve hümoral bağışıklığın ciddi bozukluğuna bağlı olarak gelişir ve KİY'lerin an ağır formunu oluşturur. Semptomlar erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Etkilenen bebeklerde yaşamın ilk aylarından itibaren tekrarlayan ve dirençli seyreden ishal, oral kandidiyazis, pnömoni, otitis media, deri enfeksiyonları ve sepsis gibi etkenleri bakteri, virüs, mantar ve parazit olabilen enfeksiyonlar görülür. Enfeksiyonların direngen ve yineleyici olması gelişme geriliği ve beslenme bozukluğuna yol açar. Candida albicans, Pneumocystis jiroveci (PCJ), parainfluenza tip 3, adenovirus, respiratuar sinsityal virüs, rotavirus aşısı virüsü, sitomegalovirus, Epstein-Barr virüsü (EBV), varicella-zoster virüsü, kızamık virüsü, MMR-V (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, varisella) aşı virüsü veya Bacillus Calmette-Guérin (BCG) gibi fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar

ölüme yol açar (2-6). Primer immün yetmezliklerde görülebilen enfeksiyon etkenleri **Tablo 2.3**'de sunulmaktadır (5).

**Tablo 2.3.** Primer immün yetmezliklerde başlıca enfeksiyon etkenleri (5)

Mikroorganizma	Antikor eksikliği	Kombine immün yetmezlik	Fagositer defektler	Kompleman eksiklikleri
<b>Virüsler</b>	Enterovirüsler	Tüm virüsler, özellikle; CMV, RSV, EBV, Parainfluenza tip 3	-	-
<b>Bakteriler</b>	S.pneumoniae, H.influenza, M.catarrhalis, P.aeruginosa, S.aureus, N.meningitidis, M.pneumoniae	Antikor eks. ek olarak; S.typhi, L.Monocytogenes, ve enterik flora	S.aureus, P.aeruginosa, N.asteroides, S.typhi	Antikor eks. olduğu gibi. Özellikle geç komponent eksikliğinde N.meningitidis
<b>Mikobakteriler</b>	-	BCG dahil non - tuberküloz etkenler	BCG dahil non-tuberküloz etkenler	-
<b>Mantarlar</b>	-	Candida türleri, Aspergillus türleri, C.neoformans, H.capsulatum	Candida türleri, Aspergillus türleri,	-
<b>Protozonlar</b>	G.lambliia	P.jiroveci, T.gondii, C.parvum	-	-

AKİY'li olgularda allojenik hücreleri reddetme yeteneği yoktur. Bu nedenle Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) şeklinde enfeksiyon dışı bir klinik tablo görülebilir. Allojenik hücrelerin kaynağı, intrauterin dönemde plasental yolla geçen maternal lenfositler ya da postnatal dönemdeki ışınlanmamış kan ve kan ürünleri transfüzyonu sonucu kazanılan lenfositlerdir. Maternal T hücre engrafmanı olan hastalarda semptomlar daha hafif seyirlidir. Işınlanmamış kan ürünlerine bağlı gelişen GVHH'de ise bulgular 2-4 hafta sonra ortaya çıkar, genelde immünsüpresif ilaçlara dirençlidir ve daha ağır seyreder (2,6)

Hastalarda sekonder lenfoid organlar histolojik olarak hipoplaziktir. Tüm AKİY hastalarının timusları çok küçüktür (<1 gram), timosit içermez,

kortikomedüller farklılaşma ve Hassal korpüskülleri görülmez. Bununla birlikte, timus epiteli normal olduğundan, hastalarda kök hücre nakli sonrası timus fonksiyonel hale gelir. Lenf bezleri, tonsiller, adenoidler ve Peyer plakları yoktur ya da çok az gelişmiştir (2,6).

Ağır kombine immün yetmezlikte hastalığa özgü fizik muayene bulguları yoktur. Hastalar genellikle erken süt çocukluğu döneminde başlayan ve yineleyen enfeksiyonlar nedeni ile doktora başvururlar. Ailede ebeveyn akrabalığı ve kardeş ölüm öyküsü olması önemli yol gösterici parametrelerdir. Fizik muayenede moniliazis ve gelişme geriliği varlığı, lenf bezleri ve tonsillerin olmaması uyarıcı olmalıdır. Laboratuvar incelemesinde, doğumda lenfopeni mevcuttur. İlk iki yaşta  $TLS < 3000/mm^3$  lenfopeni olarak kabul edilmelidir. Lenfopeni ilk dikkati çeken bulgudur ve erken tanıyı kolaylaştırır (2,6).

Hastalarda serum immünoglobulin düzeyleri ya çok düşüktür ya da hiç yoktur. Doğumdan sonra ilk 4-6 ay anneden geçen IgG nedeniyle serumda IgG düzeyleri normal olabilir. IgM ve IgA düzeyleri sıklıkla çok düşük izlenir. Aşılamalardan sonra antikor yanıtı gelişmez (2,6).

Tipik AKİY klasik olarak  $CD3+$  hücre sayısının  $< 500/\mu L$  olması ve fitohemaglutinine (PHA) lenfoproliferatif yanıtta belirgin düşüklük olması ( $< \%10$ ) olarak tanımlanır. Atipik AKİY ya da KİY ise; klinik olarak AKİY'i düşündürmekle birlikte laboratuvar bulgularında otolog T hücre varlığı ile karakterizedir (38). Tipik AKİY'de, PCJ pnömonisi, semptomatik CMV, yineleyici akciğer ya da gastrointestinal viral enfeksiyonlar hayatın ilk bir yılı içinde sık izlenirken, atipik AKİY'de genellikle görülmez (40). KİY'de  $CD3+$  hücre sayısı  $\geq 500/\mu L$ 'dir ve PHA'ya lenfoproliferatif yanıt ( $\%10-50$ ) düşüktür (38).

AKİY'in tüm moleküler tiplerinde T hücresi bulunmamaktadır. Doğumdan kısa süre sonra Guthrie kartlarına alınan kan örneklerinde timustan yeni çıkan T hücrelerinin (TREC) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilmesi, yenidoğan taraması amacıyla kullanılabilir. AKİY'li bebeklerde TREC yoktur ya da çok düşüktür (2,24).

### 2.3.4. Tanı ve Tedavi

Erken süt çocukluğu döneminde geçmeyen moniliazis, direngen ishal, gelişme geriliği, tekrarlayan ve/veya yoğun bakım ünitesi gerektiren solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar, AKİY açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Enfeksiyonların süt çocukluğu yaş grubunda zaten sık görülmesi tanıyı güçleştirmektedir.

Klinik özellikler ile şüphelenilen hastalarda, ilk olarak tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirilmeli; ilk 2 yaşta mutlak lenfosit sayısının 3000/mm<sup>3</sup>'ün altında olması lenfopeni olarak kabul edilmelidir (2). Akciğer grafisinde timus gölgesinin izlenememesi tanıyı desteklemektedir. Serum immüoglobulin düzeyleri ve periferik kan lenfosit alt gruplarının belirlenmesi, antijen ve mitojenlerle in vitro lenfoproliferatif yanıtın değerlendirilmesi tanı konulmasını sağlayan testlerdir (6).

Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID: European Society for Immunodeficiencies)'nin 2015 yılında güncellenen AKİY tanı kriterleri aşağıda belirtilmektedir (39).

✚ Aşağıdakilerden en az birinin olması:

- İnvaziv bakteriyel, viral ya da fungal/fırsatçı enfeksiyon
- Direngen ishal ve gelişme geriliği
- Aile öyküsü

✚ Bulguların yaşamın ilk bir yılında ortaya çıkması

✚ HIV enfeksiyonunun dışlanması

✚ Aşağıdaki dört T hücre kriterinden ikisinin olması:

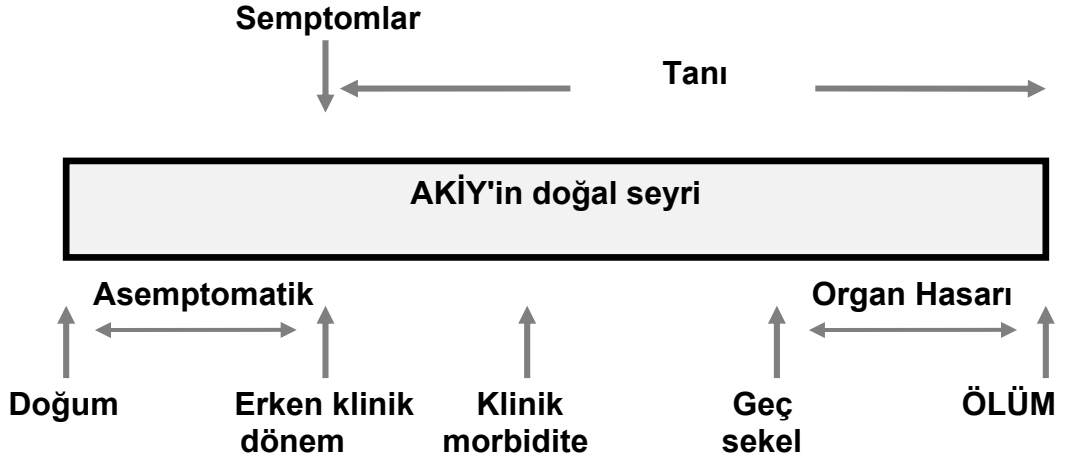
- CD3, CD4, CD8 hücrelerinin yokluğu ya da düşüklüğü
- Naif CD4 ve/veya CD8 T hücrelerin azalması
- $\gamma/\delta$  T hücrelerinin artması
- Mitojen ya da THR uyarısına azalmış yanıt ya da yanıtın olmaması

Ayırıcı tanıda diğerk primer immün yetmezlikler ve sekonder immün yetmezliğe neden olan bazı enfeksiyöz hastalıklar düşünölmelidir. HIV enfeksiyonu dışlanmalıdır. Di George Sendromu, ZAP-70 defekti, kartilaj saç hipoplazisi, MHC Class II defekti, pürin nükleozid fosforilaz enzim defekti ayırıcı tanıda düşünölmesi gereken hastalıklar arasındadır (6).

AKİY tanısı alan hastalar hemen izole edilmelidir. Yaygın bakteriyal ve viral enfeksiyonları önlemek için intravenöz immunglobilin (IVIG) ile replasman tedavisi kullanılmaktadır. Akut enfeksiyonların erken ve agresif tedavisi önemlidir. Bu nedenle gerekli durumlarda etkin ve geniş kapsamlı antibiyotik tedavileri kültür sonucunu beklemeden kullanılmalıdır. Trimetoprim-sulfametoksazol Pneumocystis jirovecii profilaksisi, flukonazol ya da itrakonazol antifungal profilaksi ve asiklovir antiviral profilaksi amacıyla tüm hastalara rutin olarak başlanmaktadır (40,44). İzolasyon ve düzenli takip, enfeksiyonların erken ve agresif tedavisi, profilaktik antibiyotik kullanımları ve IVIG replasmanı, HKHN hazırlık sürecinde yaşam kalitesini artırır, kalıcı organ hasarlarını azaltır ve uzun süreli sonuçları pozitif yönde etkiler (40,44).

Hastalara canlı aşı yapılmamalıdır. Özellikle BCG aşısı sonrasında aşı ile ilişkili yaygın ve hayati tehdit edici enfeksiyon gelişebilmektedir. Gerekli durumlarda, tüm kan ürünleri, transfüzyon ilişkili GVHH ve CMV enfeksiyonundan korumak amaçlı ışınlayarak verilmelidir (40,44).

AKİY gerçek bir pediatrik acildir. Doğal seyir hastaların ilk iki yaş içerisinde enfeksiyonlarla kaybedilmesidir. Doğal seyri değiştirebilecek, hastalara yaşam şansı sağlayabilecek tek tedavi yöntemi kök hücre naklidir (**Şekil 2.7**) (41).



**Şekil 2.7.** AKİY'de doğal seyir

Ağır kombine immün yetmezlikte ilk başarılı kök hücre nakli 1968 yılında yapılmıştır (42). Genellikle kök hücre kaynağı kemik iliği olsa da, bazı durumlarda kordon kanı ya da periferik kandan izole edilen kök hücreler de kullanılabilir (43).

AKİY hastalarında, HKHN'de donör tipi sağkalımı etkileyen önemli bir parametredir. Tüm dünyada yaygın olarak tam uyumlu akraba ya da ebeveynlerden haploidentik donör kullanılarak HKHN yapılmaktadır. Tam uyumlu akrada donörlerden yapılan nakillerde başarı oranı en yüksek, nakil ile ilişkili morbidite ve GVHH riski en düşük olarak izlenmektedir. Bunlara ek olarak B hücre rekonstitüsyonu, genotip ve hazırlama rejimi kullanılıp kullanılmamasından bağımsız olarak daha yüksek izlenir. Ancak uzun süreli izlemde hastaların %20'sinden fazlasında intravenöz immünglobülin (IVIG) replasman ihtiyacı devam edebilmektedir (45). 2010 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmada 1968-2005 yılları arasında yapılan kök hücre nakillerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre tam uygun kardeş donörlerden yapılan nakillerde 3 yıllık sağkalım %90, tam uygun aile içi donörlerden yapılanlarda %83 bulunmuştur, yarı uyumlu (haploidentik) donörlerden yapılan nakillerde ise bu oran %66 olarak belirtilmiştir (11). Tam uygun donör varlığında, periferik hemostatik proliferasyon ve greftteki donöre ait matür ve bellek hücrelerinin antijen ilişkili yayılımına (antigen-driven ekspansiyon) bağlı

olarak immün rekonstitüsyon oldukça hızlı oluşur. T hücreleri HKHN sonrası 10-15 gün içerisinde ortaya çıkar ve 1-2 ay içerisinde normal düzeye ulaşır. Ancak haploidentik donör kullanılarak yapılan nakillerde immün rekonstitüsyon daha geç (3-6 ay) oluşmaktadır (46).

Akraba dışı tam uygun donör (MUD) ya da umbilikal kord kanı kullanılması diğer alternatif donör kaynaklarıdır. Ancak akraba dışı tam uygun donörlerden yapılan nakiller transplantasyon zamanında gecikmeye neden olabilmektedir. Bu gecikme nedeni ile akrapadan tam uyumlu nakillere göre daha düşük sağkalım izlenebilmektedir (45). 1990-2004 yılları arasında 94 AKİY olgusunun değerlendirildiği çalışmada, tam uygun akrapadan yapılan nakillerde sağkalım %92, MUD nakillerde %80,5 ve haploidentik nakillerde %52,5 olarak izlenmiştir (47). Bir diğer çalışmada, MUD nakiller (n=37) ve tam uygun kardeşten yapılan nakiller (n=66) karşılaştırıldığında 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %71 ve %92 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada MUD nakillerin %38'ine seroterapi (ATG ya da alemtuzumab) verilerek nakil yapılmıştır ve seroterapi verilerek MUD donörden nakil yapılan hastalarda sağkalım %100 izlenmiştir. Bununla birlikte MUD nakillerde, akut ve kronik GVHH daha yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada tam uygun kardeşten yapılan nakillerle MUD nakiller arasında T hücre rekonstitüsyonunda belirgin farklılık izlenmezken, B hücre rekonstitüsyonu tam uygun kardeşten yapılan nakillerde daha yüksek bulunmuştur (48).

