



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI  
VE HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK VE KOMBİNE İMMÜN  
YETMEZLİKLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hatice YILDIZ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2020**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI  
VE HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE  
ARAşTIRMA MERKEZİ**

**AğIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK VE KOMBİNE İMMÜN  
YETMEZLİKLİ HASTALARIN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hatice YILDIZ**

**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Caner AYTEKİN**

**ANKARA  
2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tasarlanmasında ve yürütülmesinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım çok değerli tez hocam Doç. Dr. Caner Aytekin'e,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimleriyle bizlere katkıda bulunan ve her zaman yardımcı olan hocam Prof. Dr. Saliha ŐENEL'e, tüm değerli hocalarımıza, başasistanlarımıza ve değerli uzmanlara,

Çalışmaya başladığım ilk günden itibaren tüm zorlukların üstesinden beraber geldiğim, gece gündüz birlikte çalıştığım ve güzel dostluklar kurduğum başta eşkıdem asistan ekibim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Bugünlere gelmemde desteklerini ve güvenlerini hep yanımda hissettiğim sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hatice YILDIZ**

Ankara /2020

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	vi
TABLOLAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT .....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DOĞAL VE EDİNSEL BAĞIŞIKLIK .....	2
2.2. İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİNİN GELİŞİMİ.....	3
2.2.1. T hücre Gelişimi .....	4
2.2.2. B Hücre Gelişimi .....	10
2.2.3. İmmünglobulinler.....	13
2.2.4. Doğal Öldürücü (NK) Hücreler .....	15
2.3. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER .....	16
2.4. AĞIR KOMBİNE VE KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER .....	19
2.4.1. Tanım ve Sıklık.....	19
2.4.2.Sınıflandırma .....	19
2.4.3. Patogenez.....	21
2.4.4. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Alt Tipleri .....	21
2.4.4.1. T-B- AKİY .....	21
2.4.4.2. T-B+ AKİY .....	23

2.4.5. Kombine İmmün Yetmezlik Alt Tipleri .....	25
2.4.4. Klinik Bulgular .....	30
2.4.5. Fizik Muayene Bulguları .....	31
2.4.5. Laboratuvar Bulguları .....	32
2.4.6. Tanı .....	32
2.4.7. Tedavi .....	34
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>36</b>
3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ .....	36
3.1.1. Tanı Kriterleri .....	36
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ .....	39
3.3. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ .....	39
3.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ .....	39
3.5. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ .....	40
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	40
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANILARI .....	41
4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ .....	44
4.3. AİLE ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN TANI YAŞI DEĞERLENDİRİLMESİ .....	48
4.4. HASTALARDA GÖRÜLEN ENFEKSİYON HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	50
4.5. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARDA GÖRÜLEN DİĞER BULGULAR .....	52
4.6. HASTALARIN LABORATUVAR VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	55
4.7. HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ .....	63

<b>4.8. HASTALARIN SAĞKALIM DURUMLARININ DEĞERLENDİRMESİ.....</b>	<b>64</b>
<b>4.9. HKHN SONRASI İZLEM VE SAĞKALIM .....</b>	<b>66</b>
<b>4.10. HASTALARIN ALDIKLARI TANILARA GÖRE SAĞKALIM DURUMLARI .....</b>	<b>67</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>69</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>80</b>
<b>7. KAYNAKÇA .....</b>	<b>85</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>93</b>
<b>EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU .....</b>	<b>93</b>
<b>EK-2: HASTA İZLEM FORMU .....</b>	<b>96</b>
<b>EK 3: ETİK BEYAN FORMU .....</b>	<b>100</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>101</b>

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	:	Adenozin deaminaz
<b>AKİY</b>	:	Ağır kombine immün yetmezlik
<b>ARPC1B</b>	:	Actin-related Protein Complex 1b
<b>ASYE</b>	:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>BCG</b>	:	Bacille Calmette-Guérin
<b>BTK</b>	:	Bruton tirozin kinaz
<b>CARD</b>	:	Caspase recruitmen domain
<b>CD</b>	:	Cluster of differentiation, farklılaşma kümesi:
<b>CTLA4</b>	:	Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4
<b>DAMP</b>	:	Hasar ilişkili moleküler örgü
<b>DOCK8</b>	:	Dedicator of cytokinesis 8
<b>ESID</b>	:	European Society for Immunodeficiencies, Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu
<b>G-CSF</b>	:	Granülosit koloni stimüle edici faktör
<b>GVHH</b>	:	Greft versus-host hastalığını
<b>HKHN</b>	:	Hematopoetik kök hücre nakli
<b>HPV</b>	:	Human papillomavirus
<b>HSV</b>	:	Herpes simplex virus
<b>IPEX</b>	:	İmmüdisregulasyon, poliendrinopati, enteropati, X geçişli
<b>IUIS</b>	:	International Union of Immunological Societies, Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği
<b>IVIG</b>	:	İntravenöz immünglobulin
<b>KİY</b>	:	Kombine immün yetmezlik
<b>LRBA</b>	:	Lipopolysaccharide Responsive beige-like Anchor Protein

## PDF Eraser Free

<b>MCV</b>	:	Molluscum contagiosum virüs
<b>MHC</b>	:	Majör histokompatibilite kompleksi
<b>NK</b>	:	Natural killer, doğal öldürücü hücre
<b>NLR</b>	:	NOD benzeri reseptör
<b>PAMP</b>	:	Patojen ilişkili moleküler örgü
<b>PİY</b>	:	Primer immün yetmezlik
<b>PNP</b>	:	Pürin nükleosid fosforilaz
<b>RAG</b>	:	Rekombinaz aktive edici gen
<b>THR</b>	:	T hücre reseptör
<b>TLR</b>	:	Toll benzeri reseptörler
<b>TMP/SMX</b>	:	Trimetoprim-sülfametoksazol
<b>TREC</b>	:	THR rekombinasyon eksizyon daireleri
<b>TTC7A</b>	:	Tetratricopeptide repeat domain 7A
<b>VZV</b>	:	Varicella-zoster virüs



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Bazı lenfosit yüzey moleküllerinin CD sınıflaması.....	4
<b>Tablo 4.1.</b>	Tüm Hastaların Demografik Özellikleri .....	44
<b>Tablo 4.2.</b>	AKİY ve KİY Hastalarının Demografik Özellikleri.....	45
<b>Tablo 4.3.</b>	Hastaların semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda geçen süre arasındaki ilişki .....	46
<b>Tablo 4.4.</b>	AKİY hastalarının semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda geçen süre arasındaki ilişki .....	46
<b>Tablo 4.5.</b>	KİY hastalarının semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda geçen süre arasındaki ilişki .....	48
<b>Tablo 4.6.</b>	Hastaların Aile Öyküleri ve Akrabalık Durumlarına Göre Tanı Yaşları Değerlendirmesi.....	49
<b>Tablo 4.7.</b>	Hastalarda Saptanan Enfeksiyonlar .....	50
<b>Tablo 4.8.</b>	AKİY Hastalarında Saptanan Enfeksiyonlar .....	51
<b>Tablo 4.9.</b>	KİY Hastalarında Saptanan Enfeksiyonlar .....	52
<b>Tablo 4.10.</b>	Tüm Hastalarda Saptanan Diğer Bulgular .....	53
<b>Tablo 4.11.</b>	AKİY Hastalarında Saptanan Diğer Bulgular .....	54
<b>Tablo 4.12.</b>	KİY Hastalarında Saptanan Diğer Bulgular .....	54
<b>Tablo 4.13.</b>	Hastaların Lökosit, Total Lenfosit, Total Nötrofil ve Total Eozinofil Değerleri .....	55
<b>Tablo 4.14.</b>	AKİY ve KİY Hastalarının Lökosit Sayısı Değerleri.....	56
<b>Tablo 4.15.</b>	Tüm hastaların Lökosit, TLS, TNS, TES sayılarının ortanca ve min-max değerleri .....	56
<b>Tablo 4.16.</b>	AKİY ve KİY hastalarının Lökosit, TLS, TNS, TES sayılarının ortanca ve min-max değerlerinin karşılaştırılması .....	57
<b>Tablo 4.17.</b>	Tüm Hastaların Serum İmmünglobulin G, A, M ve E Değerleri .....	57

<b>Tablo 4.18.</b> AKİY ve KİY Hastalarının Serum İmmunglobulin G, M ve A Değerleri .....	58
<b>Tablo 4.19.</b> Tüm Hastaların IgG, IgA, IgM, IgE değerlerinin ortanca ve min-max değerleri .....	59
<b>Tablo 4.20.</b> AKİY ve KİY hastalarının ortanca Ig değerlerinin karşılaştırılması ....	59
<b>Tablo 4.21.</b> Tüm Hastaların Yaşa Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları Değerlendirmeleri .....	60
<b>Tablo 4.22.</b> AKİY ve KİY Hastalarının Yaşa Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları Değerlendirmeleri.....	61
<b>Tablo 4.23.</b> Periferik Kan Lenfosit Alt Gruplarının ortanca ve min-max değerleri	62
<b>Tablo 4.24.</b> AKİY ve KİY hastalarının periferik lenfosit alt gruplarının ortanca ve min-max değerlerinin karşılaştırılması .....	62
<b>Tablo 4.25.</b> Fitohemaglütinin (PHA) ile lenfoproliferatif yanıtlarına bakılan 35 AKİY ve KİY hastasının değerlendirilmesi.....	63
<b>Tablo 4.26.</b> Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri .....	64
<b>Tablo 4.27.</b> KİY Hastalarına Uygulanan Tedavi Yöntemleri .....	64
<b>Tablo 4.28.</b> Hastaların Sağkalım Durumları .....	65
<b>Tablo 4.29.</b> AKİY ve KİY Hastaların Sağkalım Durumları .....	65
<b>Tablo 4.30.</b> Yoğun Bakım Yatışı Olan Hastaların Sağkalım Durumları .....	65
<b>Tablo 4.31.</b> HKHN Tedavisine Göre Hastaların Sağkalım Durumları .....	66
<b>Tablo 4.32.</b> HKHN Tedavisine Göre AKİY Hastalarının Sağkalım Durumları.....	66
<b>Tablo 4.33.</b> HKHN Tedavisine Göre KİY Hastalarının Sağkalım Durumları.....	67
<b>Tablo 4.34.</b> AKİY ve KİY Hastalarının Tanılarına Göre Sağkalım Durumları.....	68
<b>Tablo 5.1.</b> Hastalarda görülen klinik özelliklerin yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırılması .....	74

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Doğal ve Edinsel Bağışıklık .....	3
Şekil 2.2.	T hücre reseptörünün oluşumu .....	7
Şekil 2.3.	T hücre reseptörü ve T hücre reseptör kompleksi .....	8
Şekil 2.4.	Timusta T hücre maturasyonu, İP: ikili pozitif, TP: tekli pozitif.....	9
Şekil 2.5.	B hücre reseptörü (IgM) ve B hücre reseptör kompleksi .....	11
Şekil 2.6.	B hücre grupları ve antikor yanıtının farklı tipleri .....	12
Şekil 2.7.	İmmünglobulin yapısı .....	14
Şekil 2.8.	Kombine ve ağır kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	20
Şekil 2.9.	T ve B hücre gelişimi bozukluğu ile seyreden primer immün yetmezlikler .....	20
Şekil 4.1.	AKİY ve KİY Hastalarının Dağılımı .....	41
Şekil 4.2.	Hastaların Tanı Dağılımları.....	42
Şekil 4.5.	Tanı yaşı-semptom başlama yaşı korelasyon grafiği (A), tanı yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği (B), semptom başlama yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği (C).....	47
Şekil 4.6.	AKİY'likli hastaların tanı yaşı-semptom başlama yaşı korelasyon grafiği (A), tanı yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği(B) .....	47
Şekil 4.7.	KİY hastalarının tanı yaşı-semptom başlama yaşı korelasyon grafiği(A), tanı yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği(B), semptom başlama yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği(C) .....	49
Şekil 4.8.	AKİY ve KİY Tanılı Hastaların Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları Ortanca Değerlerinin karşılaştırması .....	63