İlk olarak 1987 yılında umbilikal kord kanı kullanılarak HKHN yapılmıştır (49). Umbilikal kord kanı kullanılarak yapılan nakillerde, nötrofil ve trombosit engrafman süresinin uzaması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ek olarak immün rekonstitüsyon daha yavaş gelişmektedir (45). 249 AKİY olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, umbilikal kord kanı kullanılarak ve haploidentik donörden yapılan nakiller karşılaştırılmış, benzer sağkalım oranları izlenmiştir. Umbilikal kord kanı kullanılarak yapılan nakillerde sağkalım büyük oranda HLA uyumu ile ilişkili bulunmuş, 6/6 HLA uyumlu nakillerde sağkalım %76 oranında izlenirken, 5/6 HLA uyumlu nakillerde %62, 4/6 HLA uyumlu nakillerde %35 olarak izlenmiştir. Kord kanı kullanılarak yapılan nakillerde daha fazla miyeloablatif hazırlama rejimi



kullanılması nedeni ile yüksek kök hücre ve B hücre rekonstitüsüyonu sağlanmakla birlikte, kronik GVHH ve mortalite riski daha yüksektir (50).

B hücre pozitif ağır kombine immün yetmezliklerde, kök hücre naklinde başarı oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir (11).  $\gamma$ c zincir defektleri, JAK3 eksikliği ve IL7R $\alpha$  eksikliği gibi T-B+ immünolojik fenotipe neden olan AKİY olgularında, tam uyumlu donör yokluğunda dahi HKHN sonuçları oldukça iyidir. NK hücrelerin yokluğunda ise ( $\gamma$ c ve JAK3 eksikliği) T hücre gelişiminin çok erken aşamasında duraklama olması nedeni ile graft reddi görülmez. Bu hastalara HKHN öncesinde hazırlama rejimi verilmesi bile T ve B hücre rekonstitüsyon şansı yüksektir. T-B- immünolojik fenotipe sahip AKİY hastalarında ise, allojenik prekürsör hücrelerle rekabet eden çok sayıda double negatif timik hücre vardır. Diğer taraftan normal NK hücre varlığında engraftman başarısızlığı oranı yüksektir. Bu nedenle, bu hastalarda tam uyumlu donör varlığında bile B hücre engraftmanı sağlanamayabilir. T-B-NK+ fenotipe, HKHN sonrası tam immün rekonstitüsyon hazırlama rejimi verilerek sağlanabilmektedir (46).

Kök hücre nakli enfeksiyonlar başlamadan yapılırsa daha başarılı sonuç alınmaktadır. AKİY'li hastaların yenidoğan döneminde tespit edilmesi, herhangi bir enfeksiyon ile karşılaşmadan HKHN yapılmasına olanak sağlamaktadır. 2000-2009 yılları arasında, AKİY tanısı alan 240 hastanın nakil sonuçlarının değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmada, transplant yaşı 3,5 ay ve daha erken olan hastalarda, donör tipinden bağımsız olarak 5 yıllık sağkalım %94 izlenirken, 3,5 ayın üzerinde olan ancak nakil öncesinde enfeksiyonu olmayan hastalarda %82-90 arasında izlenmiştir. Transplant yaşı 3,5 ayın üzerinde ve nakil sürecinde aktif enfeksiyonu olan hastalarda ise sağkalım %50 olarak bildirilmiştir (51). Doğumda normal olan AKİY olgularının henüz enfeksiyonlarla karşılaşmadan tanı alabilmeleri ancak tüm yenidoğanların bu hastalık yönünden taranmaları ile mümkündür.

Kök hücre nakillerinde donörden alınan hücrelerle normal hematopoezin sağlanması için kemoterapötik hazırlama rejimi uygulanabilir. Özellikle yarı uyumlu donörlerden yapılan nakillerde hazırlama rejiminin

kullanılmasıyla daha iyi sonuç alınabilmektedir. Hazırlama rejiminin verilmesiyle hastanın kemik iliğinde donöre ait kök hücrelerin engraftmanına yer sağlanmış olur (44). Uygulanacak protokol (miyeloablatif ya da azaltılmış yoğunluklu) nakil yapılacak merkeze, donör tipine, hastanın klinik durumuna (özellikle aktif enfeksiyon varlığına) ve AKİY fenotip/genotipine göre değişkenlik gösterir (45). Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği / Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (European Society for Immunodeficiencies/European Blood and Marrow Transplantation Society) rehberleri tam uyumlu kardeş donörden yapılan nakillerde hazırlama rejimini önermemekte, tam uyumlu akrabadan ya da akraba dışı donörden ve umbilikal kord kanı kullanılarak yapılan nakillerde ise hazırlama rejimi kullanımını önermektedir. Hazırlama rejimi olarak; busulfan/fludarabin kombinasyonunu içeren miyeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu ya da treosulfan/fludarabin kombinasyonunu içeren protokoller kullanılabilir (52). Yapılan bir çalışmada 1994-1998 yılları arasında 19 primer immün yetmezlik tanılı hastaya (7 hasta AKİY, 12 hasta diğer primer immün yetmezlikler) miyeloablatif hazırlama rejimi verilerek yapılan nakiller ile 1998-2002 yılları arasında 33 primer immün yetmezlik tanılı hastaya (6 hasta AKİY, 27 hasta diğer primer immün yetmezlikler) düşük yoğunluklu hazırlama rejimi verilerek yapılan nakiller karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada düşük yoğunluklu hazırlama rejimi alan hastalarda sağkalım %94 izlenirken, miyeloablatif hazırlama rejimi alanlarda %53 oranında izlenmiştir, ölümler ise miyeloablatif hazırlama rejimi alan hastalarda daha yaygın görülen pulmoner komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (53). Hazırlama rejimi alan hastalarda yapılan bazı çalışmalar, uzun dönem sekellerin ortaya çıkabileceğini göstermiştir (45). Kemoterapi infertiliteye neden olabilmektedir. Hipotiroidizm kemoterapiye sekonder olarak hastaların yaklaşık %10'unda görülebilmektedir. JAK3 ve IL2RG eksikliklerinde ise HPV (human papilloma virus) ilişkili siğiller bildirilmiştir (43).

AKİY nedeniyle HKHN yapılan hastalarda B hücre rekonstitüsyonunun derecesine bağlı olarak nakilden sonra intravenöz immünglobulin (IVIG) replasman tedavisi verilebilmektedir. Nakil sonrasında görülebilen en önemli komplikasyon GVHH'dir. GVHH donörün olgun T lenfositlerinin, hastanın

antijen sunan hücreleri aracılığıyla aktive olması sonucu inflamasyona ve doku hasarına yol açmasıdır (54). Tedavide kortikosteroidler, immünsüpresif ilaçlar ve mezenkimal kök hücre infüzyonu kullanılmaktadır. Bu ilaçların uzun süreli kullanımlarına bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık ve osteopeni gibi çeşitli problemler ortaya çıkabilmektedir (44).

ADA eksikliklerinde polietilen-glikolize ADA (PEG-ADA) enzim replasman tedavisi alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Ancak hayat boyu kullanım ihtiyacı, pahalı olması ve kısmi bir iyileşme sağlaması bu yöntemin dezavantajlarıdır. Uzun süreli kullanımı ise otoimmünite gelişimine neden olabilir (40,43).

Gen tedavisi, ADA ve IL2RG eksikliği olan hastalarda, uygun donör bulunamadığında bir seçenektir (40,43). ADA eksikliklerinde ilk yapılan denemelerde kısmi başarı sağlanmış, ancak hastaların büyük bir kısmında PEG-ADA enzim tedavisine devam edilmiştir. Son zamanlarda bu hastalarda düşük doz kemoterapi ile yeni vektörler kullanılarak gen tedavisinde daha başarılı sonuçlar alınmaktadır (55). IL2RG eksikliği olan hastalarda ise kemoterapiye ihtiyaç duyulmadan gen terapisi ile immün yeniden yapılanma sağlanabilmektedir (55). Retroviral vektörler kullanılarak gen tedavisi uygulanan, IL-2RG eksikliği olan 20 AKİY olgusunun 5'inde tedavi sonrası 31-68 ay arasında lösemi gelişmiş, bir olgu kaybedilmiş, 18 olguda immün rekonstitüsyon sağlanmıştır. IL-2RG eksikliğinde farklı vektörler kullanılarak gen tedavisi çalışmalarına devam edilmektedir (56).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda, 1997-2017 yıllar arasında başvuran ve AKİY tanısı alan veya başka merkezlerde tanı alıp tedavi için tarafımıza sevk edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 12-685-17 karar numaralı etik kurul onayı alındı.

#### **3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri**

Klinik ve laboratuvar bulguları ile ESID tanı kriterlerine göre ağır kombine immün yetmezlik tanısı alan tüm olgular çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri**

Ağır kombine immün yetmezlik dışında kalan diğer primer ve sekonder immün yetmezlik olan olgular çalışma dışında tutuldu.

AKİY tanısı alan 81 hastadan; 8 hasta tüm dosya verilerine ulaşamadığı için, 1 hasta tanı aldıktan sonra HKHN için başka merkeze sevk edildiğinden çalışmaya dahil edilmedi. 2 hastaya MUD nakil yapıldığı için ve 2 hastaya posttransplant siklofosamid tedavisi verildiğinden istatistiksel değerlendirmeye alınmamakla birlikte ayrı olarak değerlendirildi ve tartışıldı. 68 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### **3.3. Çalışmanın Yöntemi**

Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları, klinik ve laboratuvar bulguları, HKHN öncesi hazırlık ve HKHN süreci, HKHN sonrası izlem, sağkalım oranlarına ait bilgileri içeren bir çalışma formu hazırlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm AKİY tanılı hastaların dosya kayıtlarından bu form dolduruldu ve retrospektif değerlendirme yapıldı.

Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları, klinik ve laboratuvar bulguları AKİY tanısı alan tüm hastalarda (n=68) değerlendirildi. HKHN öncesi hazırlık, HKHN sonrası izlem ve sağkalım ise nakil yapılan 57 hastada değerlendirildi.

### **3.4. Araştırma Bütçesi**

Retrospektif olarak dosya bilgilerine dayanan bu çalışma için maddi kaynak kullanılmadı.

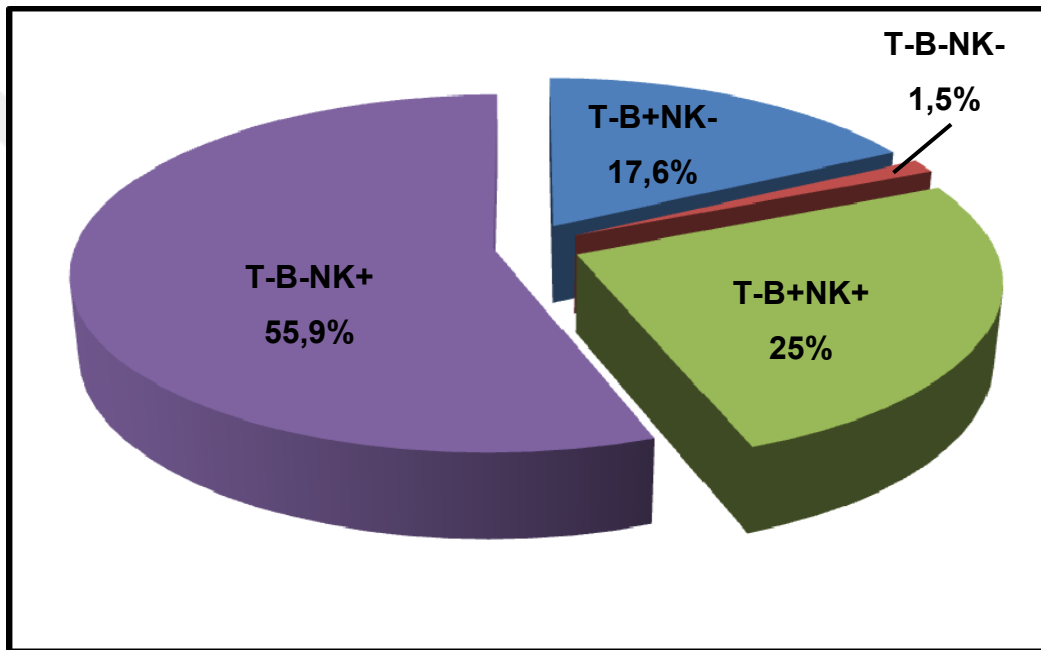
### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin analizi için istatistik paket programı olan SPSS 20.0 versiyon kullanıldı (IBM SPSS Statistics for Windows, Ver 20.0, Armonk, NY; IBM Group). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi ile kontrol edildi. Sürekli değişkenler median (min-max) olarak gösterildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin karşılaştırılması Pearson's Chi Square veya Fisher's Exact testleri ile analiz edildi. Hastalara Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı, ikili karşılaştırmalarda Log Rank testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Tanıları

Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın klinik ve laboratuvar verileri ile uzun süreli izlem sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar immünofenotipik özelliklerine göre sınıflandırıldığında: 38'i T-B-NK+, 17'si T-B-NK-, 12'si T-B+NK-, 1'i T-B-NK- fenotipte idi (**Şekil 4.1**).



**Şekil 4.1.** AKİY hastalarının immünofenotipik dağılımları

### 4.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri

AKİY hastalarının demografik özellikleri **Tablo 4.1**'de sunulmaktadır. Hastaların median tanı yaşı 3,35 ay olup yaş aralıkları prenatal tanı ile 15 ay arasında değişmekteydi. 68 hastanın 24 (%35,3)'ü kız, 44 (%64,7)'ü erkek idi. Hastaların 47 (%69,1)'sinde ebeveyn akrabalığı vardı, 12 (%17,6)'sinde ailede AKİY öyküsü olup, 27 (%39,7) hastanın öyküsünde kardeş ölümü vardı. Ailede AKİY ya da ölen kardeş öyküsü olan hastaların median tanı yaşı 2,5 ay izlenirken, aile öyküsü olmayan hastalarda 3,87 ay olarak saptandı ( $p<0,05$ ). Hastalarda median semptom başlama yaşı 1 ay olup yaş aralıkları

doğumdan itibaren ile 6 ay arasında değişmekteydi. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen median sürenin 2 ay (0-8,5 ay) olduğu belirlendi.

**Tablo 4.1.** AKİY hastalarının demografik özellikleri

	<b>AKİY (n=68)</b>
<b>Tanı yaşı, (ay)</b>	
Median	3,35
Min-max	Prenatal-15 ay
<b>Cinsiyet, [n(%)]</b>	
Kız	24 (35,3)
Erkek	44 (64,7)
<b>Ebeveyn akrabalığı, [n(%)]</b>	
Var	47 (69,1)
Yok	21 (30,9)
<b>Ölen kardeş öyküsü, [n(%)]</b>	
Var	27 (39,7)
Yok	41 (60,3)
<b>Ailede AKİY öyküsü, [n(%)]</b>	
Var	12 (17,6)
Yok	56 (82,4)
<b>Semptom başlama yaşı, (ay)</b>	
Median	1
Min-max	Doğumdan itibaren-6 ay
<b>Semptom-tanı arasında geçen süre, (ay)</b>	
Median	2
Min-max	0-8,5 ay

### 4.3. AKİY Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastaların polikliniğe başvurma nedenleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar olup başvuru semptomlarının dağılımı **Tablo 4.2'**de görülmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde oral moniliazis %72,1, akciğer enfeksiyonu (pnömoni-bronşiolit) %77,9, otit %5,9, gastrointestinal sistem enfeksiyonu %50, sepsis %25, CMV enfeksiyonu %35,3, tekrarlayan cilt enfeksiyonu %17,6 oranında saptandı. Hastaların %55,9'una tanı

öncesinde BCG aşısı yapılmıştı. Hastalarımızın 46 (%67,6)'sında anemi, 16 (%23,5)'sında nötropeni, 61 (%89,7)'inde lenfopeni, 13 (%19,1)'ünde trombositopeni tespit edildi. Hastaların ilk başvurusunda bakılan immünglobulin değerlerinde; 43 (%68,3)'ünde IgG düşüklüğü, 33 (%52,4)'ünde IgA düşüklüğü, 43 (%68,3)'ünde IgM düşüklüğü saptandı, immünglobulinlerine bakılmadan önce IVIG tedavisi alan 5 hasta değerlendirilmedi.

Maternal engrafman 8 (%11,8) hastada tespit edildi. Lenfopeni saptanmayan 7 hastanın 3'ünde maternal engrafman mevcuttu.

**Tablo 4.2.** AKİY hastalarının semptomlara göre dağılımı

	Hasta sayısı, [n(%)]
<b>Oral moniliazis</b>	
Var	49 (72,1)
Yok	19 (27,9)
<b>Akciğer enfeksiyonu</b>	
Var	53 (77,9)
Yok	15 (22,1)
<b>Gastrointestinal sistem enfeksiyonu</b>	
Var	34 (50)
Yok	34 (50)
<b>Sepsis</b>	
Var	17 (25)
Yok	51 (75)
<b>CMV enfeksiyonu</b>	
Var	24 (35,3)
Yok	44 (64,7)
<b>Toplam</b>	68 (100)

#### 4.4. HKHN'nin Klinik ve Laboratuar Özellikleri

Hastaların 57'sine, bazılarında birden fazla sayıda olmak üzere toplam 82 HKHN yapıldı, 11 hastaya ise nakil yapılamadı ve kaybedildi. Bu hastaların 41'ine sadece bir kez HKHN (22 tam uygun, 19 haploidentik) yapılırken 16'sına birden fazla HKHN yapıldı. Birden fazla HKHN yapılanların



6'sı tam uygun, 10'u haploidentik idi. Dokuz hastaya ikişer, 5 hastaya üçer, 2 hastaya dörder defa HKHN uygulandı.

Hastaların donör özellikleri **Tablo 4.3**'de verilmektedir. AKİY'li hastaların 14 (%24,6)'üne tam uyumlu kardeşten, 14 (%24,6)'üne kardeş dışı tam uyumlu aile içi donörden olmak üzere toplam 28'ine HLA doku grubu tam uyumlu donörden, 29 (%50,9)'una yarı uygun (haploidentik) aile içi donörden HKHN yapıldı. Haploidentik nakillerin 20'si anneden, 9'u babadan yapıldı.

**Tablo 4.3.** AKİY hastalarında donör özellikleri

	Hasta sayısı, [n(%)]
<b>Donör tipi</b>	
Tam uygun kardeş	14 (24,6)
Tam uygun aile içi birey	14 (24,6)
Anne	7
Baba	4
Diğer (Amca, hala, teyze vb.)	3
Yarı uygun aile içi birey (haploidentik)	29 (50,9)
Anne	20
Baba	9
<b>Toplam</b>	<b>57 (100)</b>

Tam uygun nakil yapılan hastaların transplant yaşı ortanca 4,95 ay (1-11 ay), haploidentiklerin ise 5 ay (1,5-10 ay) idi. Donör tipi ile nakil yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Haploidentik nakil yapılan hastaların immünofenotipe göre nakil yaşları değerlendirildiğinde, T-B+ ile T-B- fenotip arasında nakil yaşı açısından fark saptanmadı. T-B- fenotipe sahip hastalarda donör tipine göre nakil yaşları değerlendirildiğinde, tam uygun donörden yapılan nakillerde nakil yaşı haploidentik nakillere göre istatistiksel anlamlı olarak daha erken bulundu ( $p<0,05$ ).

Nakil öncesi hazırlama rejimi haploidentik nakillerin 11'ine, tam uygun nakillerin 2'sine verildi. Tam uyumlu donörlerden nakil yapılan hastaların birine engraftman sağlamaması nedeni ile 3 kez HKHN yapılmış olup 2. nakil

öncesinde hazırlama rejimi verildi, diğer hastaya graft yetmezliği nedeni ile 2 kez HKHN yapılmış olup 2. nakilde hazırlama rejimi verildi. Hazırlama rejimi olarak busulfan (BU) ile Cylo ya da antitimosit globulin (ATG) ve FLU kombinasyonu ve treosulfan ile Cylo ya da FLU kombinasyonları kullanıldı. Hazırlama rejimi haploidentik nakillerde anlamlı olarak daha fazla kullanıldı ( $p<0,001$ ). GVHH profilaksisi için 24 (7'si tam uygun, 17'si haploidentik) hastaya siklosporin A (CsA) verildi. GVHH profilaksisi haploidentik nakillerde anlamlı olarak daha fazla verildi ( $p<0,05$ ).

AKİY hastalarına uygulanan HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 4.4**'de sunulmaktadır.

**Tablo 4.4.** AKİY'de donör tipine göre HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri

	n (%)	Tam uygun	Yarı uygun (Haploidentik)
<b>AKİY immünofenotipi</b>			
T-B-NK+	28 (49,1)	17	11
T-B+NK+	14 (24,5)	5	9
T-B+NK-	11 (19,3)	4	7
T-B-NK-	1 (1,8)	-	1
ADA eksikliği	3 (5,3)	2	1
<b>HKHN sayısı</b>			
1x	41 (71,9)	22	19
2x	9 (15,8)	4	5
3x	5 (8,8)	2	3
4x	2 (3,5)	-	2
<b>HKHN yaşı, (ay)</b>			
Median		4,95	5
Min-max		(1-11 ay)	(1,5-10 ay)
<b>Hazırlama rejimi</b>			
BU/Cylo	10 (17,5)	1	9
ATG/BU/FLU	1 (1,8)	-	1
Treosulfan/Cylo	1 (1,8)	-	1
Treosulfan/FLU	1 (1,8)	1	-
<b>GVHH profilaksisi</b>			
CSA	24 (42,1)	7	17
<b>Toplam</b>	57 (100)	28	29

HKHN öncesi prognoz üzerinde etkili olabilecek önemli klinik durumlar değerlendirildiğinde; hastaların 43 (%75,4)'ünde aktif enfeksiyon vardı, 11 (%19,3) hastanın nakil öncesi enfeksiyonu vardı ancak tedavi olmuştu, 3 (%5,3) hastanın ise enfeksiyonu yoktu. 19 (%33,3) hastada (6'sı tam uygun, 13'ü haploidentik) CMV antijenemisi saptandı. 43 (%75,4) hastada (24'ü tam uygun, 19'u haploidentik) akciğer enfeksiyonu vardı. 15 (%26,3) hastanın (10'u tam uygun, 5'i haploidentik) yoğun bakım ve 6 (%10,5) hastanın mekanik ventilasyon (MV) gereksinimi mevcuttu. 25 (%43,9) hastada enfeksiyonlara sekonder organ hasarı vardı (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.5.** HKHN yapılan hastalarda nakil öncesi enfeksiyon ve organ hasarı

	n (%)	Tam uygun	Yarı uygun (Haploidentik)
<b>Enfeksiyon</b>			
Var	43 (75,4)	21	22
Var, tedavi olmuş	11 (19,3)	6	5
Yok	3 (5,3)	1	2
<b>CMV enfeksiyonu</b>			
Var	19 (33,3)	6	13
Yok	38 (66,7)	22	16
<b>Akciğer enfeksiyonu</b>			
Var	43 (75,4)	24	19
Yok	14 (24,6)	4	10
<b>YBÜ gereksinimi</b>			
Var	15 (26,3)	10	5
Yok	42 (73,7)	18	24
<b>MV gereksinimi</b>			
Var	6 (10,5)	3	3
Yok	51 (89,5)	25	26
<b>Organ hasarı</b>			
Var	25 (43,9)	13	12
Yok	32 (56,1)	15	17
<b>Toplam</b>	57 (100)	28	29

Organ hasarı olan hastaların; 23 (%40,4)'ünde BT ve/veya YRBT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, fibrotik değişiklikler, peribronşial kalınlaşma ve buzlu cam görünümü, küçük hava yolu hastalığı ile uyumlu mozaik perfüzyon) tespit edildi, 2 (%3,5) hastada CMV enfeksiyonuna bağlı retinit, 1 (%1,8) hastada CMV enfeksiyonuna bağlı retinit ve ensefalit, 1 (%1,8) hastada dilate kardiyomiyopati, 2 (%3,5) hastada akut böbrek yetmezliği, 1 (%1,8) hastada akut karaciğer yetmezliği saptandı. Hastaların 18 (%31,6)'inde büyüme geriliği mevcuttu, 5 (%8,8) hastada ise nörolojik sekel (1 hastada nöromotor gerilik, 1 hastada nöromotor gerilik ile birlikte distoni ve EEG bozukluğu, 2 hastada CMV retinit, 1 hastada CMV retinit ve CMV ensefaliti) vardı.

Tam uygun nakillerde verilen median kök hücre volümü 102 ml, CD34+ hücre sayısı  $7,5 \times 10^6/\text{kg}$  ( $1,7-31 \times 10^6/\text{kg}$ ) idi. Haploidentik nakillerde verilen median kök hücre volümü 70 ml, CD34+ hücre sayısı  $27,7 \times 10^6/\text{kg}$  ( $1,03-70 \times 10^6/\text{kg}$ ) idi. Hastaların 36 (%63,2)'sında birinci nakil sonrasında engrafman sağlanırken, 12 hastada tekrarlayan nakiller sonrasında engrafman sağlandı. Birinci nakil sonrasında engrafman sağlanan hastalardan birinde nakil sonrası 3. yılında kimerizm kaybı olması nedeni ile 2. kez nakil yapıldı ve bir hastaya nakil sonrası 3. yılında kemik iliği aplazisi nedeni ile 2. kez hazırlama rejimi verilerek nakil yapıldı. HKHN yapılan 9 (%15,8) hastada ise engrafman oluşmadı, bu hastalardan 3'üne üçer kez, birine 2 kez HKHN yapıldı. Engrafman sağlanamayan 9 hastanın 8'i kaybedildi. Engrafman elde edilemeyen olguların 2'si tam uygun, 7'si haploidentik nakil olan hastalardı. Lenfoid engrafman zamanı tam uygun donörlerde 7-18 gün; median 9 gün, haploidentik grupta ise 12-64 gün; median 25,5 gün olarak izlendi. Tam uygun donörlerden yapılan nakillerde lenfoid engrafman süresi haploidentik nakillere göre anlamlı olarak daha kısa saptandı ( $p < 0,001$ ). Hazırlama rejimi verilen haploidentik nakillerde miyeloid engrafman zamanı 7-14 gün; median 12 gün olarak izlendi, trombosit engrafman zamanı ise 11-40 gün; median 18 gün olarak bulundu (**Tablo 4.6**).

**Tablo 4.6.** AKİY'de donör tipine göre HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri

	n (%)	Tam uygun	Yarı uygun (Haploidentik)
<b>Engrafman</b>			
Sağlanan	48 (84,2)	26	22
Sağlanamayan	9 (15,8)	2	7
<b>Lenfoid engrafman, (gün) #</b>			
Median		9	25,5
Min-max		(7-18 gün)	(12-64)
<b>Miyeloid engrafman, (gün) *</b>			
Median			12
Min-max			7-14 gün
<b>Trombosit engrafman, (gün) *</b>			
Median			18
Min-max			11-40 gün
<b>Toplam</b>	57 (100)	28	29

\*Tam uygun donörlerden yapılan nakiller hazırlama tedavisi, yani kemoterapi verilmeksizin yapıldığından miyeloid ve trombosit engrafman değerlendirmesi yapılmamıştır. #p<0,001

#### 4.5. HKHN Sonrasında Nakil ile İlişkili Klinik Durumlar

HKHN sonrasında nakille ilişkili morbiditeler değerlendirildiğinde; hastaların 48 (%84,2)'inde kanıtlanmış enfeksiyon (etken tespit edilmiş), 6 (%10,5)'sında klinik olarak enfeksiyon şüphesi saptanırken, 3 (%5,3) hastada herhangi bir enfeksiyon bulgusu ve verisi yoktu. Nakil sonrasında hastalarda görülen enfeksiyon etkenleri **Tablo 4.7'**de gösterilmiştir. Haploidentik nakil yapılan 4 (%7) hastada hepatik veno okluziv hastalık (VOD) tespit edildi. 25 (%43,9) hastada (12'ü tam uygun, 13'ü haploidentik) BCG aşısına sekonder disseminasyon saptandı. Hastaların 14 (%24,6)'ünde (7'si tam uygun, 7'si haploidentik) engrafman sendromu görüldü. HKHN sürecinde 31 (%54,4) hastada (15'ü tam uygun, 16'sı haploidentik) akut GVHH gelişti. GVHH, 18 hastada grade 1, 11 hastada grade 2, 1 hastada grade 3, 1 hastada grade 4 düzeyinde idi. Toplam 6 hastada izlem sırasında kronik GVHH (3 hastada kronik cilt GVHH, 2 hastada kronik pulmoner GVHH, 1 hastada kronik

karaciğer GVHH) gelişti. Bu hastaların 4'üne mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldı. Hastaların 22 (%38,6)'sinde (9'u tam uygun, 13'ü haploidentik) nakil öncesinde ve/veya sonrasında CMV enfeksiyonu mevcut idi. HKHN sürecinde hastalarda gelişen komplikasyonlar **Tablo 4.8**'de gösterilmektedir.

HKHN sonrası hastaların 36 (%63,2)'sında tiroid otoantikor pozitifliği, 2 (%3,5) hastada tiroid otoantikor pozitifliği ve otoimmün hemolitik anemi, 1 (%1,8) hastada tiroid otoantikor pozitifliği, otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenik purpura (ITP) gelişti. Tiroid otoantikor pozitifliği olan hastaların ikisinde tiroid dishormonogenezisi izlendi ve bu hastalardan birine tiroid hormon tedavisi başlandı. Hastaların 12'sinde tiroid otoantikor pozitifliği takipte negatifleşti.

**Tablo 4.7.** Hastalarda görülen enfeksiyon etkenleri

	n (%)
<b>Bakteriyel enfeksiyon</b>	35 (61,4)
Mikobakteriyel enfeksiyon	6 (10,5)
<b>Respiratuar viral enfeksiyon</b>	17 (29,8)
RSV enfeksiyonu	7 (12,3)
Parainfluenza virüs enfeksiyonu	7 (12,3)
İnfluenza virüs enfeksiyonu	3 (5,3)
Rhinovirüs enfeksiyonu	6 (10,5)
Diğer virüsler	5 (8,8)
<b>DNA viral enfeksiyon</b>	23 (40,4)
CMV enfeksiyonu	22 (38,4)
EBV enfeksiyonu	-
Adenovirüs enfeksiyonu	-
Varisella zoster virüs enfeksiyonu	1 (1,8)
<b>Sistemik mantar enfeksiyonu</b>	4 (7,0)

**Tablo 4.8.** HKHN sürecinde hastalarda gelişen komplikasyonlar

	n (%)	Tam uygun	Yarı uygun (Haploidentik)
<b>Enfeksiyon</b>			
Kanıtlanmış	48 (84,2)	23	25
Şüpheli	6 (10,5)	4	2
Yok	3 (5,3)	1	2
<b>VOD</b>			
Var	4 (7)	-	4
Yok	53 (93)	28	25
<b>BCG disseminasyonu</b>			
Var	25 (43,9)	12	13
Yok	32 (56,1)	16	16
<b>Engrafman sendromu</b>			
Var	14 (24,6)	7	7
Yok	43 (75,4)	21	22
<b>Akut GVHH</b>			
Grade 1-2	29 (50,9)	14	15
Grade 3-4	2 (3,5)	1	1
<b>Kronik GVHH</b>			
Gelişti	6 (10,5)	3	3
Gelişmedi	51 (89,5)	25	26
<b>Toplam</b>	57 (100)	28	29

#### 4.6. HKHN Sonrası İzlem ve Sağkalım

HKHN sonrası toplam 57 hastanın 46 (%80,7)'sı yaşıyorken, 11 (%19,3) hasta (2'si tam uygun, 9'u haploidentik) kaybedildi.