## ÖZET

### AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK VE KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş:** Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) T hücre eksikliği ile gelişen ve hayatı tehdit eden pediatrik bir acildir. Kombine immün yetmezlikte (KİY) ise AKİY'in aksine dolaşımda T lenfositler vardır, ancak fonksiyonları bozuktur. AKİY hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmazsa ölümle sonuçlanır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemize 2006-2019 yılları arasında başvuran, ESID ve IUIS tanı kriterlerine göre AKİY ve KİY tanısı alan 54 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların E/K oranı 30/24, akrabalık %77,8, aile öyküsü %44,4 saptandı. Hastaların 23'ü (%42,6) AKİY, 31'i (%57,4) KİY tanısı almıştı. AKİY hasta grubunda sıklık sırasına göre T-B-NK+, T-B+NK+ ve T-B+NK- olan hastalar vardı. En sık görülen fenotip T-B-NK+ AKİY (%61) idi. KİY hasta grubunda ise sıklık sırasına göre MHC Sınıf 2 eksikliği, DOCK8 eksikliği, Omenn sendromu, PNP eksikliği, ARPC1B eksikliği, Coronin 1A eksikliği, komplet DiGeorge sendromu, LRBA eksikliği, MHC sınıf 1 eksikliği, RAG1 eksikliği ve TTC7A eksikliği tanısı alan hastalar vardı. KİY hasta grubunda en sık görülen hastalık MHC sınıf 2 eksikliği (%29) idi. AKİY'de semptomların ortanca başlama yaşı 1 ay, ortanca tanı yaşı 5 ay, ortanca tanıda geçen süre 2 aydı. KİY'de semptomların ortanca başlama yaşı 4 ay, ortanca tanı yaşı 11 ay, ortanca tanıda geçen süre 9 aydı. **AKİY'de KİY tanılı hastalara göre semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı daha erkendi, tanıda geçen süre daha kısa idi (p<0.05).** Hastaların ortak başvuru nedeni enfeksiyonlardı ve bunu büyüme gelişme geriliği izliyordu. AKİY'li hastaların %90,9'unda, KİY'li hastaların ise %51,6'sında lenfopeni vardı (p<0.05). AKİY hastalarının 14'ü (%60,9) ve KİY hastalarının 18'i (%58,1) kaybedildi. AKİY ve KİY tanılı 54 hastanın 19'una (%35,2) HKHN yapılmıştı. HKHN yapılan hastaların 14'ü (%73,7) hayattaydı. **HKHN yapılmayan hastaların ölüm oranı yapılmayanlara göre daha yüksekti.**

**Tartışma ve Sonuç:** Akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde otozomal resesif kalıtım gösteren AKİY ve KİY hastalıkları daha sıktır. Henüz bir tarama programı olmayan ülkemizde lenfopeni varlığı ve semptomların erken tanınması erken tanıda yardımcı olacaktır. Genetik tanı olanaklarının ve HKHN yapılan merkezlerin artmasıyla hastaların sağkalım oranları artacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağır kombine immün yetmezlik, kombine immün yetmezlik, lenfopeni, hematopoetik kök hücre nakli



## ABSTRACT

### EVALUATION OF PATIENTS WITH SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY AND COMBINED IMMUNODEFICIENCY

**Introduction:** Severe combined immune deficiency (SCID) is a life-threatening pediatric emergency that develops with T cell deficiency. In combined immunodeficiency (CID), contrary to SCID, there are T lymphocytes in the circulation, but their functions are impaired. If SCID hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is not performed, it will result in death.

**Materials and Methods:** Between 2006-2019 years, 54 patients admitted to our hospital, who were diagnosed with SCID and CID according to ESID and IUIS diagnostic criteria were evaluated retrospectively.

**Results:** M/F ratio of the cases was 30/24, 77,8% of consanguinity and 44,4% of family history. 23 (42,6%) of the patients were diagnosed with SCID and 31 (57,4%) were diagnosed with CID. In the SCID patient group, there were patients with T-B-NK +, T-B + NK + and T-B + NK- in order of frequency. The most common phenotype was T-B-NK + SCID (61%). There were patients diagnosed with MHC Class 2 deficiency, DOCK8 deficiency, Omenn syndrome, PNP deficiency, ARPC1B deficiency, Coronin1A deficiency, complete DiGeorge syndrome, LRBA deficiency, MHC class 1 deficiency, RAG1 deficiency and TTC7A deficiency in the CID patient group. The most common disease in the CID patient group was MHC class 2 deficiency (29%). The median age at onset of symptoms was 1 month, the median age at diagnosis was 5 months, and the median time to diagnosis was 2 months. The median age at onset of symptoms in CID was 4 months, the median age at diagnosis was 11 months, and the median time to diagnosis was 9 months. Symptom onset age and age of diagnosis were earlier, and the time spent in diagnosis was shorter than patients diagnosed with CID in SCID ( $p < 0.05$ ). The common presentation of the patients was infections and this was followed by growth-retardation. Lymphopenia was present in 90,9% of patients with SCID and in 51,6% of patients with CID ( $p < 0.05$ ). 14 of the SCID patients (60,9%) and 18 of the CID

patients (58,1%) were lost. HSCT was performed in 19 (35,2%) of 54 patients with SCID and CID. 14 (73,7%) of the patients who underwent HSCT were alive. The mortality rate of patients who did not have HSCT was higher than those who did not.

**Discussion and Conclusion:** In our country, where the rate of consanguineous marriage is high, autosomal recessive inheritance is more common. In our country, which does not have a screening program yet, the presence of lymphopenia and early recognition of symptoms will help in early diagnosis. The survival rates of the patients will increase with the increase of genetic diagnosis opportunities and centers where HSCT is performed.

**Keywords:** Severe combined immune deficiency, combined immune deficiency, lymphopenia, hematopoietic stem cell transplant

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) T hücre eksikliği (birlikte B hücre veya NK hücre eksikliği de olabilen) ile meydana gelen, erken başlangıçlı ağır enfeksiyonlar ve gelişme geriliği ile seyreden heterojen, kalıtsal bir hastalık grubudur. AKİY en şiddetli primer immün yetmezlik (PİY) formlarından biridir ve hayatı tehdit eden pediatrik bir acildir. AKİY’de enfeksiyonlara aşırı duyarlılık olduğu için hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), gen tedavisi veya seçilmiş olgularda (ADA eksikliği) enzim replasman tedavisi uygulanmazsa ölümcül seyreder.

Kombine immün yetmezlikte (KİY) ise AKİY’in aksine dolaşımında T lenfositler vardır, ancak fonksiyonları bozuktur. AKİY’e neden olan genlerdeki hipomorfik mutasyonlar, T hücre reseptörü sonrası iletim yollarında veya T hücre fonksiyonunda rol alan çeşitli moleküllerin eksikliği sonucu gelişir. Kombine immün yetmezlikte enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığa ek olarak otoimmünite, inflamatuvar hastalıklar, lenfoproliferasyon ve artmış malinite riski gibi daha geniş bir klinik çeşitlilik vardır.

Genellikle otozomal resesif kalıtım gösteren ve akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemizde AKİY ve KİY hastalıklarının görülme sıklığının batı toplumlarına göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı’nda, 2006- 2019 yılları arasında başvuran AKİY ve KİY tanısı alan 54 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Ağır kombine immün yetmezlik ve KİY’li hastaların demografik, klinik, immünolojik, tedavi ve prognoz özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu araştırma AKİY ve KİY hastalıklarının görülme sıklığı, tedavi ve hastalık seyirlerinin belirlenmesine ışık tutacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

İmmünite (bağışıklık) canlı varlıkların vücuda dışardan giren maddeleri (mikroorganizma, antijen) tanıyarak onları etkisiz hale getirebilme ve/veya vücuttan yok edebilme yeteneğidir. Enfeksiyon etkenlerine, vücuda yabancı olarak algılanan maddelere karşı korumayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin tamamı İmmün Sistem olarak adlandırılır (1).

İmmün sistem doğal (innate) ve edinsel (adaptive) olmak üzere kabaca ikiye ayrılır. Doğal immün sistem anatomik, fizyolojik bariyerler, fagositer sistem, kompleman sistemi ve doğal öldürücü hücrelerden oluşur. Edinsel immünite hümmoral ve hücreyel immüniteden oluşur. Hücreyel immünitede T lenfositler rol alırken, hümmoral immünitede B lenfositler ve B lenfositlerin ürettiğı antikorlar rol alır (1, 2).

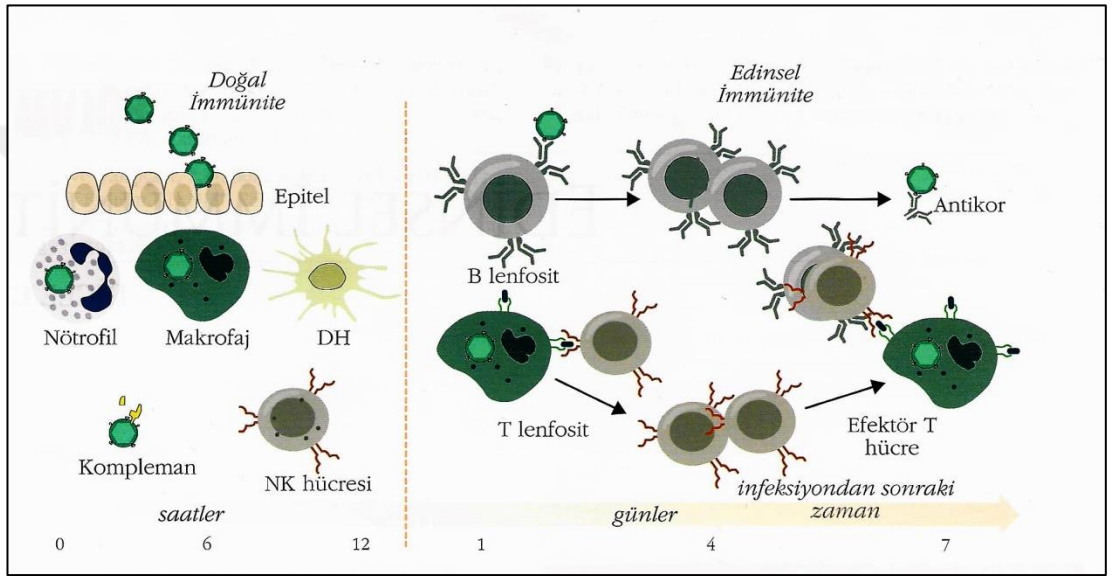
### 2.1. DOĞAL VE EDİNSEL BAĞIŞIKLIK

İnsandaki savunma sistemi enfeksiyonlara karşı iki temel sistemle cevap vermektedir. Bunlardan doğal immün sistem hızlı ve özgün olmayan bir cevap oluşturken, edinsel immün sistem patojene özgü cevap oluşturur (Şekil 2.1) (2).

Doğal bağışıklık, enfeksiyonlara karşı konağın savunmasındaki ilk kritik basamağı oluşturur. Doğal immün sistemin bileşenleri epitel doku, fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositer hücreler, kompleman proteinleri ve sitokinlerdir. Doğal immün cevap mikroorganizmaların sahip olduğı “patojen ilişkili moleküler örgü” (PAMP) ya da hasarlanmış hücrelerden ortaya çıkan “hasar ilişkili moleküler örgü” (DAMP) adı verilen moleküller vasıtasıyla uyarılmaktadır. Bu moleküller nötrofil, dendritik hücre, makrofaj ve epitelyal hücrelerde bulunan reseptörler ile tanınırlar. Bilinen en önemli moleküler örgü tanıyan reseptörler, “toll benzeri reseptörler”dir (TLR). Bakteri, virüs ve patojenlere spesifik olarak tanımlanmış 11 farklı TLR vardır. Diğere moleküler örgü tanıyan reseptörler, C tipi lektin, “scavenger” (temizleyici) reseptör, N-formil Met-Leu-Phe reseptörü, NOD benzeri reseptör (NLR), Caspase recruitmen domain (CARD) içeren proteinlerdir (1).

Doğal bağışıklık aynı etkenle her karşılaşmada benzer cevap oluştururken, edinsel bağışıklık, karşılaştığı etkenle bir sonraki karşılaşmasında daha güçlü yanıt oluşturur. Edinsel bağışıklığın önemli özelliklerinden biri de hafıza oluşturabilmesidir, hafıza özelliği ile mikroorganizma ile ikinci karşılaşmasında mikroorganizmayı hatırlar ve daha hızlı ve güçlü bir yanıt verir (1, 2).

Edinsel immün sistemde T ve B lenfositler özgül immüniteyi oluştururlar. Bu sistemde antijenleri tanıyan milyonlarca T ve B lenfosit reseptörü bulunmaktadır (2).