AKİY hastalarında bazı faktörlerin yaşam oranları üzerine etkisi incelendi. Nakil yaşı altı ay ve daha küçük olan hastaların (n=36) %77,8'i yaşıyorken (28 hasta yaşıyor, 8 hasta kaybedildi), 6 aydan büyük nakil yapılanların (n=21) %85,7'si yaşıyordu (18 hasta yaşıyor, 3 hasta kaybedildi).

T-B+ fenotipe sahip hastaların (n=26) %84,6'sı yaşıyor (22 hasta yaşıyor, 4 hasta kaybedildi), T-B- fenotipe sahip hastaların (n=31) %77,4'ü yaşıyordu (24 hasta yaşıyor, 7 hasta kaybedildi). Nakil yaşının ve T-B+ fenotipin ölüm oranı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi.

Tam uygun donörden nakil yapılan hastalarda (n=28) %92,9 sağkalım izlenirken (26 hasta yaşıyor, 2 hasta kaybedildi), haploidentik donörden nakil yapılanlarda (n=29) %69 sağkalım izlendi (20 hasta yaşıyor, 9 hasta kaybedildi). Tam uygun nakillerde haploidentiklere göre sağkalım anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

**Nakil öncesinde aktif enfeksiyonu olan hastalarda (n=43) sağkalım %74,4 (32 hasta yaşıyor, 11 hasta kaybedildi) saptandı. Nakil öncesinde enfeksiyonu olmayan ya da enfeksiyonu olan ancak tedavi edilen hastalarda (n=14) ise sağkalım %100 olarak izlendi.** Nakil öncesi enfeksiyon durumunun sağkalım üzerine önemli etkisi olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Nakil öncesi akciğer enfeksiyonu olan ya da yoğun bakım ünitesi gereksinimi olan hastaların sağkalımlarında anlamlı farklılık bulunmazken, mekanik ventilatör gereksinimi olan ve organ hasarı olan hastaların sağkalım oranları belirgin düşük idi ( $p<0,05$ ). CMV antijenemisi, hazırlama rejimi verilmesi, BCG aşısı ve BCG disseminasyonu varlığının ölüm oranı üzerine anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi (**Tablo 4.9**).

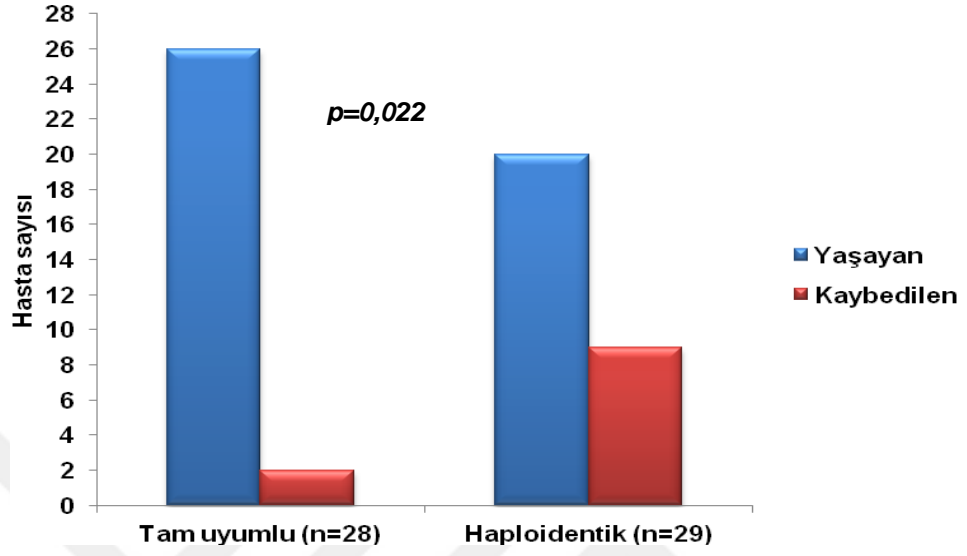


**Tablo 4.9.** Hastalık ve HKHN ilişkili faktörlerin sağkalıma etkisi

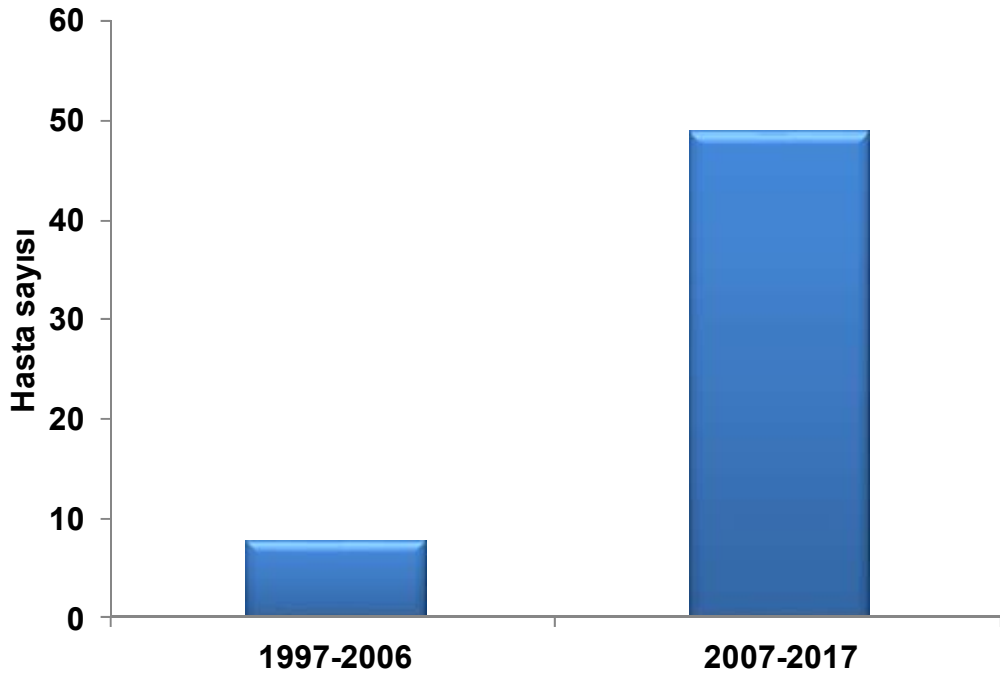
	Yaşayan n(%)	Kaybedilen n(%)	P değeri
<b>AKİY fenotipi</b>			
T-B+ (n=26)	22 (84,6)	4 (15,4)	0,493
T-B- (n=31)	24 (77,4)	7 (22,6)	
<b>HKHN yaşı</b>			
≤ 6 ay (n=36)	28 (77,8)	8 (22,2)	0,729
> 6 ay (n=21)	18 (85,7)	3 (14,3)	
<b>Donör tipi</b>			
Tam uygun (n=28)	26 (92,9)	2 (7,1)	<b>0,022</b>
Haploidentik (n=29)	20 (69)	9 (31)	
<b>Hazırlama rejimi</b>			
Aldı (n=13)	9 (69,2)	4 (30,8)	0,251
Almadı (n=44)	37 (84,1)	7 (15,9)	
<b>HKHN öncesi enfeksiyon</b>			
Var (n=43)	32 (74,4)	11 (25,6)	<b>0,049</b>
Yok veya tedavi olmuş (n=14)	14 (100)	0	
<b>HKHN öncesi YBÜ gereksinimi</b>			
Var (n=15)	10 (66,7)	5 (33,3)	0,136
Yok (n=42)	36 (85,7)	6 (14,3)	
<b>HKHN öncesi MV gereksinimi</b>			
Var (n=6)	2 (33,3)	4 (66,7)	<b>0,010</b>
Yok (n=51)	44 (86,3)	7 (13,7)	
<b>HKHN öncesi organ hasarı</b>			
Var (n=25)	17 (68)	8 (32)	<b>0,045</b>
Yok (n=32)	29 (90,6)	3 (9,4)	
<b>Toplam</b>	46 (80,7)	11 (19,3)	

Tam uygun ve haploidentik donörden HKHN yapılan AKİY hastalarının sağkalım oranları **Şekil 4.2**'de gösterildi. Aynı zamanda yıllara göre nakil yapılan hasta sayısı ve sağkalım oranları **Şekil 4.3** ile **Şekil 4.4**'te belirtildi. 1997-2006 yılları arasında nakil yapılan hastalarda sağkalım % 50 oranında

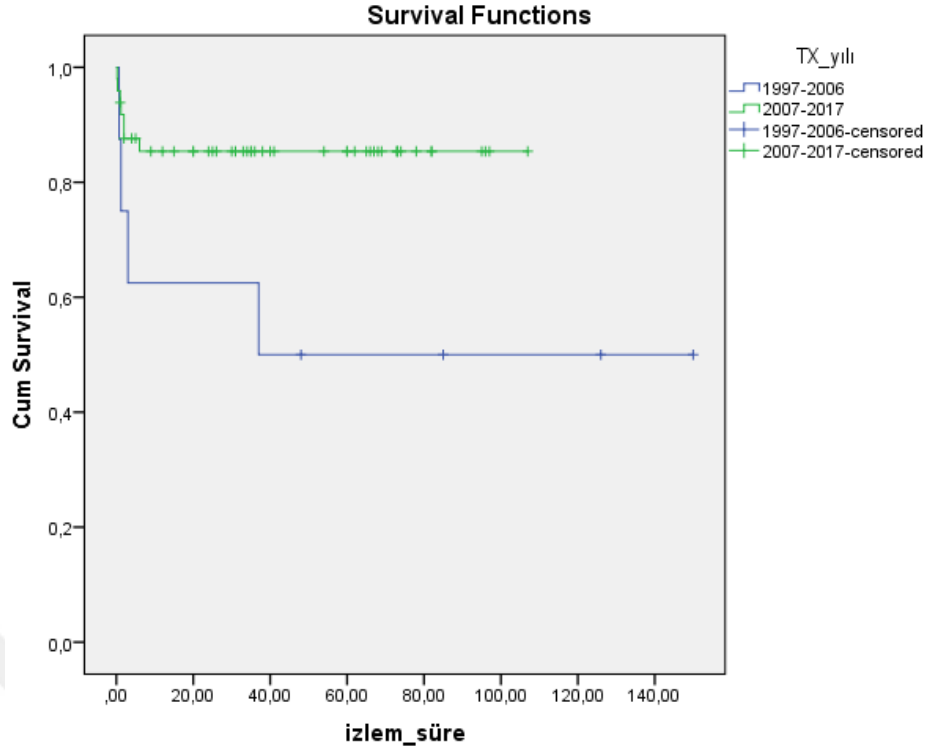
izlenirken, 2007-2017 yılları arasında nakil yapılan hastalarda sağkalım % 85,7 oranında izlendi.



Şekil 4.2. AKİY hastalarının donör tipine göre sağkalım oranları



Şekil 4.3. Yıllara göre nakil yapılan hasta sayısı



**Şekil 4.4.** Yıllara göre nakil yapılan hastaların sağkalım oranları

Yaşayan hastaların median takip süresi tam uygun nakillerde 37 ay, haploidentik olanlarda ise 35 ay idi (**Tablo 4.10**). Hazırlama rejimi verilen, engafmanı olan ve yaşayan hastalarda tam T hücre kimerizmi ( $\geq 95\%$ ) izlendi, hazırlama rejimi verilmeyen hastalarda ise yeterli immün rekonsititasyonu sağlayacak miks kimerizm izlendi.

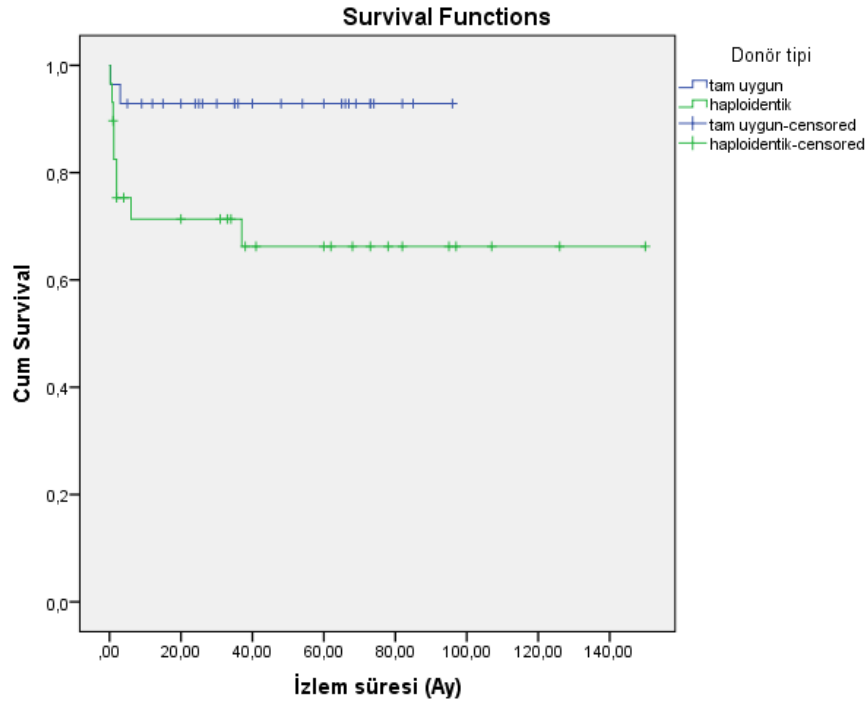
Çalışmamızda, nakil sonrası yaşayan hastaların  $46,5\%$  ( $n=20$ )'inde IVIG tedavisine devam edildi (Yaşayan 46 hastanın 3'ünde nakil sonrası 1 yılı dolmadığı için değerlendirmeye alınmadı). Nakil sonrası IVIG ihtiyacı ile immüfenotip, donör tipi ve hazırlama rejimi uygulaması arasındaki ilişki değerlendirildi. T-B- fenotipte ( $p<0,05$ ), tam uygun nakil yapılan hastalarda ( $p<0,01$ ) ve hazırlama rejimi verilmeyen hastalarda ( $p<0,01$ ) nakil sonrası IVIG ihtiyacının daha fazla oranda devam ettiği görüldü.