Şekil 2.1. Doğal ve Edinsel Bağışıklık (3)

(Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji kitabından alınmıştır.)

## 2.2. İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİNİN GELİŞİMİ

Pluripotent hematopoetik kök hücreler ilk olarak gestasyonel 2,5-3. haftada vitellus kesesinde belirmeye başlar, gestasyonel 5. haftada fetal karaciğere göç eder ve daha sonra kemik iliğine yerleşirler. Lenfoid kök hücreler, kök hücrelerin yer aldığı organlara veya dokulara bağlı olarak T, B veya doğal öldürücü (natural killer: NK) hücreler halinde gelişir ve farklılaşır. T hücreleri timusta, B hücreleri kemik iliğinde olgunlaşır (4). Lenfositler şekil olarak birbirlerine çok benzerler, ancak lenfositlerin görevleri, köken aldığı hücre dizisi ve fenotip olarak birbirlerinden farklıdır. Bu hücreler, monoklonal antikor panelleri ile saptanabilen yüzey proteinleri

aracılığı ile birbirlerinden ayrılabilirlerdir. Bu proteinler "CD" (farklılaşma kümesi: cluster of differentiation) olarak adlandırılır ve sayı eklenerek tanımlanır (Tablo 2.1) (1). CD proteinlerine karşı oluşturulan monoklonal antikolar floresan boyalarla işaretlenmekte ve akım sitometrisi yöntemi ile lenfositlerin alt grupları ayırt edilebilmekte ve sayılabilmektedir.

**Tablo 2.1.** Bazı lenfosit yüzey moleküllerinin CD sınıflaması

CD	Bulunduğu Doku	Fonksiyonu
CD3	T hücreleri	THR' den sinyalleri iletir.
CD4	Yardımcı T hücreleri	MHC sınıf 2 için reseptör
CD8	Sitotoksik T hücreleri	MHC sınıf 1 için reseptör
CD16	NK hücreleri	IgG için Fc reseptörü
CD19	B hücreleri	B hücresi aktivasyonunun regülasyonu
CD56	NK hücreleri	NK hücre adezyonuna aracılık eder.

(2 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

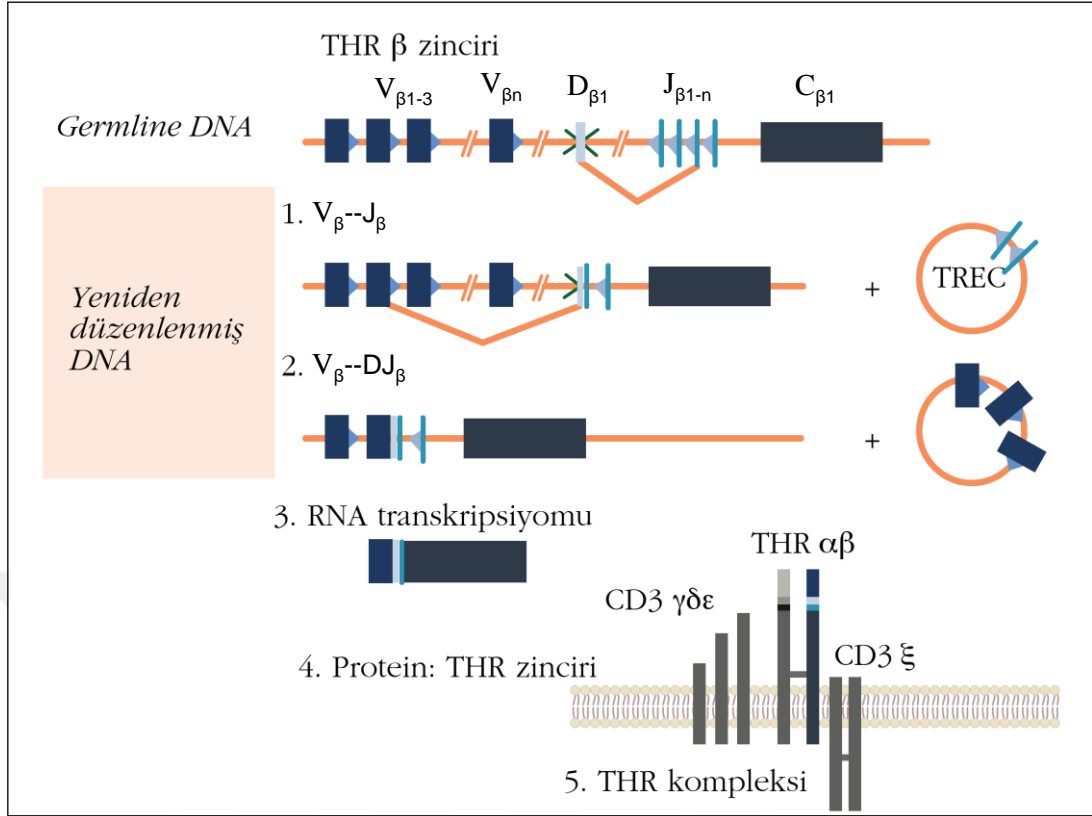
### 2.2.1. T hücre Gelişimi

T lenfositler timusta farklılaşır ve olgunlaşır, sonrasında sekonder lenfoid organlara (dalak, lenf düğümleri, tonsiller, Peyer plakları ve lamina propria) yerleşirler (1). T hücresi öncüleri gestasyonel 8. haftada peritimidik mezenkimi kolonize etmeye ve 8-8,5 haftada timusa girmeye başlar. Timusta gelişen lenfositler timosit olarak adlandırılırlar. İmmatür timositler, timusta subkapsüler sinüslerde ve dış kortikal bölgede bulunur ve CD3, CD4, CD8 veya herhangi bir T hücre reseptör (THR) tipini eksprese etmez. Bu hücreler ikili negatif timosit (double negative) (CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>) olarak adlandırılır. Bu evredeki timositler olgunlaşmanın pro-T evresindedir (4). Kemik iliği kaynaklı T hücresi öncüllerinden timositlerin gelişimi ve olgunlaşması sırasında, üç ana olay rol oynar: THR  $\alpha$  ve  $\beta$  nın yeniden düzenlenmesi ve ekspresyonu, pozitif seçim (T hücrelerine antijen sunumunda

kendinden majör histokompatibilite kompleksi (MHC) tanıyabilen hücrelerin belirlenmesi), ve negatif seçim (potansiyel olarak otomatik reaktif olan T hücrelerinin yok edilmesi) (5). Kortekste olgunlaşma devam ederken ikili negatif timositlerin büyük çoğunluğu (>%90)  $\alpha\beta$  T hücre reseptörü, geri kalanlar ise  $\gamma\delta$  reseptörleri eksprese etmeye başlarlar. Timositler korteksten medullaya geçerken CD4 ve sınıf CD8 yüzey moleküllerini de eksprese etmeye başlar ve bu hücrelere ikili pozitif (double positive) ( $CD4^+CD8^+$ ) timosit denir (1). T hücre reseptörü iki şekildedir. Birincisi her biri sabit (constant) ve değişken (variable) bir alana sahip olan bir  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirinin heterodimerinden oluşur. Diğer form (<% 10 T hücresi) ise gama ve delta zincirlerine sahiptir (6).

T hücre reseptörleri gen alanlarında sınırlı sayıda bulunan reseptör genleri tarafından kodlanır. Ancak THR çeşitliliğinin sağlanması için THR gen bölgelerinin yeniden düzenlenmesi (rearrangement) gerekmektedir. Buna karşılık THR'ler immünglobulinlerdeki gibi sınıf dönüşümü ve çeşitliliği arttırmak için somatik hipermutasyon gibi ek değişim aşamaları geçirmezler. THR gen bölgesi V (variable: değişken), D (diversity: çeşitlilik) ve J (joining: birleşme) segment dizilerine sahiptir. V ve J segmentleri tüm THR bölgesinde bulunurken, D segmentine ise sadece  $\beta$  ve  $\delta$  THR bölgesi sahiptir. Timusta pro-T hücreler, THR'nün  $\alpha$  ve  $\beta$  veya  $\gamma$  ve  $\delta$  zincirlerini kodlayan genlerin işlevsel hale gelmesini sağlayan antijenden bağımsız V(D)J yeniden düzenlenme işlemine tabi tutulurlar. Bir V, bir D ( $\beta$  ve  $\delta$  için) ve bir J gen segmentinin tekrar yapılanma için bir araya gelmesi rastlantısal olarak gerçekleştirilir. (Şekil 2.2). Bu işlemin amacı antijenik çeşitliliğin sağlanmasıdır. Bu çeşitlilik V, D ve J gen segmentlerinin birleştirilmesinde kullanılan nükleotid zincirlerindeki değişikliklerle daha da arttırılır. Bu işlem rekombinaz aktive edici gen 1 ve 2 (RAG1 ve RAG2) tarafından kodlanan iki proteinden oluşan V(D)J rekombinaz enzim kompleksi tarafından gerçekleştirilir. RAG1 ve RAG2 rekombinaz sinyali oluşturmak için V(D)J segmentlerine bağlanır. Rekombinaz sinyali, DNA'da uçlarında saç tokasına benzer özel yapılar içeren çift zincirli kırıklara sebep olur. Daha sonraki birleştirme ve tamir işleminin başlaması için saç tokasına benzer yapıların bir endonükleaz olan Artemis enzimi tarafından açılması ve

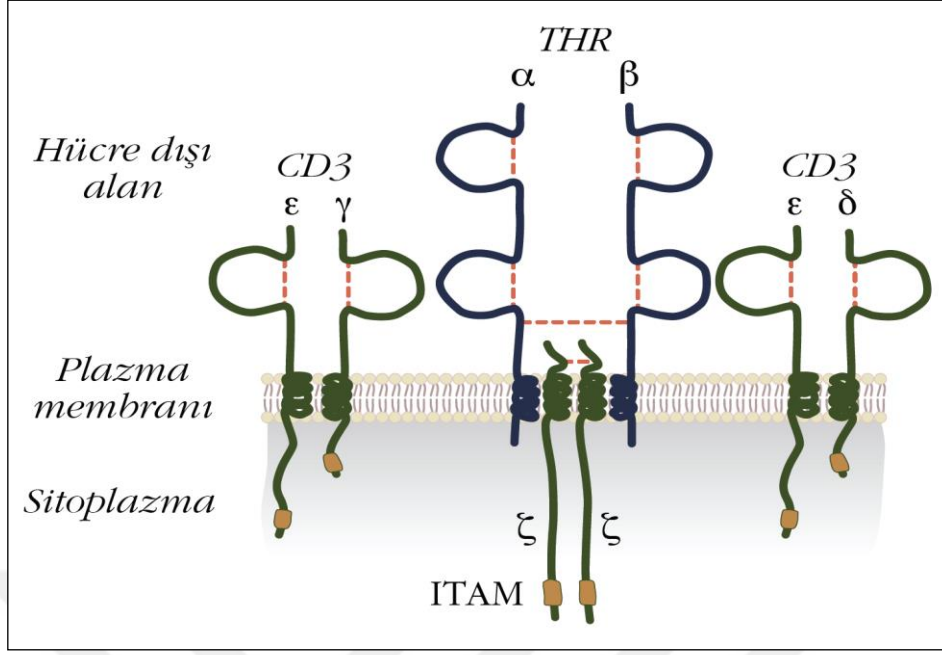
ortadan kaldırılması gereklidir. Çift zincirli kırık uçlarının bir araya getirilmesi ve bağlanması için tamir mekanizması (classical nonhomologous DNA end joining: NHEJ) çalışmaya başlar. Ku70 ve Ku80 proteinleri DNA kırık uçlarına bağlanır ve çift zincirli DNA tamir enzimi olan DNA bağımlı protein kinazın (DNA-PK) katalitik alt biriminin bu bölgede toplanmasını sağlar. Kırık uçların bağlanma işlemi ise DNA ligase IV ve XRCC4 (Cernunnos) tarafından gerçekleştirilir. V(D)J rekombinaz sadece öncül T ve B hücrelerinde bulunur ve RAG1 ve RAG2'den meydana gelir. RAG1 ve RAG2 proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar lenfosit gelişimini durdurarak ağır kombine immün yetmezlik gelişmesine neden olur (1, 6-8). THR  $\beta$  zincir bölgesinde ilk önce  $D_{\beta}$ - $J_{\beta}$  yeniden düzenlenmesi olur (Şekil 2.2).  $\alpha\beta$  T hücre gelişiminde  $V_{\beta}$ - $DJ_{\beta}$  yeniden düzenlenmesi pro-T evresinden pre-T evresine geçiş sırasında olur. Yeniden düzenlenme olayı sırasında DNA dizileri arasındaki D ve J gen segmentleri silinir. Yeniden birleştirilmiş  $VDJ_{\beta}$  ekzonu ile  $C_{\beta}$  geni transkripsiyona tabi tutularak primer nükleer RNA transkriptleri oluşturulur. Bu işlemin ardından mRNA ve mRNA'nın translasyonu ile da THR  $\beta$  zinciri oluşur (1, 6). THR  $\beta$  zinciri oluşuktan sonra THR  $\alpha$  geninin yeniden düzenlenmesi başlar. Bu işlemleri T hücre yüzeyinde THR  $\alpha\beta$  ve CD3  $\gamma\delta\epsilon\zeta$  zincirlerine sahip tamamlanmış THR ekspresyonu izler.  $\alpha$  geninin yeniden düzenlenmesi, sadece  $V_{\alpha}$ ,  $J_{\alpha}$  ve  $C_{\alpha}$  bölgelerine sahip oluşması dışında  $\beta$  geni için gerekli olan işlemlerin aynısıdır. TCR  $\gamma$  zinciri  $\alpha$ 'nın benzeridir ve V, J ve C bölgelerine sahiptir. V, D, J ve C bölgelerine sahip olan TCR $\delta$  zincirindeki oluşum işlemleri de  $\beta$  zincirinin benzeridir.  $\alpha$  ve  $\delta$  gen bölgeleri 14. kromozom,  $\beta$  ve  $\gamma$  gen bölgeleri ise 7. kromozom üzerindedir (7).



**Şekil 2.2.** T hücre reseptörünün oluşumu (3)

(Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji kitabından alınmıştır.)

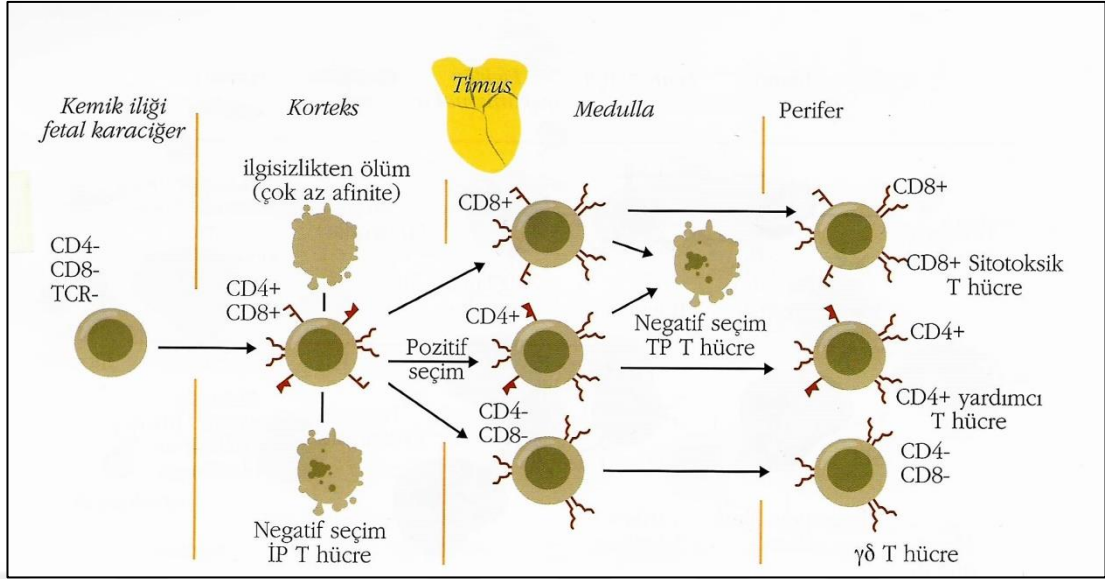
İkili negatif timositler korteksten medullaya geçerken CD4 ve CD8 eş reseptörlerini birlikte eksprese etmeye başlar ve ikili pozitif (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) timosit olarak adlandırılır. Hücreler korteksten medullaya geçerken pre-T evresinin geç döneminde THR α zincir genlerinin yeniden düzenlenmesi olayı başlar. Daha sonra ikili pozitif evrede α zinciri eksprese olur ve ardından THR αβ birleşmesi gerçekleşir. Timositler medullada CD3 γδεξ zincirlerini eksprese ederek tamamlanmış THR kompleksine sahip olurlar (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** T hücre reseptörü ve T hücre reseptör kompleksi (3)

(Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji kitabından alınmıştır.)

Medulladaki ikili pozitif timositlerin ( $CD4^+CD8^+$   $THR \alpha\beta$ ) tekli pozitif timosit olarak adlandırılan olgun  $CD4^+$  veya  $CD8^+$  T hücelere farklılaşması, MHC molekülleri ve konağa ait antijenlerin de olaya katıldığı seçim (selection) işlemi ile gerçekleştirilir. Kortekste timik epitel hücrelerinde bulunan MHC molekülleri tarafından sunulan konağa ait peptit antijenlerin T hücre reseptörü tarafından tanınma kuvveti seçim işleminin hangi yönde gelişeceğini belirler. Tanınma işlemi zayıf tanınma kuvveti ile olursa pozitif seçim gerçekleşir ve timositin yaşaması sağlanır. Eğer bu tanınma işlemi olmazsa hücre apoptozis yoluyla yok edilir. Pozitif seçim sırasında ikili pozitif T hücre reseptörleri MHC sınıf I moleküllerini tanıyan  $CD8$  molekülünün ekspresyonunu korursa  $CD4$  molekülünü kaybederler ( $CD4^-CD8^+$ ). Bunun tersine, T hücreler  $CD4$  molekülüne özgül olan MHC sınıf II moleküllerini tanırsa  $CD4$  ekspresyonu devam eder ve  $CD8$ 'in ekspresyonu kaybolur ( $CD4^+CD8^-$ ). Böylece MHC sınıf II molekülünü tanıyan  $CD4^+$  veya MHC sınıf I molekülünü tanıyan  $CD8^+$  tekli pozitif T hücreler oluşur (Şekil 2.4)



**Şekil 2.4.** Timusta T hücre maturasyonu, İP: ikili pozitif, TP: tekli pozitif (3)

(Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji kitabından alınmıştır.)

Pozitif seçim esnasında tek pozitif hale gelen T lenfositlerin işlevleri de farklıdır.  $CD4^+$  hücreler yardımcı hücreleridir,  $CD8^+$  hücreler ise aktive olarak sitotoksik T lenfositleri olma yeteneğindedir. T hücrelerinin olgunlaşma aşaması  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  tek pozitif hücrelerin gelişmesi ile tamamlanır. Bu T lenfositlerinin %75'i yardımcı ( $CD4$ ), %25'i sitotoksik ( $CD8$ ) T hücreleridir (1). T hücreleri timustan dalağa, lenf düğümlerine ve ek olarak embriyonik yaşamın 11-12. haftasında apendikse ve 14-15. haftada tonsillere göç etmeye başlar (1). İkili pozitif T hücreler konağa ait peptit-MHC kompleksini kuvvetli tanırsa negatif seçim (negative selection) işlemine uğrarlar ve apoptozis ile yok edilirler. Bu grup hücrelerin bir kısmı ise alternatif olarak regülatör T (Treg) hücrelerine dönüşür. Negatif seçim yoluyla konağın kendine tepki gösterecek (self reactive) potansiyel zararlı T hücreler temizlenmiş olur. Böylece immün sistem konağın kendine ait çok sayıda antijenine karşı yanıt vermez ve bu durum konağın kendine karşı toleransı (self-tolerance) olarak adlandırılır (6, 7, 9).

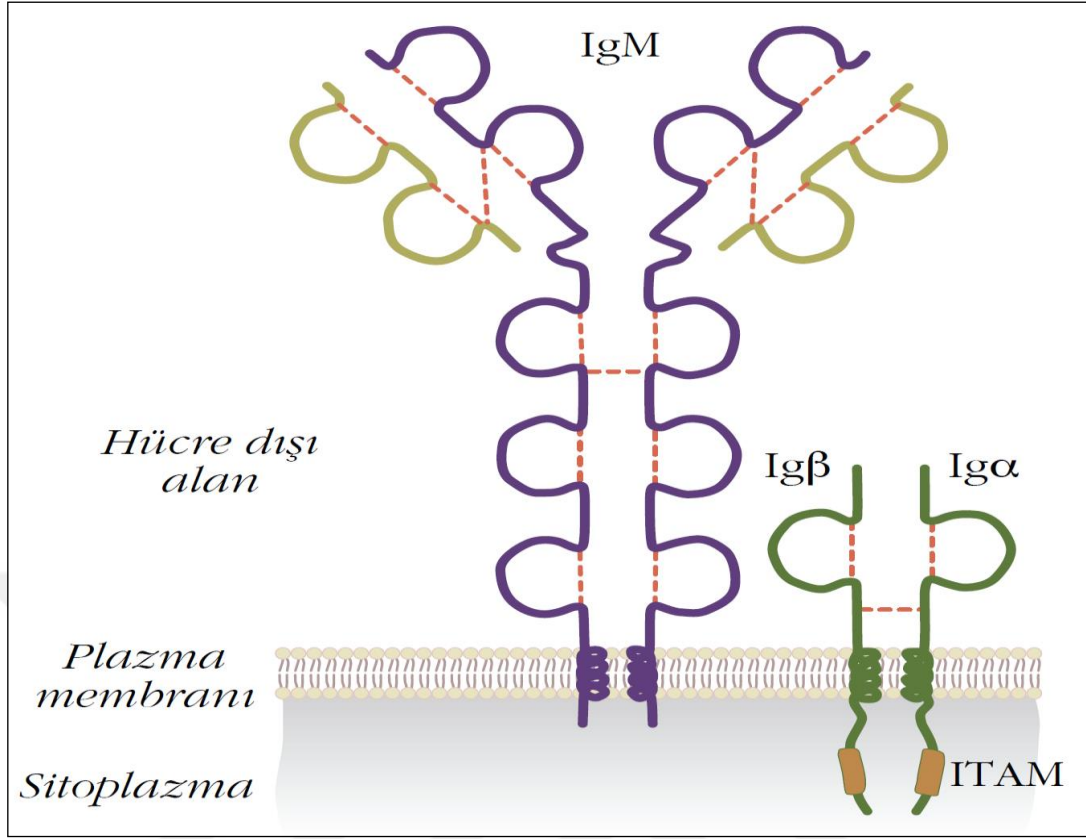
Timus içerisindeki T hücresi gelişimi sırasında THR lokusunun yeniden düzenlenmesi, DNA kesilmesine neden olur ve kesilen kısımlar yan ürün olarak dairesel epizomlar oluşturur. Bu THR rekombinasyon kesik halkaları, timustan göç



eden T hücrelerinde tespit edilebilir. Doğumdan kısa bir süre sonra bebeklerden toplanan kurutulmuş kan örneklerinde (Guthrie kartlarında) tespit edilen THR rekombinasyon eksizyon daireleri (TREC), AKİY için yenidoğan taramasında kullanılan testtir. AKİY'li hastalarda, TREC yoktur ya da çok düşüktür (4, 10).

### 2.2.2. B Hücre Gelişimi

B hücresi gelişimi, fetal karaciğerde gestasyonel 7.haftada başlar ve olgunlaşması kemik iliğinde meydana gelir. B hücre öncülleri IL-7 etkisi ile çoğalır ve pro-B hücrelerini oluştururlar. Erken pro-B hücresinde, her iki kromozomda D-J düzenlemeleri yapılır. Geç pro-B hücresinde, V segmenti bir D-J gen segmentine yeniden düzenlenir. Bu hücreler ilk önce immünglobülin (Ig) ağır zincir (heavy chain) genlerini yeniden düzenlemeye başlar. Ağır zincirde V(D)J rekombinasyonunu gerçekleştiren hücreler, sitoplazmasında Ig  $\mu$  proteinlerini taşıyan pre-B hücrelerine dönüşür (1, 4). Bu aşamada tüm bireylerde aynı yapıda olan 'surrogate' hafif zincir Iga ve Ig $\beta$  ekprese edilmeye başlanır ve Ig ağır zincir ile birlikte bu proteinler hücre yüzeyinde pre-B hücre reseptörünü meydana getirir (Şekil 2.5). Bu reseptörün ekspresyonunda görevli olan proteinlerin (Ig ağır zincir, 'surrogate' hafif zincir, Iga ve Ig $\beta$  zincir ) veya reseptörün sinyal iletiminde rol alan moleküllerin (BTK, BLNK) mutasyonlarında B hücreler proliferasyon ve diferansiyasyon olamazlar, apoptoza uğrarlar ve agammaglobulinemi oluşur (6). Pre-B hücrelerden  $\kappa$  ve  $\lambda$  hafif zincirlerinden biri üretilir. Meydana gelen hafif zincirin, " $\mu$  zinciri" ile birleşmesiyle yüzey IgM (sIgM) oluşturulur. Bu hücreler yüzeyinde IgM bulunan olgunlaşmamış B hücreleridir. B hücresinin olgunlaşması, kemik iliğinde ya da kemik iliğini terk edip dalağa girdiğinde devam eder.