Hastalarda donör tipi ve immüfenotipe göre sağkalım analizi yapıldı. Tam uygun nakillerde sağkalım haploidentik nakillere göre daha yüksek izlendi ( $p<0,05$ ). T-B+ fenotipe sahip hastalar ile T-B- hastalar arasında

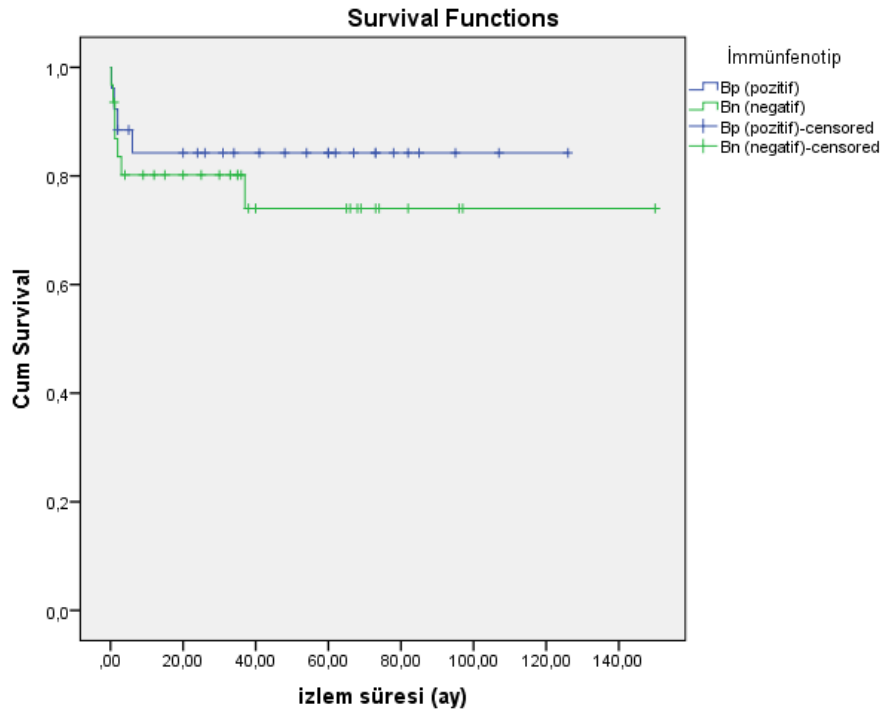
sağkalım açısından fark saptanmadı. T-B- fenotipe sahip hastalarda, tam uygun nakil yapılanlarda haploidentik nakillere göre sağkalım daha yüksek izlendi (Şekil 4.5, 4.6, 4.7) ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.10.** HKHN Sonrası İzlem ve Sağkalım

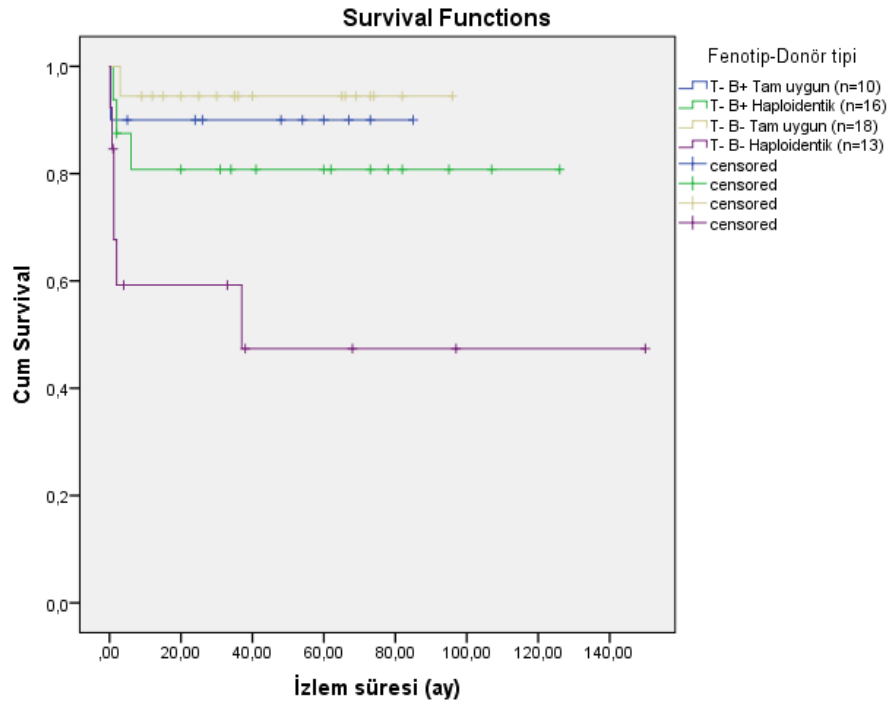
	n(%)	Tam uygun	Yarı uygun (Haploidentik)
<b>Sonuç</b>			
Yaşayan	46 (80,7)	26	20
Kaybedilen	11 (19,3)	2	9
<b>HKHN sonrası izlem süresi</b>			
Median		37 ay	35 ay
Min-max		10 gün-20 yıl	6 gün-12,5 yıl



**Şekil 4.5.** AKİY hastalarında donör tipine göre sağkalım analizi (n=57)



Şekil 4.6. AKİY hastalarında immünfenotipe göre sağkalım analizi (n=57)



Şekil 4.7. AKİY hastalarında immünfenotipe ve donör tipine göre sağkalım analizi (n=57)

#### **4.7. MUD Nakil Yapılan ve Posttransplant Siklofosfamid Tedavisi Verilen Hastaların Değerlendirilmesi**

İki hastaya MUD nakil yapıldığı için ve 2 hastaya posttransplant siklofosfamid tedavisi verildiğinden istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. MUD nakil yapılan hastalardan biri T-B+NK+ diğeri T-B-NK+ fenotipe sahipti. T-B+NK+ olan hastaya haploidentik babadan nakil yapıldıktan sonra engraftman olmaması nedeni ile ikinci kez MUD donörden HKHN uygulandı. İkinci nakil öncesinde hastaya FLU, treosulfan ve ATG'den oluşan hazırlama rejimi ve CSA ve MMF olmak üzere GVHH profilaksisi verildi, nakil sonrasında 28. gün lenfoid engraftman sağlandı. MUD nakil yapılan diğeri hastaya ise treosulfan, FLU ve alemtuzumab'dan oluşan hazırlama rejimi ve CSA ve MMF olmak üzere GVHH profilaksisi verildi, nakil sonrasında 121. gün lenfoid engraftman sağlandı. Bu hastaya cilt GVHH nedeni ile 4 kez mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldı. Hastada nakil sonrası transplant ilişkili trombotik mikroangiopati gelişti ve ecilizumab tedavisi başlandı ancak kronik böbrek yetmezliği ve sepsis nedeni ile kaybedildi.

Posttransplant siklofosfamid tedavisi verilen hastaların ikisi de T-B+NK- fenotipe sahipti. Hastalardan birine 9/10 uyumlu anneden nakil yapıldıktan sonra engraftman sağlanamaması nedeni ile 2. kez nakil yapıldı, ikinci nakilde posttransplant siklofosfamid tedavisi verildi, CSA ve MMF olmak üzere GVHH profilaksisi verildi. Nakil sonrası 10. gün lenfoid engraftman sağlandı. Diğeri hastaya haploidentik anneden nakil yapıldı ve posttransplant siklofosfamid tedavisi verildi, CSA ve MMF olmak üzere GVHH profilaksisi verildi. Nakil sonrası 14. gün lenfoid engraftman sağlandı, ancak bu hastada BCG disseminasyonu olması nedeni ile antitüberküloz tedavi başlandı ve grade 2 akut cilt GVHH nedeni ile mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldı. Her iki hasta da şu an GVHH olmaksızın takip edilmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda 1997-2017 yıllar arasında AKİY tanısı alan ve diğer merkezlerde tanı alıp tedavi için tarafımıza sevk edilen 68 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmadaki amacımız bu olgularda doktora başvuru nedenlerinin, klinik ve immünolojik özelliklerinin incelenmesi, tanıya götüren semptomların başlangıç zamanı ile tanı arasında geçen sürenin belirlenmesi ve hastaların prognozlarının değerlendirilerek bu hastaların bundan sonraki izlem ve tedavileri için bir rehber oluşturabilmektir.

Ağır kombine immün yetmezlik prevalansı ve kalıtımı bölgelere ve ırklara göre değişmektedir. Batı toplumlarında X'e bağlı geçiş gösteren fenotiplerin sık olmasına karşın ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle otozomal resesif geçiş gösteren AKİY tipleri daha sık görülmektedir (2,14,15). Avrupa'da 37 merkezde 1968-2005 yıllar arasında HKHN yapılan PİY'li hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği en geniş seri Gennery ve arkadaşları (11) tarafından 2010 yılında raporlanmıştır. Bu çalışmada toplam 699 AKİY ve 783 AKİY-DIŞI hasta değerlendirilmiş olup AKİY grubunda T-B+ fenotip baskın olarak izlenmiştir. Amerika'da 2010-2014 yıllar arasında, Primer İmmün Yetmezlik Tedavi Birliği [The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC)]'ne kayıtlı 68 tipik ve 32 atipik AKİY olgusunun HKHN sonuçları değerlendirilmiştir. Tipik AKİY'e neden olan genetik defektler arasında  $\gamma$ c zinciri kodlayan IL-2 reseptör gen (IL2RG) mutasyonları sonucunda oluşan T-B+ fenotipin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (57). Çalışmamızda değerlendirilen 68 hastanın tanılara göre dağılımı irdelendiğinde, T-B- fenotipin T-B+ fenotipe göre daha sık olduğu belirlendi. Fazlollahi ve arkadaşları (59) tarafından, İran'da 2006-2015 yıllar arasında 63 AKİY olgusunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada, hastaların büyük çoğunluğunu (%34,9) T-B-NK+ fenotipin oluşturduğu ve en sık RAG1/RAG2 mutasyonlarının neden olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda; Konya'da 2001-2006

yıllar arasında PİY tanılı 1054 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada 25 AKİY tanılı hastadan 8 (%32)'i T-B+ fenotipe sahipken 10 (%40) hasta T-B- fenotipte izlenmiştir (14). Kliniğimizde Cipe ve arkadaşlarının (58), 2000-2010 yıllar arasında haploidentik nakil yapılan 15 AKİY olgusunun klinik özelliklerini ve nakil sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında da benzer şekilde hastaların çoğunun otozomal resesif geçiş gösteren AKİY fenotipinde (T-B-NK+ ya da T-B+NK+) olduğu belirlenmiştir.

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöriyel hastalıkların riskini arttırmaktadır. Ülkemizde AKİY görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte akraba evliliği oranının yüksek olması bu hastalıklar yönünden önemli ölçüde risk oluşturmaktadır. Çalışmamızda hastaların %69,1'inin soygeçmişinde akraba evliliğinin olduğu tespit edildi, %41,2'sinde ise ailede AKİY öyküsü ya da ölen kardeş öyküsü mevcuttu. İran'da 2006-2015 yılları arasında 63 AKİY olgusunun değerlendirildiği çalışmada hastaların %87,3'ünde akraba evliliği, %54'ünde ailede AKİY öyküsü bildirilmiştir (59). Yorulmaz ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada ise akraba evliliği oranı ağır kombine immün yetmezlikte en yüksek (%84) bulunmuştur.

Bilindiği gibi AKİY periferik kanda T hücre yokluğu ile karakterize, yaşamın ilk aylarından itibaren hayatı tehdit eden enfeksiyonların görüldüğü ve tedavi edilmezse doğal seyri itibari ile ilk 1-2 yıl içinde ölümlü sonuçlanan en ağır PİY hastalığıdır. Bu nedenle hastalar diğer primer immün yetmezliklere göre daha erken semptom verdiklerinden daha erken tanı alırlar (2,3,5). Çalışmamızda yer alan AKİY hastalarının median tanı yaşı 3,35 ay olarak izlendi. Ailede AKİY ya da ölen kardeş öyküsü olan hastaların ise aile öyküsü olmayan hastalara göre daha erken tanı aldığı belirlendi ( $p<0,05$ ). Neven ve arkadaşları (9) tarafından HKHN yapılan 90 AKİY tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada, benzer şekilde hastaların median tanı yaşı 4 ay olarak bildirilmiştir. 2000-2009 yıllar arasında 240 AKİY olgusunun değerlendirildiği çalışmada, hastalarının median tanı yaşı 138,5 gün olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada 3,5 ay ve daha erken tanı alan hastalarda, ailede AKİY öyküsü daha sık, nakil öncesinde ve nakil sürecinde aktif enfeksiyon daha az izlenmiştir (51).



Hastalarımızın semptomlarının ortanca 1 ayda başladığı, semptomların başlaması ile tanı arasında geçen sürenin ortanca 2 ay olduğu izlendi, ancak bu süre 8,5 aya kadar gecikebiliyordu. Tanı anında semptomu olmayan 4 hasta mevcuttu ve semptomsuz tanı alan hastaların tümünde ailede AKİY nedeni ile kaybedilmiş kardeş öyküsü vardı, bu hastalardan biri prenatal tanı almıştı. PİY tanısında hastaların öyküsünde ebeveyn akrabalığı ya da benzer hastalıktan kaybedilen kardeş öyküsü olması önemli uyarıcı parametrelerdir. Öyküde bunlara dikkat edilmediği takdirde olguların tanı alması gecikmektedir.

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda erken süt çocukluğu döneminden itibaren bakteriyel, viral, protozoal ve fungal ajanlarla ağır enfeksiyonlar sık görülmektedir (6). En sık etkilenen sistemler solunum sistemi ve gastrointestinal sistem olup, çalışmalarda en sık saptanan klinik bulgular tekrarlayan ve direngen seyreden ishal, akciğer enfeksiyonu ve oral kandidiyazis olarak bildirilmiştir (14,43,59). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde en sık saptanan klinik bulgular akciğer enfeksiyonu (%77,9), oral kandidiyazis (%72,1) ve persistan ishal (%50) olarak izlendi. Bunlardan özellikle tedaviye dirençli ve tekrarlayan oral kandidiyazis T hücre disfonksiyonu olan immün yetmezliklerde görülebilmektedir.

Hastalarımızın başvuru anında %89,7'sinde lenfopeni mevcuttu. Bu nedenle klinik bulguların kombine immün yetmezliği işaret ettiği olgularda tam kan sayımında lenfopeni olması uyarıcı olmalı ve bu hastalarda immünoglobulinler, periferik kan lenfosit alt grupları, HLA-DR ekspresyonu ve in vitro lenfosit fonksiyonları denetlenmelidir.

AKİY'de tek küratif tedavi kök hücre naklidir (2). Yapılan çalışmalarda nakil sonuçlarını etkileyen önemli parametreler AKİY fenotipi, donör tipi, nakil yaşı ve nakil öncesinde enfeksiyon varlığı olarak belirtilmiştir (11).

Çalışmamızda değerlendirilen AKİY tanılı 68 hastanın 57'sine, bazılarında birden fazla sayıda olmak üzere toplam 82 HKHN yapıldı, nakil yapılamayan 11 hasta ise kaybedildi. Nakil yapılan hastalarımızın %45,6'sı T-B+ fenotipe sahipken %54,4'ü T-B- fenotipte idi. AKİY fenotipinin sağkalım

üzerine anlamlı etkisinin olmadığı belirlendi. Gennery ve arkadaşları (11) tarafından, 1968-2005 yıllar arasında HKHN yapılan 699 AKİY olgusunun değerlendirildiği çalışmanın sonuçlarına göre T-B+ fenotipte sağkalım, T-B- fenotipe göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. 2000-2009 yıllar arasında 240 AKİY olgusunun değerlendirildiği çalışmada, genotip ve fenotipin sağkalım üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir (51). 2010-2014 yılları arasında PIDTC'e kayıtlı 68 tipik ve 32 atipik AKİY olgusunun transplant sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, genotipin immün rekonstitüsyon üzerine olan etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada T-B+ fenotipe neden olan mutasyonlarda (IL2RG, JAK3, IL7R), B hücre rekonstitüsyonu, T-B- fenotipe neden olan mutasyonlara (RAG1, RAG2, DCLRE1C) göre daha yüksek izlenmiştir. Transplanttan 1 yıl sonra IVIG tedavisinin devam etmesinde ise genotipin bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (57). Bizim çalışmamızda, nakil sonrası yaşayan hastaların %46,5 (n=20)'inde IVIG tedavisine devam edildi. Bu olguların 14'ü T-B- (bu hastaların hepsine tam uygun donörden nakil yapıldı) fenotipe sahipken, 6'sı T-B+ (bu hastaların 4'üne haploidentik, 2'sine tam uygun donörden nakil yapıldı) fenotipte idi. Nakil sonrası IVIG ihtiyacının, T-B- fenotipte ( $p<0,05$ ), tam uygun nakil yapılan hastalarda ( $p<0,01$ ) ve hazırlama rejimi verilmeyen hastalarda ( $p<0,01$ ) daha fazla oranda devam ettiği görüldü.