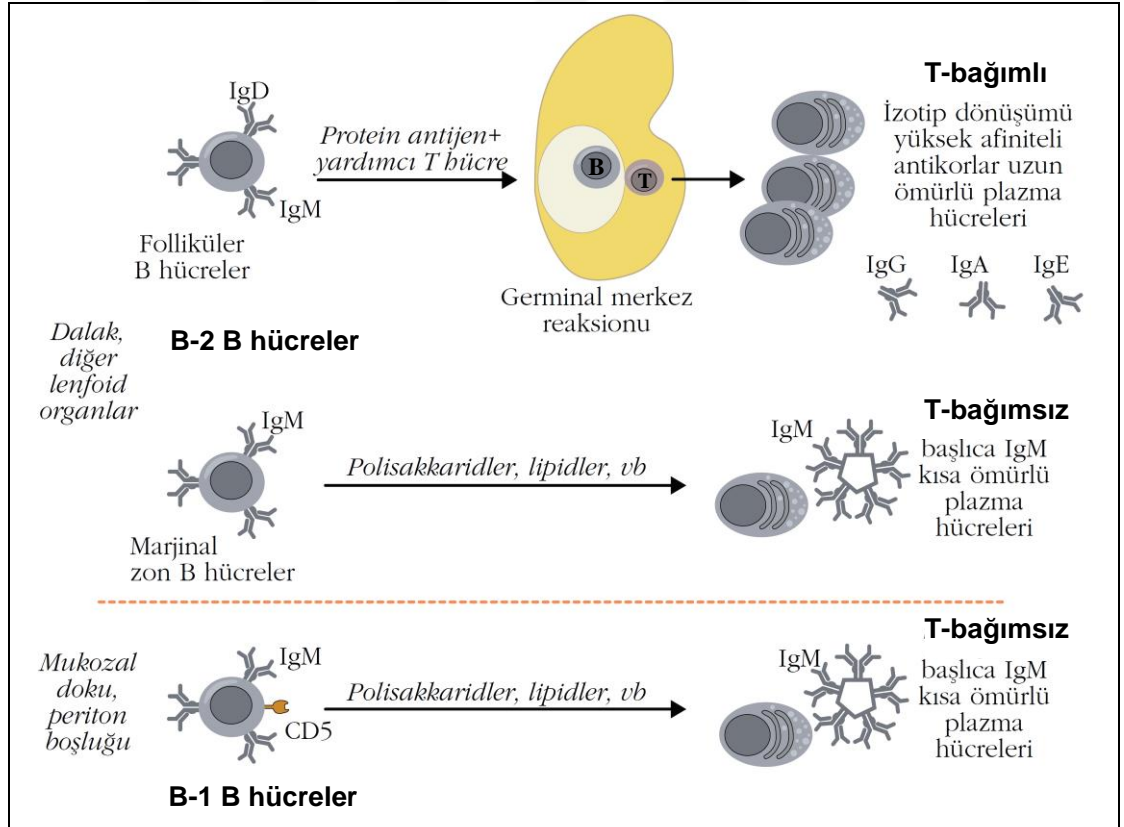
**Şekil 2.5.** B hücre reseptörü (IgM) ve B hücre reseptör kompleksi (3)

(Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji kitabından alınmıştır.)

Antijen bağımsız B hücrelerinin son gelişme aşaması hem sIgM hem de sIgD'yi birlikte ekspresye eden olgun saf (mature naïv) B hücreleridir. B hücrelerinin antijene cevap 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. B hücrelerinin antijene bağımlı gelişim aşamaları, olgun B hücrelerinin sekonder lenfoid organlarda antijen ile uyarılması ile gelişir. Antijen uyarısı ile olgun B hücreleri hafıza B hücreleri veya plazma hücrelerine dönüşebilirler. Her iki olayda da T hücresi yardımı gerekir. Yardımcı T hücreleri farklı ağır zincir sınıflarından antikorlar üretecek olan IgM ve IgD taşıyan B lenfosit nesillerini uyarırlar. Aktive B hücrelerinin IgM ve IgD dışındaki diğer antikorları (IgG, IgA, IgE) sentezlemesine ağır zincir sınıf (izotip) dönüşümü “class switch recombination” denir. Ağır zincir sınıf dönüşümü CD40L aracılı sinyaller ve sitokinler ile birlikte tetiklenir. CD40 ve CD40L yokluğunda veya ağır zincir sınıf dönüşümünde yer alan bazı moleküllerin

eksikliğinde B hücreleri yalnızca IgM salgılar ve diğer antikorlar izotip dönüşümü yapılamadığı için sentezlenemez (1).

Farklı antijenlere antikor yanıtları T hücre yardım ihtiyacına göre T bağımlı ve T bağımsız olarak sınıflandırılır. B lenfositler protein, polisakkarit, lipid ve küçük kimyasallar dahil çok çeşitli antijenleri tanır ve onlar tarafından aktive edilirler. Protein yapısındaki antijenler, antijen sunan hücrelerde işlenir ve yardımcı T hücre tarafından tanınırlar. T hücre yardımının yokluğunda, protein yapısındaki antijenlere karşı antikor yanıtı olmaz veya zayıf yanıt oluşur. Bundan dolayı, protein yapılu antijenlere ve onlara verilen antikor yanıtlarına T bağımlı denir. Polisakkarit, lipid ve diğer protein olmayan antijenlere ve onlara verilen antikor yanıtları T bağımsız olarak adlandırılır (Şekil 2.6) (1).



Şekil 2.6. B hücre grupları ve antikor yanıtının farklı tipleri (3)

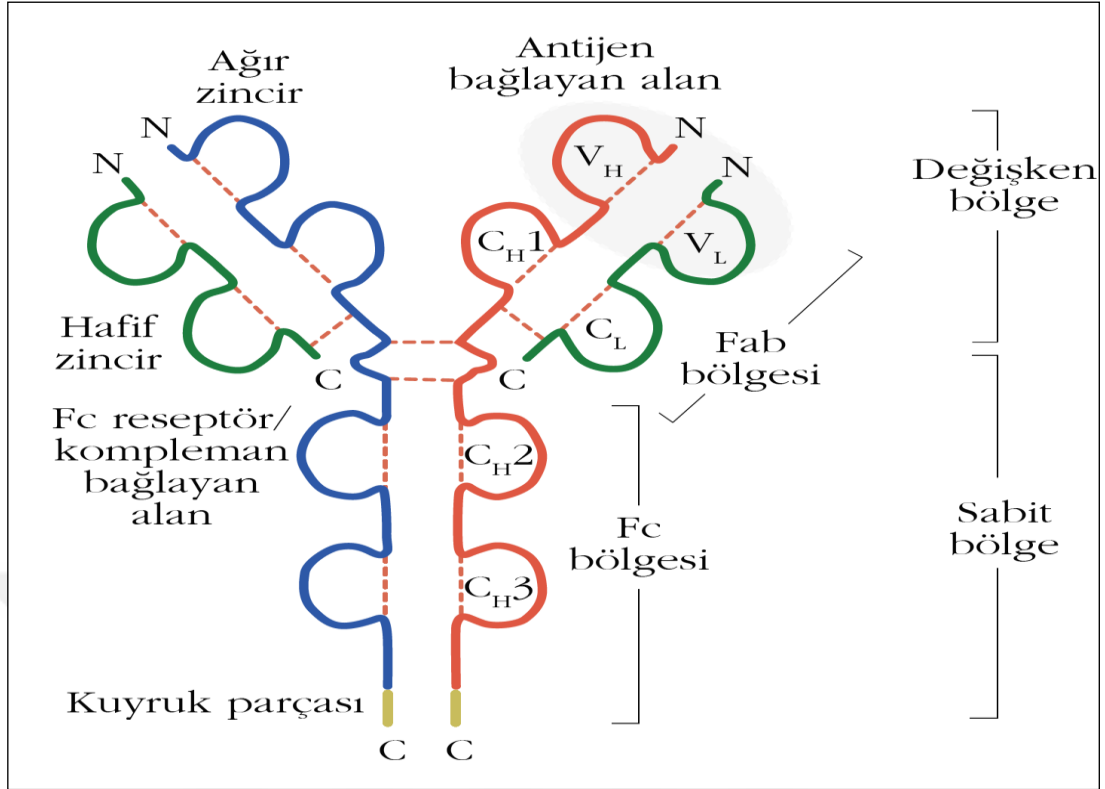
(Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji kitabından alınmıştır.)

Farklı öncüllerden farklı olgun B hücre tipleri gelişir. Fetüs karaciğerinden köken alan hematopoetik kök hücreden B-1 hücreler gelişir. Daha az reseptör çeşitliliği gösteren B-1 hücreleri periton ve mukozal alanlarda bulunur. Mikrobiyal polisakkarit ve lipitlere karşı kendiliğinden IgM antikorları (doğal antikorlar) üretirler. Kan grubu antijenlerine karşı kendiliğinden oluşan IgM tipi antikorlar doğal antikorlara örnektir. Kemik iliği kaynaklı hematopoetik kök hücreden gelişen B-2 hücreler ise dolaşımda yaygın olarak bulunan foliküler B hücreler (çoğu dalak ve lenf nodu foliküllerinde bulunur) ve dalakta bulunan marjinal zon B hücreler olmak üzere iki gruptan oluşur. Foliküler B hücreler protein yapısında antijenlere karşı T bağımlı cevap verirler ve uzun ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler. Dalak beyaz pulpasının periferik bölgesinde yerleşmiş olan marjinal bölge B hücreleri ise kan kaynaklı polisakkarit yapısındaki antijenlere yanıt verir (1).

### 2.2.3. İmmünglobulinler

İmmünglobulinler, antijenlere cevap olarak plazma hücrelerinden üretilen ve antikor olarak görev yapan glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Başlıca görevleri; antijen ve toksinlerin nötralizasyonu, mikroorganizmaların opsonizasyonu ve fagositozu ile kompleman aktivasyonudur (1).

İmmünglobulin ağır zincir gen bölgesi 4 gen segmentinden ( $V_H$ ,  $D$ ,  $J_H$ ,  $C_H$ ), hafif zincir ise 3 segmentten oluşur ( $V_L$ ,  $J_L$ ,  $C_L$ ) (Şekil 2.7). Ağır zincirin 9 (IgM, IgD, IgG1-4, IgA, IgA2, IgE), hafif zincirin ise 2 farklı tipi ( $\kappa$  ve  $\lambda$ ) vardır. Ağır zincir genleri 14. kromozom, hafif zincir  $\kappa$  ve  $\lambda$  genleri ise sırasıyla 2 ve 22. kromozom üzerindedir (11).



**Şekil 2.7.** İmmünglobulin yapısı (3)

(Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji kitabından alınmıştır.)

İmmünglobulinler sahip oldukları ağır zincir tipine göre 5'e ayrılır. IgM, IgG, IgA, IgD ve IgE izotipleri, enfeksiyöz ajanlara karşı korunma için kandaki ve diğer iç vücut sıvılarındaki en önemli immünglobülinlerdir. IgM, büyük boyutundan ötürü öncelikle intravasküler kompartmanla sınırlı iken, IgG tüm iç vücut sıvılarında bulunur. IgA dış salgıların ana koruyucu immünglobülinidir. IgA başlıca gastrointestinal, solunum ve ürogenital kanallarda bulunurken, dolaşımda da IgA vardır. IgE hem iç hem de dış vücut sıvılarında bulunur ve parazitlere karşı konak savunmasında önemli bir role sahiptir. IgG dört alt IgG sınıfı (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) ve IgA iki IgA alt sınıfına (IgA1 ve IgA2) sahiptir (4). IgM ve IgE salgılanması en erken gestasyonun 10. haftasında, ve IgG'de en erken 11-12. gestasyon haftasında salgılanır. Gestasyonel 12. haftadan doğuma kadar transplasental yolla fetüs IgG geçişi devam eder. IgG plasentayı geçebilen tek immünglobülinidir, IgG alt tiplerinden plasentayı en az geçen IgG2'dir (4).