Donör tipi, transplant başarısını etkileyen en önemli parametrelerden biridir (11). Tam uyumlu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım diğer donör tiplerine göre daha yüksek, nakil ile ilişkili morbiditeler daha düşük izlenmektedir (45). Tam uygun donör yokluğunda ebeveynden haploidentik donör, tam uygun akraba dışı donör (MUD) ve umbilikal kord kanı diğer alternatif donör kaynaklarıdır. Akraba dışı tam uygun donörden yapılan nakillerin başarısı tam uygun aile içi donörden yapılanlarla benzer sonuçlar vermektedir (60). Ancak akraba dışı tam uygun nakillerde nakil süreci gecikebilir ve bu gecikme akrabadan tam uyumlu nakillere göre daha düşük sağkalıma neden olabilmektedir (45,51). Amerika'da iki merkezde 1990-2004 yıllar arasında, 94 AKİY olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, tam uygun nakillerde sağkalım %92,3 izlenirken, MUD nakillerde %80,5, haploidentik

nakillerde ise %52,5 olarak bildirilmiştir (60). Avrupa'da Gennery ve arkadaşları tarafından (11) yapılan çok merkezli çalışmada, 2000-2005 yılları arasında tam uygun kardeş donörlerden yapılan nakillerde 3 yıllık sağkalım %90, tam uygun aile içi donörlerden yapılanlarda %83 bulunmuştur. Haploidentik donörlerden yapılan nakillerde 3 yıllık sağkalım %66, akraba dışı tam uygun donörlerde ise %69 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada AKİY'li hastaların yaklaşık 2/3'üne haploidentik nakil yapılmıştır. Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmaların farklı sonuçları yansıtması, AKİY formlarının dağılım farklılığı ve akraba dışı nakil gruplarındaki hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların 28 (%49,1)'ine tam uyumlu kardeş ya da kardeş dışı tam uyumlu aile içi donörden, 29 (%50,9)'una yarı uygun (haploidentik) aile içi donörden HKHN yapıldı. Gennery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak tam uygun donörlerden (tam uygun kardeş ve tam uygun aile içi birey) yapılan nakillerde sağkalım %92,9, haploidentik nakillerde %69 olarak izledi. Hasta grubumuzda tam uygun donör oranının daha fazla olmasının, akraba evliliği oranının yüksekliği ve ailedeki çocuk sayısının fazlalığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tam uygun nakil yapılan hastaların transplant yaşı ortanca 4,95 ay, haploidentiklerin ise 5 ay idi. Donör tipine göre transplant yaşı değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. Nakil yaşı 6 ay ve daha erken olan hastaların %77,8'i yaşıyorken, nakil yaşı 6 aydan daha büyük olan hastaların %85,7'si yaşıyordu. Nakil yaşının sağkalım üzerine anlamlı etkisi izlenmedi. Nakil yaşı 6 ay ve daha küçük olan kaybedilen hastaların (n=8) tümünde nakil öncesinde ve nakil sürecinde aktif enfeksiyon vardı, 3 hastaya yoğun bakım ünitesinde ve mekanik ventilatör altında nakil yapıldı. Bu hastaların 5'i T-B- fenotipe sahipti ve 7'sine haploidentik donörden nakil yapıldı. Nakil yaşının transplant başarısı üzerine tek başına etkili olmaması; donör tipi, AKİY fenotipi ve hastanın enfeksiyon durumu gibi birçok parametrenin birlikte sağkalımı etkilemesi ile açıklanabilir. Gennery ve arkadaşlarının (11) çalışmasında, nakil yaşı 6 aydan daha erken olan hastalarda, nakil yaşı 12 aydan daha geç olan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım daha iyi izlenmektedir (%68 ve %51,  $p<0,001$ ). Amerika'da 2010-

2014 yılları arasında 68 tipik ve 32 atipik AKİY olgusunun değerlendirildiği çok merkezli çalışmada (57), aile öyküsü ya da yenidoğan taraması ile tanı alan hastalarda transplant yaşı 78 gün izlenirken, klinik bulgularla tanı alan hastalarda 239 gün olarak bildirilmiştir ( $p<0,001$ ). Bu hastaların nakil yaşı 3,5 ay ve daha erken olanlarda, nakil yaşı 3,5 ayın üzerinde olanlara göre daha az aktif enfeksiyon izlenmiştir ( $p<0,001$ ) (57). Çalışmamızda donör tipi ile immünofenotipe göre nakil yaşları değerlendirildiğinde, T-B+ ile T-B- fenotip arasında nakil yaşı açısından fark saptanmazken, T-B- fenotipe sahip hastalarda, tam uygun donörden yapılan nakillerde nakil yaşı haploidentik nakillere göre istatistiksel anlamlı olarak daha erken bulundu ( $p<0,05$ ). T-B- fenotipe sahip hastalara yapılan nakillerin genellikle hazırlama rejimi gerektirmesi ve hastaların enfeksiyon durumunun hazırlama rejimi uygulamasını geciktirmesi, bu hastalarda daha geç nakil yapılmasına neden olabilmektedir.

Primer graft yetmezliği, T hücre rekonstitüsyonunun gecikmesi ve graft kaybı gibi nedenlerle hastalarımızın 16'sına birden fazla HKHN yapıldı. Birden fazla HKHN yapılanların 6'sı tam uygun, 10'u haploidentik idi. Tam uyumlu donörden tekrarlayan HKHN yapılan 6 hastanın 5'i T-B-NK+ fenotipe sahipti. T-B- fenotipte, allojenik hücrelerle yarışan çok sayıda double negatif timik hücre olması ve buna ek olarak, NK hücre varlığında graft reddi riskinin yüksek olması nedeni ile engrafman başarısızlığı oranı yüksek olarak izlenmektedir. Tekrarlayan HKHN gerektiren haploidentik nakillerde de 5 hasta T-B-NK+ fenotipte idi ve bu hastaların 8'inde ilk nakillerinde hazırlama rejimi kullanılmazken, 6 hastada tekrarlayan nakillerde hazırlama rejimi kullanıldı. Haploidentik nakillerde tekrarlayan nakil gereksiniminin T-B- fenotipe ek olarak, nakil öncesi hastanın klinik durumunun ağırlığı nedeniyle hazırlama rejimi kullanılamaması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda HKHN yapılan 57 hastanın 13 (%22,8)'üne hazırlama rejimi uygulandı. Bu hastaların 11'i T-B-NK+ fenotipte idi, 2 hasta ise T-B-NK+ fenotipe sahipti. Hazırlama rejimi uygulanan hastaların 11'ine haploidentik donörden nakil yapılırken bir hastaya tam uyumlu kardeşten ve bir hastaya tam uyumlu anneden nakil yapıldı. Tam uyumlu donörden

hazırlama rejimi verilerek nakil yapılan hastaların ikisi de T-B-NK+ fenotipte idi. Neven ve arkadaşlarının (9), HKHN yapılan 90 AKİY olgusunun nakil sonuçlarını ve uzun süreli izlemlerini değerlendirdiği çalışmada, hastaların %43,5'una hazırlama rejimi verilmiş olup, miyeloid engrafman ve T hücre rekonstitüsüyonu miyeloablatif hazırlama rejimi alanlarda daha yüksek izlenmiştir. Miyeloid kimerizm ise yüksek B hücre rekonstitüsüyonu ve daha az IVIG replasman tedavi ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. 2000-2014 yılları arasında HKHN yapılan 100 AKİY (68 tipik AKİY, 32 atipik AKİY) olgusunun değerlendirildiği çalışmada da azaltılmış yoğunluklu ya da miyeloablatif hazırlama rejimi kullanılan hastalarda T, B hücre ve miyeloid kimerizm belirgin olarak daha yüksek izlenmiştir. Bu hastaların hazırlama rejimi uygulanmayan hastalara göre daha az IVIG replasman tedavi ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (57). Hazırlama rejimi verilen hastalarda immün rekonstitüsüyonun daha iyi sağlanmasının yanı sıra bazı erken ve geç komplikasyonlar görülebilmektedir (45). Özellikle miyeloablatif dozda busulfan verilen hastalarda, VOD en önemli erken yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (53). Ek olarak busulfan kullanımına bağlı dental anomaliler, tiroid disfonksiyonu, gelişme geriliği ve puberte gecikmesi gibi geç yan etkiler görülebilmektedir (43,62,63). Çalışmamızda hastaların 4 (%7)'ünde nakil sonrasında VOD gelişti, bu hastalara busulfan içeren hazırlama rejimi verilerek haploidentik donörden nakil yapılmıştı. Rao ve arkadaşları (53) tarafından, 1994-1998 yılları arasında 19 primer immün yetmezlik tanılı hastaya (7 hasta AKİY, 12 hasta diğer primer immün yetmezlikler) miyeloablatif hazırlama rejimi verilerek yapılan nakiller ile 1998-2002 yılları arasında 33 primer immün yetmezlik tanılı hastaya (6 hasta AKİY, 27 hasta diğer primer immün yetmezlikler) düşük yoğunluklu hazırlama rejimi verilerek yapılan nakiller karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, düşük yoğunluklu hazırlama rejimi alan hastalarda sağkalım %94 izlenirken, miyeloablatif hazırlama rejimi alanlarda %53 oranında izlenmiştir, ölümler ise miyeloablatif hazırlama rejimi alan hastalarda daha yaygın görülen pulmoner komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur. 2000-2009 yılları arasında 240 AKİY olgusunun nakil sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada ise, ölümlerin en çok nakil

sonrasında ilk yılda enfeksiyonlar ve pulmoner komplikasyonlar nedeni ile olduğu ve miyeloablative dozda hazırlama rejimi kullanılan hastalarda pulmoner komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (51).

Çalışmamızda HKHN öncesi prognoz üzerinde etkili olabilecek önemli klinik durumlar değerlendirildiğinde; hastaların nakil öncesinde ve nakil sürecinde aktif enfeksiyonunun olmasının sağkalımı önemli derecede etkilediği belirlendi. **Nakil yaşından bağımsız olarak, nakil öncesinde enfeksiyonu olmayan ya da enfeksiyonu tedavi olan hastaların tamamı (%100) yaşıyor, nakil sürecinde aktif enfeksiyonu olan hastaların %74,4'ü yaşıyordu (p<0,05).** 2000-2009 yılları arasında 240 AKİY olgusunun nakil sonuçlarının değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, hastaların %71'inde transplant öncesinde aktif enfeksiyon izlemiştir. Bu çalışmada nakil yaşı 3,5 ay ve daha erken olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %94 izlenirken, nakil yaşı 3,5 ayın üzerinde ve nakil öncesinde enfeksiyonu olmayan ya da tedavi olan hastalarda sağkalım sırasıyla %90 ve %82 olarak bildirilmiştir. Nakil yaşı 3,5 ayın üzerinde ve nakil sürecinde aktif enfeksiyonu olan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %50 olarak belirtilmiştir (51). AKİY olgularının enfeksiyonlarla karşılaşmadan erken tanı alabilmesi ancak tüm yenidoğanların bu hastalık yönünden taranmaları ile mümkündür. Erken tanı, hastalık için kuratif tedavi olan kök hücre naklinin erken yapılmasına olanak sağlayacak ve hastaların yaşam şanslarını arttıracaktır.

Graft versus host hastalığı, HKHN sonrasında görülebilecek en önemli komplikasyondur. Çalışmamızda hastaların %42,1'ine GVHH profilaksisi verildi, bu hastaların 7'sine tam uygun donörden, 17'sine ise haploidentik donörden HKHN yapıldı. Hastaların 31 (%54,4)'inde akut GVHH gelişti (bu hastaların biri grade 3, biri grade 4 düzeyinde idi), 6 hastada ise izlem sırasında kronik GVHH gelişti. Bu hastaların 4'üne mezenkimal kök hücre infüzyonu verildi. 2000-2009 yılları arasında 240 AKİY olgusunun nakil sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, hastaların %20'sinde grade 2-4 akut GVHH, %8'inde grade 3-4 akut GVHH, %15'inde ise izlemde kronik GVHH gelişmiştir. Bu çalışmada donör tipi ile GVHH insidansı arasında belirgin ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (51). 2010-2014 yılları arasında 68 tipik ve 32

atipik AKİY olgusunun değerlendirildiği çalışmada ise hastaların büyük çoğunluğuna GVHH profilaksisi verilmiş olup, hastaların %19'unda grade 2-4 ve %8'inde grade 3-4 akut GVHH geliştiği, %16'sında kronik GVHH geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada da GVHH ile donör tipi ve hazırlama rejimi kullanımı arasında belirgin ilişki saptanmamıştır (57).

HKHN sonrası hastalarımızın 46 (%80,7)'sı yaşıyorken, 11 (%19,3) hasta kaybedildi. Kaybedilen hastaların 2'sine tam uygun donörden, 9'una haploidentik donörden nakil yapılmıştı. Kaybedilen hastaların 10'unda nakil sürecinde ciddi enfeksiyon vardı ve 4 hastaya yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör altında nakil yapılmıştı. Bir hasta ise nakilden 3 yıl sonra graft kaybı ve viral enfeksiyona sekonder progresif nörolojik bulgular nedeni ile kaybedildi.

Çalışmamızda AKİY hastalarının nakil sonrası yıllara göre dağılım ve sağkalım oranları değerlendirildiğinde; 2007 yılından itibaren HKHN yapılan hasta sayısında ve sağkalımda belirgin artış izledik. Bu sonuçta; ekibin deneyiminde artışın, yoğun bakım izlem şartlarında iyileşme ve hemodiyafiltrasyonun erken kullanımının, düşük yoğunluklu hazırlama rejimi prokollerinin kullanılmasının, gelişebilecek komplikasyonlarda erken uygulanan yeni tedavi yöntemlerinin etkili olduğunu düşünüyoruz.

AKİY olgularında tam uygun donör yokluğunda MUD donörlerden yapılan nakiller ile önemli başarılar sağlandığı bildirilmektedir (47,48). Bununla birlikte MUD donörlerden yapılan nakillerde sıklıkla hazırlama rejimi kullanılması gerekmekte (51) ve GVHH görülme riski daha yüksek izlenmektedir (48). AKİY tanılı hastalarımızdan ikisine MUD donörden nakil yapılmış olup ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan birine nakil öncesinde FLU, treosulfan ve ATG'den oluşan hazırlama rejimi ve diğer hastaya treosulfan, FLU ve alemtuzumab'dan oluşan hazırlama rejimi verilmiştir. İki hastaya da CSA ve MMF olmak üzere GVHH profilaksisi verilmiştir. MUD nakil yapılan hastalarımızdan birinde akut cilt GVHH gelişmesi nedeni ile 4 kez mezenkimal kök hücre infüzyonu yapılmıştır, ancak bu hastada nakil sonrası transplant ilişkili trombotik mikroangiopati ve

kronik böbrek yetmezliği gelişmesi nedeni hasta kaybedilmiştir. Diğer hasta ise hayatta, iyi durumda ve takiplerine devam etmektedir.