Virüslere ve gram pozitif bakterilere karşı anneden geçen IgG antikorları yeterli düzeyde koruma sağlar. Ancak IgG2 sınıfı antikorların plasentadan geçişi daha az olduğu için yenidoğanın kapsüler polisakkarit antijenlere karşı yanıtı yetersizdir. Anneden bebeğe IgM sınıfı antikorlar geçemediği için yenidoğan bebekler gram negatif mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonlara yatkındırlar. Yenidoğan döneminde difteri, tetanoz toksoidi gibi protein antijenlerine karşı özgül antikor yapma yeteneği tam olarak gelişmiştir. Ancak ilk iki yaşta Haemophilus influenzae tip B, Streptococcus pneumoniae gibi polisakkarit antijen içeren patojenlere karşı yeterli yanıt oluşmamaktadır (1, 4).

Tüm immünglobulinler 4-5 aylık süt çocuklarında en düşük seviyededir. IgM sınıfı antikorlar erişkin seviyesine ilk erişen antikor sınıfı olup bunu IgG ve IgA sınıfı antikorlar izlemektedir (12).

### **2.2.4. Doğal Öldürücü (NK) Hücreler**

Doğal öldürücü (NK) hücreler, fetal karaciğer hücrelerinde 8-11. gebelik haftasında bulunur. NK lenfositleri ayrıca kemik iliği öncüllerinden de üretilir. Kemik iliğinden salındıktan sonra, NK hücreleri dolaşıma girer veya dalağa göç eder, çok az NK hücresi lenf düğümlerinde bulunur. Normal bireylerde NK hücreleri lenfositlerin % 8-10'unu oluşturur. T ve B hücrelerinin aksine, NK hücrelerinin gelişimi sırasında antijen reseptör genleri yeniden düzenlenmez, ancak antijen spesifik olmayan sitotoksositeye aracılık etme kapasiteleri tanımlanır (4). NK hücreleri yüzeylerinde kendilerine özgü proteinleri (CD16, CD56) taşırlar, ancak B ve T lenfositleri gibi kendilerine özgü antijen reseptörleri yoktur. NK hücreler sitotoksik T hücreleri ile benzer sitotoksosite mekanizmalarına sahiptirler ve taşıdıkları sitoplazmik granüllerin içeriğini ekstraselüler ortama boşaltarak enfekte hücrenin ölümüne neden olurlar. IL-15, NK hücrelerinin gelişiminde ve olgunlaşmalarında, IFN'lar ve IL-12 bu hücrelerin öldürme işlevlerinin güçlendirilmesinde etkilidirler (1).

### 2.3. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemde görev alan hücreler ve diğer yapıtaşlarının gelişim, farklılaşma ve/veya fonksiyonunu etkileyen bozukluklar sonucunda meydana gelen heterojen bir hastalık grubudur. Primer immün yetmezlikler genellikle tek gen kalıtımı göstermekle birlikte poligenik kalıtım gösteren PİY'ler de tanımlanmıştır (13). Primer immün yetmezlikler genetik defektlerdeki çeşitlilik ve penetrans farklılığı sebebiyle fenotipik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden farklı hastalık tabloları meydana getirirler (4). Primer immün yetmezlikler enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmünite, inflamasyon, alerji ve malignensi gibi çok çeşitli klinik bulgular ile başvurabilirler (14). İlk olarak tanımlanan primer immün yetmezlik Ogden Bruton tarafından gösterilen X'e bağlı agamaglobulinemidir (Bruton hastalığı). Hastalık 1952 yılında tanımlanmış, hastalığa sebep olan mutasyon ise 1993 yılında Bruton tirozin kinaz (BTK) geninde gösterilmiştir (15, 16). 1968 yılında İsviçre'de agamaglobulinemiyle birlikte ağır lenfopeni tespit edilen iki hastada hücrel ve humoral yetmezliğin bir arada olduğu yeni bir immün yetmezlik tanımlanmış ve bu sendrom İsviçre tipi agamaglobulinemi (Swiss type agammaglobulinemia) olarak adlandırılmıştır (17). 1972 yılında ise Amerika Birleşik Devletleri'nde ağır kombine immün yetmezlik düşünülen bir çocukta adenoazin deaminaz (ADA) enzim eksikliği saptanmış ve primer immün yetmezliğe sebep olan ilk metabolik defekt olarak tanımlanmıştır (18).

Primer immün yetmezlik tanısında moleküler ve genetik immünolojideki gelişmeler ile paralel olarak belirgin ilerleme sağlanmıştır. Primer immün yetmezlik hastalarını kayıt eden veri tabanlarının en büyüklerinden biri olan ESİD (Avrupa immün yetmezlikler topluluğu) veri tabanında 2004 yılında kayıtlı PİY hastası 154 iken, en son kayıtlı 2014 verilerine göre toplam 19.355 kayıtlı PİY hastası bulunmaktadır (19).

Günümüzde tanımlanan 404 gen kusuru ile birlikte 430 farklı primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır (20).

2019 yılında yeniden gözden geçirilen sınıflamaya göre immün yetmezlik hastalıkları 10 alt gruba ayrılmaktadır (20).

1. Hücresel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler
2. Sendromik veya ek özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
3. Baskın olarak antikör eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagosit sayı veya fonksiyonlarının bozuklukları
6. Yapısal ve doğal immünite bozuklukları
7. Otoinflamatuar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. PİY fenokopyaları

Epidemiyolojik çalışmalar, bölgelere ve ırklara göre immün yetmezlik prevalansında ve kalıtımında farklılıklar bulunduğunu göstermiştir (21). Primer immün yetmezlikler sıklıkla çocukluk çağında tanı konulan, yaşamı tehdit eden kronik bir hastalık grubudur. Primer immün yetmezliklerin yaklaşık % 40'ı 18 yaşından önce saptanır (22).

Selektif IgA eksikliği en sık görülen primer immün yetmezlik olarak kabul edilir (23). Prevalansı etnik gruplara göre farklılık göstermekte olup, Arap yarımadasında 1/143 iken Japonya'da 1/14.840-1/18.500 arasında değişmektedir (24). Türkiye'de sağlıklı okul çocuklarında yapılan bir çalışmada ise selektif IgA eksikliği sıklığı 1/188 olarak bildirilmiştir (25).

Son yıllarda moleküler genetik ve immünolojideki ilerlemeler, PİY'lere neden olan genlerin tanımlanması ve bu hastalıkların fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ile sonuçlanmıştır. IgA eksikliği hariç tutulduğunda, diğer tüm PİY'ler nadir görülür ve yaklaşık olarak genel prevalansı 1/10.000 dir. Ancak, akrabalık oranı yüksek toplumlarda veya genetik olarak izole edilmiş toplumlarda bu oran daha yüksektir (13). Yenidoğan tarama programlarına göre, batı ülkelerinde AKİY'lerin genel görülme sıklığının yaklaşık 1/50.000 canlı doğum olarak bulunmuştur (26, 27).



Ülkemizde yeterli sayıda çalışma olmaması nedeni ile PİY insidansı tam olarak bilinmemektedir ancak, akraba evliliğinin yaygın olması nedeni ile daha sık olduğu öngörülmektedir (28). Konya’da 2001-2006 yılları arasında PİY tanılı 1054 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada AKİY görülme sıklığı 1/10.000 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, hastaların %92,8’inin antikor eksikliklerine bağlı immün yetmezlik, %2,4’ünün ise AKİY olduğu saptanmıştır (28).

2013 yılında Uludağ Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakülteleri’nin Çocuk İmmünoloji Bölümleri tarafından 2004-2010 yılları arasında primer immün yetmezlik bozukluğu olan 1435 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada antikor eksiklikleri (%73,5), otoinflamatuar bozukluklar (%13,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (% 5,5), fagosit sayısının konjenital veya fonksiyon defektleri (% 3,5), kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri (% 2), doğal immünite defektleri (% 1) ve immün disregülasyon hastalıkları (%0,7) olarak saptanmış. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı iki merkezli bu çalışmada PİY sıklığı 30,5/100.000 olarak bildirilmiştir (21).

Hacettepe Üniversitesi’nden 2011’de Sanal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 yıllık PİY hastalarının (n=1116) %42’sinin antikor eksiklikleri, %14’nün T hücre defektleri, %15’nin diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikleri, %10’nun fagositler sistemi bozuklukları, %7’sinin otoimmün-immün disregülasyon sendromları, %3’nün otoinflamatuar sendromları, %2’sinin kompleman sistemi defektleri, %2’sinin doğal immün sistemi defektleri, %5’inin sınıflandırılmayan immün yetmezlikler olduğu belirtilmiştir (29).

Ülkemizde PİY görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, akraba evliliği oranı yüksek (%20-25) olduğu için özellikle otozomal resesif geçiş gösteren PİY’lerin daha sık olduğu düşünülmektedir (29).

## 2.4. AĞIR KOMBİNE VE KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

### 2.4.1. Tanım ve Sıklık

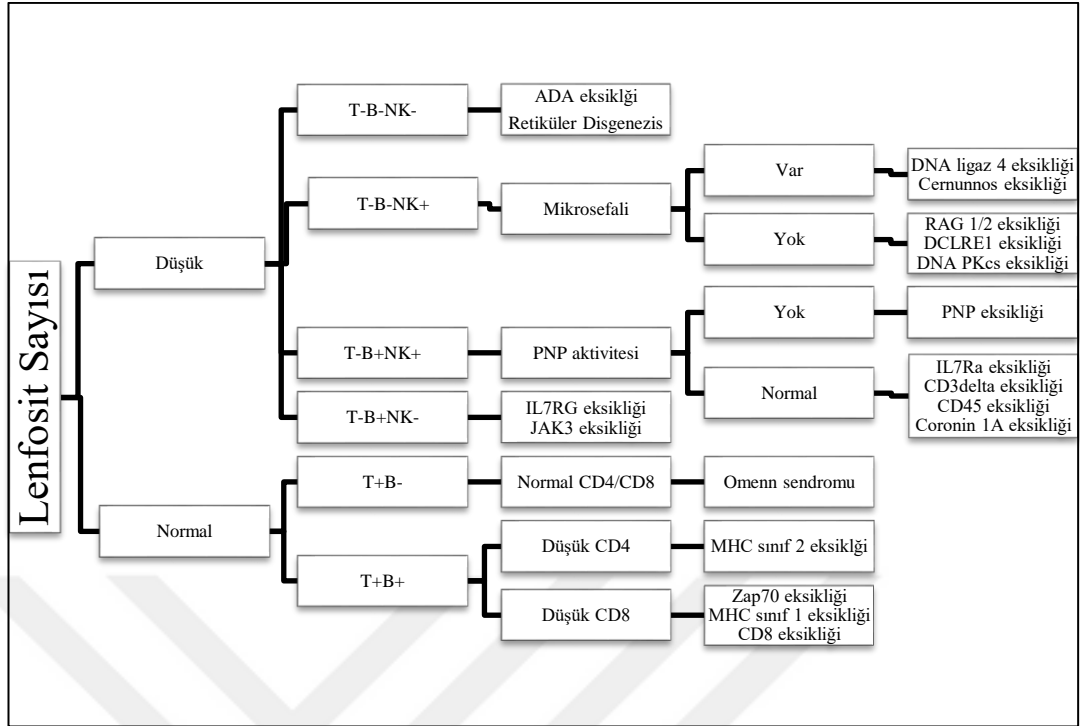
Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) ve kombine immün yetmezlikler (KİY) T lenfosit gelişimi ve/veya fonksiyonunu ilgilendiren genlerde bozukluk sonucu ortaya çıkan, genetik bozukluğun yerine ve etkilediği fonksiyona göre B ve NK hücre sayı ve fonksiyonlarının da etkilendiği bir hastalık grubudur (1, 4, 13). KİY’de periferik kanda T hücre sayısı düşüktür. Ağır kombine immün yetmezlikte ise periferik kanda T hücresi hiç yoktur veya çok düşüktür ve bu grup PİY’lerin en ağır formunu oluşturur (13).

Ağır kombine immün yetmezlik insidansı Amerika Birleşik Devletleri’nde TREC ile yapılan yenidoğan taraması ile sıklığı 1/58.000 olarak saptanmıştır (30, 31). Ancak akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir (32). İsrail’de yapılan bir çalışmada akraba evliliği oranının yüksek olduğu Arap toplumunda AKİY/KİY sıklığı 55,8/100.000 olarak tespit edilmiştir (33). Ülkemizde Konya’da 2001-2006 yılları arasında PİY tanılı 1054 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada ise AKİY görülme sıklığı oldukça yüksek bir oran, 1/10.000 olarak bulunmuştur (28).

### 2.4.2.Sınıflandırma

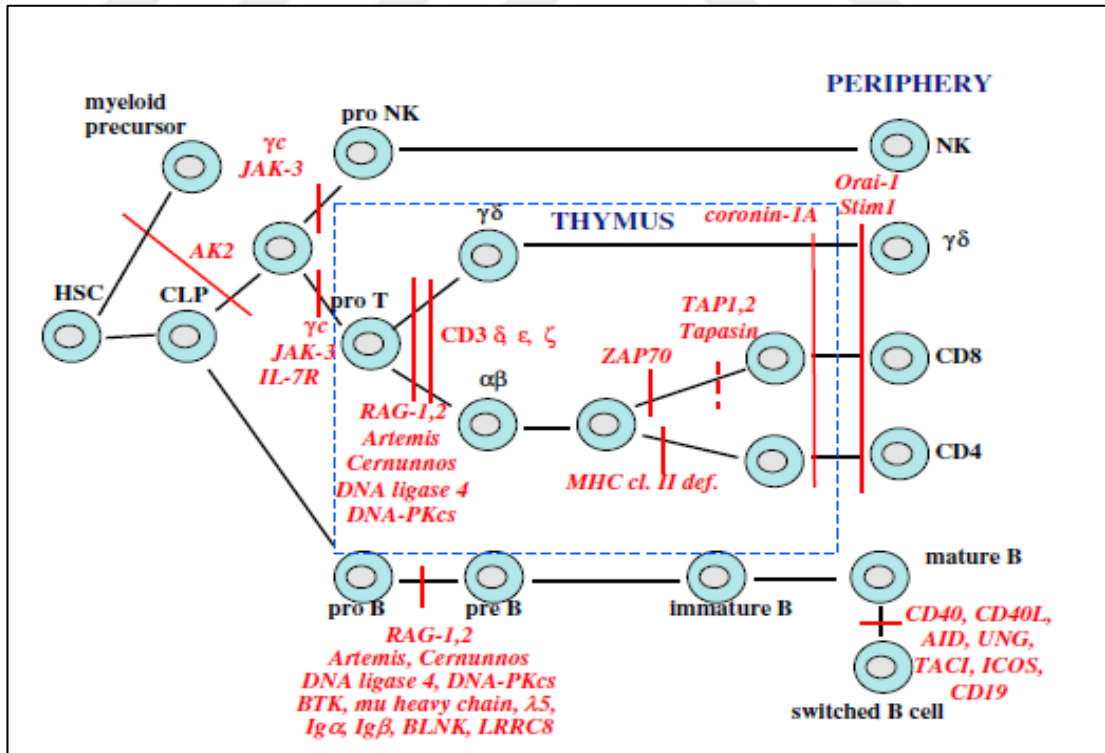
Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS)’nin 2019’da güncellenen sınıflamasında AKİY ve KİY’ler hücresel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler grubunda sınıflandırılmıştır (20). Ağır kombine immün yetmezlikler immünolojik fenotiplerine göre; T lenfositlerin olmadığı, B lenfositlerin olduğu (T-B+ AKİY) tip ve T ve B lenfositlerin olmadığı (T-B- AKİY) tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Ayrıca, her iki grup NK hücrelerin varlığına göre NK+ veya NK- olmak üzere ikişer gruba ayrılır (Şekil 2.8) (13).

Kombine immün yetmezlikler de farklı bir takım mekanizmalarla T hücre gelişiminin çeşitli basamaklarında meydana gelen genetik defektler sonucu meydana gelmektedir (Şekil 2.9) Kombine ve ağır kombine immün yetmezlikler periferik kandaki T, B ve NK hücrelerinin flow sitometri ile sayılmasına göre immünolojik olarak sınıflandırılabilir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Kombine ve ağır kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması

(2 ve 32 numaralı kaynaklardan değiştirilerek alınmıştır.)



Şekil 2.9. T ve B hücre gelişimi bozukluğu ile seyreden primer immün yetmezlikler (13)

Batı ülkelerinde en sık bildirilen form, olguların yaklaşık %50'sini oluşturan X'e bağlı geçişli AKİY'dir (4). Ülkemizde batı toplumlarından farklı olarak akraba evliliğinin yüksek olması nedeniyle en yaygın görülen form otozomal resesif kalıtmı AKİY tipleridir (28, 34).

### 2.4.3. Patogenez

Ağır kombine immün yetmezlik oluşumundan sorumlu başlıca 6 mekanizma vardır (35).

1. Hematopoetik öncüllerin yaşamında bozukluk (Adenilat Kinaz 2 Eksikliği)
2. Apoptozis, DNA replikasyonu (pürin metabolizması) bozuklukları (ADA Eksikliği)
3.  $\gamma$ c sitokin bağımlı sinyal bozuklukları (IL-2R $\gamma$ c, JAC3, IL-7R $\alpha$ )
4. VDJ rekombinasyon ve THR bozuklukları (Rag-1/2, Artemis (DCLRE1))
5. Pre THR/THR sinyal iletimi bozuklukları (CD45, CD3  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\xi$ )
6. Periferde T hücre yokluğu (Coronin 1A Eksikliği)

### 2.4.4. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Alt Tipleri

#### 2.4.4.1. T-B- AKİY

Bu grup AKİY'lerin çoğu VD(J) rekombinasyonunun bozulmasına neden olan moleküler defektler sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu moleküler bozukluklar rekombinasyon mekanizmasının, T ve B lenfosit reseptör yeniden yapılanmasının durmasına neden olarak lenfosit gelişimini durdurmaktadır. Bu da hastalarda ağır T ve B hücre lenfopenisine neden olmaktadır. Tüm T-B- AKİY formları otozomal resesif kalıtım gösterir (4, 13).

- a. RAG1 ve RAG2 Eksiklikleri:** V(D)J rekombinasyonunun ilk basamağı, rekombinasyon aktive edici gen 1 (RAG1) ve RAG2 genleri tarafından kodlanan iki proteinden oluşan V(D)J rekombinaz enzim kompleksi tarafından gerçekleştirilir. RAG1 ve RAG2 proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar lenfosit gelişimini durdurarak ağır kombine immün yetmezlik gelişmesine neden olur (4, 6). T-B- AKİY'lerin yaklaşık %70'ini otozomal resesif kalıtım gösteren RAG1 ve RAG2 eksiklikleri oluşturmaktadır. Bu hastalarda NK gelişimi normal olduğundan, hastaların immün fenotipi T-B-NK+'dır (13).
- b. Artemis ve DNA PKcs Eksikliği:** V(D)J rekombinasyonunun ikinci basamağında yer alan Artemis ve DNA protein kinaz kompleksi rekombinaz tamir proteinleridir. Bu proteinleri etkileyen mutasyonlar V(D)J rekombinasyon mekanizmasının ve lenfosit gelişiminin durmasına neden olmaktadır (36). Artemis proteini DCLRE1C geni tarafından kodlanmaktadır ve otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Artemis mutasyonu DNA tamir defekti sonucu meydana gelen bir AKİY formudur. Artemis geninin null mutasyonu klasik T-B- AKİY fenotipi ile sonuçlanırken, aynı gendeki hipomorfik mutasyonlar Omenn Sendromu tablosunda ya da infant döneminden daha geç bulgu veren T ve B lenfopeni, hipogamaglobulinemi, otoimmün sitopeni ile karakterize KİY kliniğine sebep olabilir. Diğer DNA tamir defektlerinde olduğu gibi radyosensitivite vardır (37, 38). Klinik bulgular diğer AKİY'ler gibidir. DNA protein kinaz (DNA PKcs) eksikliği sonucu Artemis eksikliği benzeri T-B- AKİY tablosu olur, fakat fasiyal dismorfizm, büyüme geriliği gibi bulgular eşlik etmemektedir (39).
- c. Retiküler Disgenezi:** Retiküler disgenezi, adenilat kinaz 2 eksikliğine nedeniyle oluşan otozomal resesif kalıtılan ve nadir görülen bir AKİY alt tipidir. Retiküler disgenezide öncül myeloid ve lenfoid hücrelerinin olgunlaşmasındaki bozukluklara bağlı ciddi lenfopeni ve granülosit koloni stimüle edici faktöre (G-CSF) yetersiz yanıtı bağlı erken başlangıçlı nütropeni vardır. Bu olgularda ağır lenfopeni ve nütropeni sonucu diğer

AKİY tiplerinden daha erken olarak, yaşamın ilk ayında bulgular ortaya başlar. İmmün sistem bulgularına ek olarak bu hastalarda sensorinöral işitme kaybı da eşlik edebilir (13, 40).

- d. ADA Eksikliği:** Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği, AKİY'lerin %10-15'ini oluşturur ve otozomal resesif kalıtım gösterir (2,5). ADA, pürin metabolizmasında rol alan adenozin/deoksiadenozin, inozin/deoksiinozin dönüşümde rol alan bir enzimdir. ADA eksikliğinde, toksik pürin nükleozidlerinin birikimi nedeniyle kemik iliği ve timustaki lenfosit öncülleri apoptoz sonucu ölmektedir. ADA eksikliğine bağlı AKİY'in ayırt edici özellikleri, santral sinir sistemi (sağırılık, davranış problemleri) ve epitel (kostokondral anomaliler ve karaciğer toksisitesi) etkilenimi gibi immün sistem dışı klinik bulguların görülebilmesidir (4, 13, 41). Hematopoetik kök hücre nakli küratif tedavidir. Ancak HKHN yapılamayan hastalarda ADA enzim replasmanı uygulanır. Gen tedavisi de ADA eksikliğinde başarıyla uygulanmaya başlanmıştır (42).

### 2.4.4.2. T-B+ AKİY

Bu grup ağır kombine immün yetmezliklerin çoğu sitokin aracılı sinyal iletiminde bozukluğa sebep olan genetik defektler nedeniyle oluşmaktadır. Sitokin bağımlı sinyal iletim defektleri AKİY'lerin yaklaşık %40'nı oluşturur. Hastalarda dolaşımda ağır T hücre lenfopenisi görülürken, B hücre sayıları normaldir (13, 43).

- a. Ortak Gama Zincir Eksikliği:** Ortak Gama Zincir ( $\gamma$ c) eksikliği interlökin-2 reseptör gama zincirini kodlayan IL2RG geninde bulunan mutasyonlar nedeni ile oluşur. IL2RG geni X kromozomunda bulunmaktadır ve X kromozomuna bağlı genetik geçiş gösteren tek AKİY'dir. Yaygın gama zinciri ( $\gamma$ c) IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 gibi sitokin reseptörlerinin yapısında bulunan ortak bir moleküldür. İnterlökinler lenfosit gelişiminde rol alırlar. IL-7 erken timosit öncüllerinin gelişmesini uyarırken, IL-15 NK hücrelerinin gelişiminde rol alır. Buna göre X'e bağlı genetik geçiş gösteren AKİY'lerde B lenfositler

normalken, T ve NK hücreleri yoktur. Ancak, B lenfositler normal olmasına rağmen T hücre yardımının olmaması nedeniyle yetersiz hümmoral immünite oluşur (4, 6, 13, 43).