AKİY hastalarında nakil sonrası sağkalımın zamanla daha iyi olmasına karşın, haploidentik nakillerde ex vivo T hücre deplesyonunun maliyetinin yüksek olması, enfeksiyon riski ve yavaş immün rekonstitüsyona neden olması gibi sorunlar devam etmektedir (46,51). Son zamanlarda posttransplant siklofosfamid kullanılarak, in vivo T hücre deplesyonu ile nakil yapılan malign ve non-malign hastalıklarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (64). Hastalarımızdan ikisine postransplant siklofosfamid tedavisi verilerek nakil yapılmış ve bu hastalar ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların ikisine de CSA ve MMF olmak üzere GVHH profilaksisi verilmiştir. Hastalardan birinde grade 2 akut cilt GVHH gelişmesi nedeni ile mezenkimal kök hücre infüzyonu yapılmıştır. İki hastada da engraftman sağlanmış olup takiplerine devam etmektedir.

Sonuç olarak AKİY, periferik kanda T hücre yokluğu ile karakterize en ağır primer immün yetmezlik hastalığıdır. Ülkemizde akraba evliliklerinin yaygın olması nedeni ile tahmin edilenden daha sık görüldüğü öngörülmektedir. Hastalarda klinik semptomlar erken süt çocukluğu döneminde başlar ve erken tanı almadığı takdirde bu hastalar yaşamlarının ilk 1-2 yılı içinde tekrarlayan enfeksiyonlar ve bunlara bağlı gelişen organ hasarları nedeni ile kaybedilirler. Tekrarlayan ve tedaviye dirençli moniliyazis, pnömoni, direngen ishal ve gelişme geriliğinin bu hastalarda en sık görülen klinik bulgular olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, bu klinik bulgularla gelen hastalar AKİY açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Hastaların erken tanı alması, bu hastalarda tek küratif tedavi olan kök hücre naklinin erken yapılmasına olanak sağlayacaktır. Doğumda asemptomatik olan AKİY olgularının henüz enfeksiyonlarla karşılaşmadan tanı alabilmeleri ancak tüm yenidoğanların bu hastalık yönünden taranması ile mümkündür. Nitekim AKİY, ABD'de 2010 yılında bütün eyaletlerde Ulusal Tarama Paneline eklenmiştir. Ülkemizde de AKİY'in yenidoğan tarama programına katılması, bu hastalığın gerçek sıklığı hakkında veri elde etmemizi sağlayacak, tarama programı ile tanı konulan hastalarsa erken tedavi şansına sahip olacaktır.



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'na 1997-2017 yıllar arasında başvuran AKİY tanılı 68 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Hastaların immünfenotipe göre dağılımlarında; %55,9 (n=38)'u T-B-NK+, %25 (n=17)'i T-B+NK+, %17,6 (n=12)'sı T-B+NK-, %1,5 (n=1)'u T-B-NK- fenotipe sahipti. T-B- fenotipin, T-B+ fenotipe göre daha sık izlendiği belirlendi.
2. Hastaların 47 (%69,1)'sinde ebeveyn akrabalığı vardı, 12 (%17,6)'sinde ailede AKİY öyküsü olup, 27 (%39,7) hastanın öyküsünde kardeş ölümü vardı.
3. Hastaların median tanı yaşı 3,35 ay olup yaş aralıkları prenatal tanı ile 15 ay arasında değişmekteydi. Ailede AKİY ya da ölen kardeş öyküsü olan hastaların median tanı yaşı 2,5 ay izlenirken, aile öyküsü olmayan hastalarda 3,87 ay olarak saptandı (p<0,05).
4. Hastalarda median semptom başlama yaşı 1 ay olup yaş aralıkları doğumdan itibaren ile 6 ay arasında değişmekteydi. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen median sürenin 2 ay (0-8,5 ay) olduğu belirlendi. Semptomsuz tanı alan 4 hastada da ailede AKİY nedeni ile kaybedilen kardeş öyküsü olduğu izlendi.
5. AKİY olgularının en sık tekrarlayan ve dirençli seyreden oral moniliyazis, akciğer enfeksiyonu ve ishal nedeni ile başvurduğu görüldü. Oral moniliyazis %72,1, akciğer enfeksiyonu (pnömoni-bronşiolit) %77,9, gastrointestinal sistem enfeksiyonu %50 oranında saptandı. Bunlara ek olarak hastaların %25'inde sepsis, %35,3'ünde CMV enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlar tespit edildi.
6. Hastalarımızın başvuru anında 61 (%89,7)'inde lenfopeni saptandı.
7. Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 57'sine bazılarında birden fazla sayıda olmak üzere toplam 82 HKHN yapıldı, nakil yapılamayan 11 hasta ise kaybedildi.

8. Birden fazla HKHN yapılanların 6'sı tam uygun, 10'u haploidentik idi. Tam uyumlu donörden tekrarlayan HKHN yapılan 6 hastanın 5'i T-B-NK+ fenotipe sahipti. Tekrarlayan HKHN gerektiren haploidentik nakillerde de 5 hasta T-B-NK+ fenotipte idi ve bu hastaların 8'inde ilk nakillerinde hazırlama rejimi kullanılmazken, 6 hastada tekrarlayan nakillerde hazırlama rejimi kullanıldı.
9. Nakil yapılan 57 hastanın 28 (%49,1)'ine tam uyumlu kardeş ve kardeş dışı tam uyumlu aile içi donörden olmak üzere HLA doku grubu tam uyumlu donörden, 29 (%50,9)'una yarı uygun (haploidentik) aile içi donörden HKHN yapıldı.
10. Tam uygun nakil yapılan hastaların transplant yaşı ortanca 4,95 ay (1-11 ay), haploidentik nakillerin ise 5 ay (1,5-10 ay) idi. Donör tipi ile nakil yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,867$ )
11. Nakil öncesi hazırlama rejimi haploidentik nakillerin 11'ine, tam uygun nakillerin 2'sine verildi. Bu hastaların 11'i T-B-NK+ fenotipte idi, 2 hasta ise T-B+ $NK+$  fenotipe sahipti. Tam uyumlu donörden hazırlama rejimi verilerek nakil yapılan hastaların ikisi de T-B-NK+ fenotipte idi. Hazırlama rejimi haploidentik nakillerde anlamlı olarak daha fazla kullanıldı ( $p<0,001$ ).
12. GVHH profilaksisi için 24 (7'si tam uygun, 17'si haploidentik) hastaya siklosporin A (CsA) verildi. GVHH profilaksisi haploidentik nakillerde anlamlı olarak daha fazla verildi ( $p<0,05$ ).
13. Nakil yapılan 57 hastanın 43 (%75,4)'ünde nakil öncesi aktif enfeksiyon vardı, 11 (%19,3) hastanın nakil öncesi enfeksiyonu vardı ancak tedavi olmuştu, 3 (%5,3) hastanın ise enfeksiyonu yoktu. 19 (%33,3) hastada CMV antijenemisi saptandı. 43 (%75,4) hastada akciğer enfeksiyonu vardı. 15 (%26,3) hastanın yoğun bakım ve 6 (%10,5) hastanın mekanik ventilasyon (MV) gereksinimi mevcuttu. 25 (%43,9) hastada enfeksiyonlara sekonder organ hasarı vardı.
14. Tam uygun nakillerde verilen median kök hücre volümü 102 ml, CD34+ hücre sayısı  $7,5 \times 10^6 / \text{kg}$  ( $1,7-31 \times 10^6 / \text{kg}$ ) idi. Haploidentik

nakillerde verilen median kök hücre volümü 70 ml, CD34+ hücre sayısı  $27,7 \times 10^6 / \text{kg}$  ( $1,03-70 \times 10^6 / \text{kg}$ ) idi.

15. Hastaların 36 (%63,2)'sında birinci nakil sonrasında engrafman sağlanırken, 12 hastada tekrarlayan nakiller sonrasında engrafman sağlandı. Engrafman sağlanamayan 9 hastanın 8'i kaybedildi.
16. Lenfoid engrafman zamanı tam uygun donörlerde 7-18 gün; median 9 gün, haploidentik grupta ise 12-64 gün; median 25,5 gün olarak izlendi. Tam uygun donörlerden yapılan nakillerde lenfoid engrafman süresi haploidentik nakillere göre anlamlı olarak daha kısa saptandı ( $p < 0,001$ ).
17. Haploidentik nakil yapılan 4 (%7) hastada hepatik veno okluziv hastalık (VOD) tespit edildi.
18. Nakil sonrası 25 (%43,9) hastada BCG aşısına sekonder disseminasyon saptandı.
19. HKHN sürecinde 31 (%54,4) hastada (15'ü tam uygun, 16'sı haploidentik) akut GVHH gelişti (1 hastada grade 3, 1 hastada grade 4 düzeyinde idi). Toplam 6 hastada izlem sırasında kronik GVHH (3 hastada kronik cilt GVHH, 2 hastada kronik pulmoner GVHH, 1 hastada kronik karaciğer GVHH) gelişti. Bu hastaların 4'üne mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldı.
20. HKHN sonrası toplam 57 hastanın 46 (%80,7)'sı yaşıyorken, 11 (%19,3) hasta (2'si tam uygun, 9'u haploidentik) kaybedildi.
21. Nakil yaşının ve T-B+ fenotipin ölüm oranı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ( $p=0,729$  ve  $p=0,493$ ).
22. Tam uygun donörden nakil yapılan hastalarda ( $n=28$ ) %92,9 sağkalım izlenirken, haploidentik donörden nakil yapılanlarda ( $n=29$ ) %69 sağkalım izlendi. Tam uygun nakillerde haploidentiklere göre sağkalım anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

23. Nakil öncesinde aktif enfeksiyonu olan hastalarda (n=43) sağkalım %74,4 saptandı. Nakil öncesinde enfeksiyonu olmayan ya da enfeksiyonu olan ancak tedavi edilen hastalarda (n=14) ise sağkalım %100 olarak izlendi. Nakil öncesi enfeksiyon durumunun sağkalım üzerine önemli etkisi olduğu saptandı (p<0,05).
24. Nakil öncesi akciğer enfeksiyonu olan ya da yoğun bakım ünitesi gereksinimi olan hastaların sağkalımlarında anlamlı farklılık bulunmazken, mekanik ventilatör gereksinimi olan ve organ hasarı olan hastaların sağkalım oranları belirgin düşük izlendi (p<0,05).
25. CMV antijenemisi, hazırlama rejimi verilmesi, BCG aşısı ve BCG disseminasyonu varlığının ölüm oranı üzerine anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi (p>0,05).
26. Çalışmamızda, nakil sonrası yaşayan hastaların %46,5 (n=20)'inde IVIG tedavisine devam edildi. Nakil sonrası IVIG ihtiyacının, T-B- fenotipte (p<0,05), tam uygun nakil yapılan hastalarda (p<0,01) ve hazırlama rejimi verilmeyen hastalarda (p<0,01) daha fazla oranda devam ettiği görüldü.

## ÖZET

Ağır kombine immün yetmezlik farklı genetik nedenlere bağlı T ve B lenfositlerin sayı ve fonksiyonlarında bozuklukla karakterize bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Tek küratif tedavi kök hücre naklidir ve hastalar nakil yapılmadığında ilk 2 yaşta enfeksiyonlardan kaybedilmektedir. Çalışmamızda 1997-2017 yılları arasında AÜTF Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'na başvuran 68 AKİY tanılı olgunun klinik, immünolojik özellikleri ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası izlemleri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların semptomlarının ortanca 1 (0-6 ay) ayda başladığı, AKİY tanısını ortanca 3,35 (prenatal-15 ay) ayda aldığı, şikayetlerle tanı arasında geçen sürenin ortanca 2 (0-8,5 ay) ay olduğu belirlendi. Olguların %69,1'inde (n=47) eş akrabalığı vardı. Olguların immünolojik fenotipe göre değerlendirmesinde, T-B- fenotipin (%57,4), T-B+ fenotipe (%42,6) göre daha sık görüldüğü belirlendi. Hastaların en sık polikliniğe başvurma nedenleri tekrarlayan ve dirençli seyreden oral moniliazis (%72,1), akciğer enfeksiyonu (%77,9) ve ishal (%50) olarak izlendi. Hastaların 57'sine, bazılarında birden fazla sayıda olmak üzere toplam 82 HKHN yapıldı, nakil yapılmayan 11 hasta ise kaybedildi. Tam uygun donörden nakil yapılan hastaların ortanca nakil yaşı 4,95 ay, haploidentiklerin ise 5 ay idi. Hastaların 28 (%49,1) 'ine aile içi tam uyumlu donörden, 29 (%50,9)'una haploidentik donörden HKHN yapıldı. Tam uyumlu donörden HKHN yapılan olgularda sağkalım %92,9 olarak saptandı, haploidentik donörden yapılan nakillerde sağkalım %69 olarak bulundu ( $p<0,05$ ). Hastaların 36 (%63,2)'sında birinci nakil sonrasında engrafman sağlanırken, 12 hastada tekrarlayan nakiller sonrasında engrafman sağlandı. Engrafman sağlanamayan 9 hastanın 8'i kaybedildi. Tam uygun donörlerden yapılan nakillerde lenfoid engrafman süresi haploidentik nakillere göre anlamlı olarak daha kısa saptandı ( $p<0,001$ ). Nakil sonrası 4 (%7) hastada (bu hastalara haploidentik donörden hazırlama rejimi verilerek nakil yapıldı) hepatik veno okluziv hastalık (VOD) tespit edildi. 25 (%43,9) hastada BCG aşısına sekonder disseminasyon saptandı. HKHN sürecinde 31 (%54,4) hastada (15'ü tam uygun, 16'sı

haploidentik) akut GVHH gelişti, bu hastaların birinde grade 3, birinde grade 4 düzeyinde idi. Toplam 6 hastada izlem sırasında kronik GVHH gelişti ve bu hastaların 4'üne mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldı. Hastaların 25 (%43,9)'inde nakil öncesinde ve/veya sonrasında CMV enfeksiyonu mevcut idi. HKHN sonrası toplam 57 hastanın 46 (%80,7)'sı yaşıyorken, 11 (%19,3) hasta (2'si tam uygun, 9'u haploidentik) kaybedildi. **Nakil öncesinde aktif enfeksiyonu olan hastalarda (n=43) sağkalım %74,4 saptandı. Nakil öncesinde enfeksiyonu olmayan ya da enfeksiyonu olan ancak tedavi edilen hastalarda (n=14) ise sağkalım %100 olarak izlendi.** Nakil öncesi enfeksiyon durumunun sağkalım üzerine önemli etkisi olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Nakil öncesi akciğer enfeksiyonu olan ya da yoğun bakım ünitesi gereksinimi olan hastaların sağkalımlarında anlamlı farklılık bulunmazken mekanik ventilatör gereksinimi olan ve organ hasarı olan hastaların sağkalım oranları belirgin düşük idi ( $p<0,05$ ). CMV antijenemisi, hazırlama rejimi verilmesi, BCG aşısı ve BCG disseminasyonu varlığının ölüm oranı üzerine anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi. Sonuç olarak; HKHN ağır kombine immün yetmezlik hastalarında tam uyumlu donör yokluğunda bile hayat kurtarıcı tedavidir. Ağır kombine immün yetmezliğin ulusal yenidoğan tarama programına alınması hastalığın gerçek sıklığının belirlenmesine olanak sağlayacak ve bu hastalara erken tanı ve yaşam şansı sunacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Ağır kombine immün yetmezlik, sık enfeksiyon, kök hücre nakli, akraba evliliği, tedavi

## SUMMARY

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a primary immunodeficiency disorder characterized by impairment in the number and function of T and B lymphocytes due to different genetic causes. The only curative treatment is stem cell transplantation and patients die during the first 2 years because of infections when not transplanted. In our study, clinical, immunologic features and hematopoietic stem cell transplantation follow-up of 68 patients with SCID who were admitted to the Pediatric Immunology and Allergy Department of Ankara University Medicine Faculty between 1997-2017 were retrospectively evaluated. The median age at symptoms onset was 1 month (range, 0-6 m), the median age at diagnosis was 3.35 months (range, prenatal-15 m) and the median time from symptoms onset to diagnosis was 2 months (range, 0-8.5 m). The consanguinity rate within patients was %69,1 (n=47). Evaluating the cases according to the immunological phenotype, it was found that T-B- phenotype (57,4%) was seen more frequently than T-B+ phenotype (42,6%). Most frequently enrollment of the patients to our clinic were because of recurrent and refractory oral moniliasis (72,1%), pneumonia (77,9%) and diarrhea (50%). A total of 82 HSCTs were performed in 57 patients, several of them in multiple transplantation, and 11 patients who couldn't be transplantation died. The median age at transplantation from matched related donors (MRDs) was 4.95 months and from the mismatched related donors (MMRDs) was 5 months. Of the 57 patients who had HSCT, twenty-eight (49.1%) were from MRDs and 29 (50.9%) were from MMRDs. The survival rate was 92.9% in MRD recipients and 69% in MMRD recipients ( $p < 0,05$ ). While 36 of the patients (63.2%) had engraftment after the first transplantation, in 12 patients were achieved after recurrent transplants. Eight of the 9 patients who had not engraftment were died. The duration of lymphoid engraftment was significantly shorter in MRDs than MMRDs ( $p < 0,001$ ). Hepatic veno occlusive disease (VOD) was detected in 4 (7%) patients after transplantation (all of them received transplantation from MMRDs with conditioned). Twenty-five

(43.9%) patients had BCG dissemination because of BCG vaccination. Acute GVHD developed in 31 patients (54.4%) (15 of them from MRDs, 16 patients from MMRDs) during the HSCT period, with grade 3 in one of these patients and grade 4 in one. In 6 patients developed chronic GVHD during follow-up and 4 of them underwent mesenchymal stem cell infusion. Twenty-five (43.9%) of the patients had CMV infection before and/or after transplantation. While 46 of fifty-seven patients (80.7%) were alive and 11 (19.3%) patients died (2 of them from MRDs, 9 from MMRDs) after HSCT. **The survival rate was 74.4% in patients with active infection (n=43) before transplantation. Survival was 100% in patients who had without prior infection or with infection that had resolved (n=14).** The pre-transplant infection status was found to be a significant effect on survival ( $p < 0,05$ ). While there was no significant difference in the survival of patients with pre-transplant lung infection or intensive care, the survival rate among patients with mechanical ventilation and organ damage were significantly lower ( $p < 0,05$ ). It was found that the presence of CMV infection, transplantation with chemotherapy conditioning, presence of BCG vaccine and BCG dissemination did not indicate a significant difference on the mortality rate. As a result; HSCT is life-saving therapy even in the absence of a fully matched donor in severe combined immunodeficiency patients. Addition severe combined immunodeficiency into the national newborn screening program will allow the determination of the actual frequency of the disease, and will provide early diagnosis and survival opportunities.

**Key words:** Severe combined immunodeficiency, frequent infection, stem cell transplantation, treatment



## KAYNAKLAR

1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Sullivan KE. International Union of Immunological Societies: Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1): 96-128
2. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics Edition 20. In: Buckley RH. Immunology. Severe Combined Immunodeficiency, 2016: 1022-1026
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları, Dördüncü baskı. Elsevier. 2015
4. Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Clinical Immunology Principles and Practise Fourth Edition. Elsevier 2013
5. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S182-194.
6. Derelli E, Bozdoğan G, İkinciogulları A. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik. *sted* 2004. cilt 13. sayı 9. 349
7. Kwan A, et al., Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 302 (7); 729-738
8. Kwan A, Hu D, Song M, Gomes H, Brown DR, Bourque T, Gonzalez-Espinosa D, Lin Z, Cowan MJ, Puck JM. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clinical Immunology*. 2015; 158(1): 29-34
9. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C. et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center

of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2009;113:4114-4124

10. Antoine C, Müller S, Cant A, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation: European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003; 361(9357): 553-560
11. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, Amrolia PJ, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3): 602-610
12. Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, Bihan CL, Rabetrano H, Hoang L, Neven B, Moshous D, Cavazzana M, Blanche S, Fischer A, Audrain M, Durand-Zaleski I. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2015; 135(6): 1589-93
13. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol*. 2015; 39(3): 194-205
14. Yorulmaz A, Artac H, Kara R, Keles S, Reisli I. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmunoloji* 2008; 6(3): 127-134.
15. Kutukçuler N, Gulez N, Karaca NE, Aksu G, Berdeli A. Novel mutations and diverse clinical phenotypes in recombinaise-activating gene 1 deficiency. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 8.
16. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. New York, NY: Oxford University Press; 2014

17. Kilic SS, Ozel M, Hafizoğlu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukcular N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 74-83
18. Drisen G, Van Der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(6): 693-702
19. <http://www.esid.org/registry-number-of-patients>.
20. Yel L. Selektive IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010; 30: 10-16
21. Baştürk B, Sarı S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011; 53: 364-368
22. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007; 27: 497-502
23. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1238: 15-23.
24. Jet van der S, Rolf H.H. G, Mirjam van der B, Joris M. van M, TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol*. 2015; 35: 416-430
25. Glanzmann, E., Riniker, P. Lymphozytopenie: Ein neues Krankheitsbild der Säuglingspathologie. *Ann Paediatr*. 1950; 175: 1-3.
26. Hitzig, W.H. Combined cellular and humoral deficiency states. *Proc R Soc. Med*. 1968; 61(9): 887-889.
27. Giblett, E.R., Anderson, J.E., Cohen, F., Pollara, B., Meuwissen, H.J. Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet*. 1972; 18;2(7786): 1067-1069
28. Modified from Roifman, CM. Grunebaum E. Primary T-cell immunodeficiencies. In Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al,

editors. *Clinical Immunology*, ed 4. Philadelphia, 2013, WB Saunders, Tables 35-1, 35-2, 35-3, 35-4, pp. 440-441

29. Kovanen PE, Leonard WJ. Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev.* 2004; 202: 67-83.
30. Tasher D, Dalal Ilan. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. *The Application of Clinical Genetics.* 2012; 5: 67-80
31. Rossberg S, Schwarz K, Meisel C, Holzhauer S, K hl J, Ebell W, Wahn V, Von Bernuth H. Delayed Onset of (Severe) Combined Immunodeficiency (S)CID (T-B+NK+): Complete IL-7 Receptor Deficiency in a 22 Months Old Girl. *Klin Padiart.* 2009; 221: 339-343
32. Fischer, A., de Saint, B.G., Le Deist, F. CD3 deficiencies. *Curr. Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5(6): 491–495
33. Kung, C., Pingel, J.T., Heikinheimo M., Klemola T, Varkila K, Yoo LI. et al. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. *Nat Med.* 2000; 6(3); 343-345.
34. Shioh LR, Paris K, Akana MC, Cyster JG, Sorensen RU, Puck JM. Severe combined immunodeficiency (SCID) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) associated with a Coronin-1A mutation and a chromosome 16p11.2 deletion. *Clin Immunol.* 2009; 131: 24-30.
35. Niehues T, Perez-Becker R, Schuetz C. More than just SCID - The phenotypic range of combined immunodeficiencies associated with mutations in the recombinase activating genes (RAG) 1 and 2. *Clin Immunol.* 2010; 135(2): 183-192
36. Cossu F, Genetics of SCID. *Italian Journal of Pediatrics.* 2010; 36: 76
37. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, Demerens-de Chappedelaine C, et al. Human adenylate kinase 2

- deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet.* 2009; 41(1): 106-111.
38. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, Pires L, Nahum A, Dalal I, Grunebaum E. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 177-183
  39. ESID Registry-Working Definition for Clinical Diagnosis of PID. 2016
  40. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2013; 122(23): 3749-3758
  41. Rosen FS, Severe combined immunodeficiency: a pediatric emergency. *J Pediatr.* 1997; 130(3): 345-346
  42. Buckley RH, Lucas ZJ, Hattler BG, Zmijewski CM, Amos DB. Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcal botryomycosis: immunological reconstitution by allogeneic bone marrow. *Clin Exp Immunol.* 1968; 3(2): 153-69.
  43. Van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(5); 561-571.
  44. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015; 107(7); 667-672
  45. Heimall J, Puck J, Buckley R, Fleisher TA, Gennery AR, Neven B, Slatter M, Haddad E, Notarangelo LD, Baker KS, Dietz AC, Duncan C, Pulsipher MA, Cowan MJ. Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) for Severe Combined Immunodeficiency Patients: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(3): 379-387

46. Cavazzana-Calvo M, Andre-Schmutz I, Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol.* 2013; 160: 146-152.
47. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, Dalleria D, Atkinson A, Reid B, Notarangelo LD, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006;295:508-518.
48. Dvorack CC, Hassan A, Slatter MA, et al. Comparison of outcomes of HSCT without chemotherapy conditioning using matched sibling and unrelated donors for treatment of SCID. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4): 935-943
49. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *New Engl J Med.* 1989; (321(17): 1174-8.
50. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, Neven B, Moshous D et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood.* 2012; 119(12): 2949-55
51. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009 *N Engl J Med.* 2014; 31(5): 434-446
52. European Society for Immunodeficiencies. Bone marrow transplantation & gene therapy. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for PI.2011. Available at:<http://www.esid.org/bone-marrow-transplantation-updated-ebmtesid-guidelinesfor-haematopoietic-stem-celltransplantation-for-pi-350-0>. Accessed Dec 2011.
53. Rao K, Amrolia PJ, Jones A, Cale CM, Naik P, King D, Davies GE, Gaspar HB, Veys PA. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood.* 2005; 105(2): 879-885.

54. Ferrara, J.L. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009; 373(9674): 1550-1561
55. Gaspar HB, Bjorkegren E, Parsley K, Gilmour KC, King D, Sinclair J. et al. Successful reconstitution of immunity in ADA-SCID by stem cell gene therapy following cessation of PEG-ADA and use of mild preconditioning. *Mol Ther*. 2006; 14(4): 505–513.
56. Ghosh S, Gaspar HB, *Gene Therapy Approaches to Immunodeficiency*. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2017; 31(5): 823-834
57. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood*. 2017; 130(25): 2718-2727
58. Cipe FE, Dogu F, Aytakin C, Yuksek M, Kendirli T, Yildiran A, Bozdogan G, et al. HLA-haploidentical transplantations for primary immunodeficiencies: a single center experience. *Pediatr Transplant*. 2012; 16: 451-457.
59. Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, Movahedi M, Houshmand M, et al. Clinical, Laboratory and Molecular Finding of 63 Patients with Severe Combined Immunodeficiency: A Decade's Experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27(5): 299-304
60. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, Dalleria D, Atkinson A, Reid B, Notarangelo LD, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA*. 2006; 295: 508-518.
61. Cole BO, Welbury RR, Bond E, Abinun M. Dental manifestations in severe combined immunodeficiency following bone marrow transplantations. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25(9): 1007-1009
62. Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD. et al. Thyroid dysfunction after bone marrow transplantation for primary immunodeficiency without the use of total body irradiation in conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 949-953

63. Schuetz C, Neven B, Drovak CC. et al. SCID patients with ARTEMIS vs RAG deficiencies following HCT: increased risk of late toxicity in ARTEMIS deficient SCID. *Blood*. 2014; 123: 281-289
64. Ouederni M, Mellouli F, Khaled MB, Kaabi H, Picard C, Bejaoui M. Successful Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in a Severe Combined Immune Deficiency Patient: a First Report. *J Clin Immunol*. 2016; 36: 437–440





## EKLER

### EK-1. HASTA İZLEM FORMU

#### Hasta İzlem Formu

**Ad / Soyad:**

**Doğum tarihi / Yaş:**

**İlk başvuru yaşı:**

**Semptomların başlama yaşı:**

**Tanı Yaşı (ilk başvurudan farklıysa):**

**Tanıda semptomları:**

**Sık üst solunum yolu enf. (yılıda>8):**

**Pnömoni: Oral moniliazis:**

**Otit: Aşıya bağlı enf.:**

**Sinüzit: Artrit/Osteomyelit:**

**İshal akut/kronik: Otoimmünite:**

**Menenjit/Sepsis: Malignite:**

**Kronik KC hastalığı: Gelişme geriliği:**

**Egzema: Malnütrisyon:**

**Piyodermi: Nörolojik sekel:**

**Allerjik hastalık: Kronik KC hastalığı:**

**Bronşiektazi: BCG aşısı: var / yok**

**CMV: Diğer virüsler:**

**Şikayetler ile tanı arasında geçen süre:**

**Soygeçmiş:**

**Akrabalık:**

**Ailede benzer hastalık öyküsü:**

**Ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi:**

**Tanıda muayene bulguları:**

**Dismorfi:**

**Mikrosefali:**

**Gelişme gerilği:**

**Nöromotor gerilik:**

**Moniliazis:**

**LAP:**

**Hepatomegali, splenomegali:**

**Deri bulguları:**

**BCG yerinde belirginleşme:**

**Alopesi:**

**Tanıda Laboratuar Bulguları:**

**Hb: TLS:**

**BK: TGS:**

**Plt: TES:**

**MCV:**

**RDW:**

**Serum IgG/IgA/IgM/IgE:**

**Kan Grubu: Anti A/Anti B:**

**Periferik kan lenfosit alt grupları:**

**CD3+CD16-CD56-: CD3-CD16+CD56+:**

**CD3+CD4+: CD3+CD8+:**

**CD19+: CD20+:**

**CD45RO: CD4+CD45RO+**

**CD45RA: CD4+CD45RA+**

**TCR gd: HLA-DR:**

**Lenfosit aktivasyonu:**  
**PHA ile 24 st ve 48 st:**  
**CD3+CD25+: CD3+CD69+:**  
**PAAC gr:**  
**Toraks BT/ HRCT:**  
**Diğer:**  
**CMV:**  
**SYVP:**  
**Maternalengraftment:**  
**Genetik çalışma:**

**Tanı:**

**T-B+NK-:**  
**T-B+NK+:**  
**T-B-NK-:**  
**T-B-NK+:**

**Tedavi ve İzlem:**

**Uygulanan Tedavi:**  
**HKHT tarihi:**  
**HKHT yapılma yaşı:**  
**Tanı ile HKHT arası süre:**

**HKHT yapılan donör tipi:**

**Kardeş:**  
**Tam uyumlu akraba:**  
**Haploidantik anne /baba:**  
**MUD:**  
**Kordon kanı(banka):**

**HKHT öncesi enfeksiyon öyküsü:**

**HKHT öncesi YBÜ yatışı:**

**HKHT öncesi organ hasarı:**

**HKHT sayısı:**

**Diğer tedaviler:**

**IVIG: Doz: Süre:**

**TMP-SMX profilaksisi:**

**Hazırlama rejimi: aldı / almadı**

**İzlem süresi:**

**HKHT sonrası BCGitis:**

**HKHT sonrası VOD:**

**aGVHD:**

**CGVHD:**

**CMV:**

**Otoimmünite:**

**T hücre kimerizmi:**

**HKHTden 1 yıl sonra sonrası IVIG alıyor / almıyor:**

**Sonuç:**

**Düzelme:**

**Tedavi komplikasyonları:**

**Ölüm:**