- b. JAK3 ve IL-7R $\alpha$  Eksikliği:** Janus kinase 3 (JAK3) eksikliği AKİY vakalarının % 6'sında görülür ve otozomal resesif olarak kalıtılır. JAK3, IL-2R sinyal yolunda rol alır ve eksikliğinde ortak gama zincir ( $\gamma$ c) eksikliğinde görülen immünfenotipe benzer olarak B hücre gelişimi normalken, T ve NK hücre gelişimi olmaz (4, 44). İnterlökin-7 reseptör alfa (IL-7R $\alpha$ ) eksikliğinde sinyal mekanizması bozulduğundan dolayı özellikle timusta T lenfosit gelişimi durmaktadır ancak, B lenfositler IL-7 eksikliğini tolere edebildiğinden B lenfositler etkilenmemektedir. Bundan dolayı IL-7R $\alpha$  eksikliği olan hastalarda JAK3 eksikliğinden farklı olarak B ve NK hücrelerinin gelişimi normalken, T lenfosit gelişimi olmaz. IL-7R $\alpha$  eksikliği ABD'de üçüncü en sık AKİY formudur ve olguların % 12'sini oluşturmaktadır (4, 45).
- c. CD45 Eksikliği:** CD45 molekülü tüm lenfositlerin yüzeyinde bulunan, timusta T hücre gelişimi ve T hücrelerin reseptör sinyalizasyonunda yer alan bir transmembran tirozin fosfatazdır. Bu molekülün lenfositlerin aktivasyonunda ve inhibisyonda kompleks bir rolü olduğu bilinmesine rağmen T hücre sinyal yolağını hangi mekanizmalarla regüle ettiği tam olarak anlaşılammıştır (6). CD45 molekülünü kodlayan PTPRC (protein tyrosine phosphatase, receptor type, C) geninde otozomal resesif kalıtım gösteren çeşitli delesyonlar ve nokta mutasyonlar T lenfosit gelişimini durdurmakta ve ağır kombine immün yetmezliğe yol açmaktadır (46). CD 45 eksikliğinde T lenfosit sayısı oldukça düşüktür ancak normal sayıda B lenfosit vardır. T lenfositlerin mitojen yanıtı yok, immünglobulin değerleri düşüktür. Lenfosit yüzeyinde CD45 molekülünün gösterilememesi ile tanı alır (47).
- d. CD3 Zincir Eksiklikleri:** CD3 kompleksi, T hücre reseptör aracılı sinyal iletiminde görevli ve 4 farklı zincirden oluşan bir yapıdır (CD3 $\delta$ , CD3 $\epsilon$  ve

CD3 $\zeta$  zincirleri) (4, 6). Bu yapıyı oluşturan zincirlerden herhangi birini etkileyen mutasyonlar, pre-THR sinyal yolağını etkileyerek dolaşımdaki olgun CD3<sup>+</sup> T hücre sayısında ağır bir eksikliğe sebep olur. Bu bozukluklarda T hücre gelişimi etkilenir, B ve NK hücreleri normaldir (T-B+ $\gamma/\delta$  NK<sup>+</sup>) Bu hastalarda dolaşımda NK hücre sayısı normalken,  $\gamma/\delta$  T hücreler de bulunmamaktadır (48).

- e. **Coronin 1A Eksikliği:** Coronin proteini tüm ökaryotlarda bulunan, aktin regülasyonunda rol oynayan bir proteindir ve 7 alt tipi vardır. Bunlardan Coronin 1A hematopoetik hücrelerde, özellikle T lenfositlerde bulunur, eksikliğinde timositlerin hareket kabiliyetinde belirgin bozulmalar olur. Sonuçta timusta CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> veya CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> olgun T lenfositler artarken, ciddi periferik T lenfopeni ortaya çıkar (49). Son yıllarda yapılan çalışmalarla bu proteinin sadece aktin regülasyonunda değil immün homeostazın sağlanmasında, kalsiyum-kalsinörin sinyalizasyonunda da rol aldığı saptanmıştır. Coronin 1A eksikliği olan hastalarda ağır T hücre lenfopenisi yanında B hücre ilişkili EBV lenfoproliferasyonuna yatkınlık gözlemlenmektedir. Coronin 1A eksikliği T-B+ $\gamma/\delta$  NK<sup>+</sup> AKİY immünofenotipine neden olan nadir bir genetik defektir ve otozomal resesif geçişlidir (50). CD4<sup>+</sup> T hücre lenfopenisi ile karakterize KİY kliniğinde Coronin 1A eksikliği olan olgular da tanımlanmıştır (51).

### 2.4.5. Kombine İmmün Yetmezlik Alt Tipleri

- a. **MHC Sınıf 1 Eksikliği:** Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 eksikliği otozomal resesif geçişli ve nadir bir PİY'dir. MHC sınıf 1 molekülü THR ile birlikte hücre içi peptitleri CD8<sup>+</sup> T lenfositlere sunar ve antiviral immün yanıtta önemlidir. Bu peptitler endoplazmik retikuluma TAP kompleksi aracılığıyla taşınıp MHC sınıf 1 molekülüne bağlanır. TAP1, TAP2, tapasin ve  $\beta$ 2-mikroglobulin genlerindeki mutasyonlar MHC sınıf 1 molekülünün eksikliğine neden olur (52). Klinik değişken olup asemptomatik vakalar da bildirilmiştir. Alt ve üst solunum yollarında kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve vakaların



yarısında granülamatoz cilt lezyonları mevcuttur. Kronik enflamasyon bronşiektazi, amfizem ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Enfeksiyonlar erken çocukluk çağında başlarken cilt lezyonları daha geç ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle erişkin çağa ulaşır. CD8+ T hücreler düşük, serum immünglobulinleri genellikle normaldir. Akım sitometride lenfositler üzerinde MHC sınıf I (HLA-ABC) molekülünün ekspresyonunun eksikliği ile tanı konulur. Hastalığın tedavisinde profilaktik antibiyotik tedavisi, immünglobulin replasmanı yapılabilir. HKHN tedavisi ağır T hücre defekti olan semptomatik hastalarda tedavi yaklaşımıdır (1, 6, 53).

- b. MHC Sınıf 2 Eksikliği:** Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 2 eksikliği otozomal resesif kalıtım gösteren bir kombine immün yetmezliktir. MHC sınıf 2 molekülünün ekspresyonu dört farklı genin kontrolü altındadır (CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP) ve bunlardan herhangi birinin eksikliği hastalığa neden olur. Bunların mutasyonu sonucunda normalde timik epitelyal hücreler, aktive T hücreleri ve CD4+ T lenfositlere antijen sunan hücrelerden (dendritik hücreler, makrofaj, B lenfosit) eksprese edilen MHC sınıf 2 molekül sentezi bozulur. Sonuçta CD4+ T lenfosit gelişimi ve B lenfositlerde yardımcı T lenfosit aracılı antikor yanıtı etkilenir. Hipogamaglobulinemi ve CD4+ T lenfopeni çoğu hastada gözlenir. Akım sitometride monositler üzerinde MHC sınıf II (HLA-DR) molekülünün ekspresyonunun eksikliği ile tanı konulur. T ve B lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak viral, bakteriyel, fungal, protozoal enfeksiyonlar sıktır. Kombine immün yetmezlik kliniği gösteren hastalarda infant döneminde başlayan gastrointestinal sistem, akciğer, üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları görülür. Malabsorpsiyona yol açan kronik ishal sık olup, büyüme-gelişme geriliğine neden olur. Hastaların %10'unda otoimmün sitopeni (hemolitik anemi ve nütropeni) bildirilmiştir. Kötü prognozludur ancak, hastaların bir kısmında bir miktar ekspresyon olması nedeni ile hafif bir klinik fenotip gözlenir. Hematopoetik kök hücre nakli küratif tedavidir,

HKHN'den önce semptomatik ve profilaktik tedavi, immünglobulin replasmanı uygulanmalıdır (1, 6, 54).

**c. Komplet DiGeorge Sendromu:** Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu, Amerika Birleşik Devletleri'nde 3000 doğumdan yaklaşık 1'inde meydana gelen T hücre bozukluklarının en yaygın olanıdır. Kromozom 22q11.2 delesyonu, erken embriyogenez sırasında 3. ve 4. faringeal poşların gelişimini bozarak timus ve paratiroid bezlerinin hipoplazisine veya aplazisine yol açar. Aynı embriyogenez evresinde oluşan diğer yapılar da sıklıkla etkilenir, büyük damarların anomalileri (sağ taraflı aortik ark), özofagus atrezisi, bifid uvula, konjenital kalp hastalığı (konotruncal, atriyal ve ventriküler septal defektler), kısa filtrum, hipertelorizm, mikrognati ve düşük yerleşimli kulaklar nadiren hipotiroidi ve sağırılık da görülebilir. T hücreleri yok ya da az, B hücre sayıları ve serum immünglobulinleri düşüktür. Timusun değişken hipoplazisi, delesyon olan hastaların % 75'inde görülür, bu da toplam aplaziden daha sıktır; aplazi 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların <% 1'inde mevcuttur (4). Çoğu vakada, rezidüel timik gelişim kapasitesi olması nedeni ile hafif derecede T hücre yetmezliği vardır, bu vakalar parsiyel DiGeorge sendromu olarak adlandırılır. Komplet DiGeorge sendromunda ise total timik ve paratiroid bez aplazisi görülmektedir. Komplet Digeorge sendromlu hastalar ciddi hipokalsemi, kalp defekti ve AKİY benzeri immün yetmezlikten dolayı kötü bir prognoza sahiptirler, HKHN ya da timus nakli yapılmaksızın hayatta kalmaları zordur (2, 13).

**d. DOCK8 Eksikliği:** Deducator of cytokinesis 8 (DOCK8) DOCK-180 ailesinin bir üyesidir ve aktin hücre iskeleti düzenlemesinde yer alır. Hücre migrasyonu, adezyonu, morfolojisi ve gelişiminde rol oynar. DOCK8 eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren bir KİY'dir ve hiper IgE sendromuna benzer (55). DOCK8 eksikliğinde T hücre migrasyon ve proliferasyonu bozulur, T hücre lenfopenisi ve T hücre fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, tedaviye dirençli cildin kronik viral enfeksiyonları (HSV, HPV, molluscum

contagiosum), ağır egzama, gıda alerjileri başlıca klinik bulgulardır ve malinite gelişimi sıktır. Hematopoetik kök hücre nakli küratif tedavidir (4, 56).

**e. Omenn Sendromu:** Omenn sendromu genellikle RAG1, RAG2, Artemis, IL7RA veya RMRP genlerinde hipomorfik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve belirli klinik özellikler ile tanımlanmış bir KİY tablosudur. Sendrom klinik olarak enfeksiyonlara artmış duyarlılık, yaygın eritroderma, egzamatöz döküntüler, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Cilt lezyonları doğumda veya yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkabilmektedir (13). Laboratuvarında diğer KİY'lerden farklı olarak genellikle lenfopeni yoktur, eozinofili ve IgE yüksekliği dikkat çekicidir. CD3+ T lenfosit sayısı normaldir, T lenfosit sayısı normal olmasına rağmen mitojenlere karşı lenfoproliferatif yanıt bozuktur (57). B hücrelerinin durumu altta yatan genetik defekte bağlı olarak değişkenlik gösterir. Siklosporin ve kortikosteroid gibi immün süpresif tedavilerle dokuları infiltre eden T lenfositlerin baskılanmasıyla ortalama 1-3 haftada klinik düzelme gözlemlenir. Hastalığın kesin tedavisi HKHN'dir (57, 58).

**f. PNP Eksikliği:** Pürin nükleosid fosforilaz (PNP) pürin metabolizmasında yer alan bir enzimdir. PNP enzimi lenfoid dokularda oldukça yüksek oranda eksprese edilir ve eksikliği deoksiadenozin trifosfat birikimine neden olur. Biriken ara metabolitler lenfoid ve santral sinir sistemi üzerinde toksik etkiye sahiptir. İmmünolojik anormallikler doğumdan sonraki birkaç yıl içinde aşamalı olarak ortaya çıkar ve T lenfositlerdeki etkilenme B lenfositlerinden daha belirgindir. İmmün yetmezlik ile birlikte ilerleyici nörolojik bozulma hastalığın tipik bulguları olarak görülür (13). PNP eksikliği için hipourisemi bir uyarıcıdır ve serum ürik asit düzeyinin 1 mg/dl'nin altında olması tanıyı destekler (59). Hematopoetik kök hücre nakli küratif tedavidir.

**g. ARPC1B Eksikliği:** Aktin hücre iskeleti, hücrelerin bütünlüğü için gereklidir. Hematopoetik hücrelerin çoğalması, hücrelerin migrasyonu, hücreden hücreye sinyal iletimi ve antijenik yanıtta yer alır. Aktin hücre

iskeletindeki bozukluklar bağışıklık yanıtının hemen hemen her aşamasını etkiler. Aktin iskeletinin düzenlenmesinde yer alan bazı proteinlerin (DOCK8, DOCK2, WASP, WIP, CORONIN1A, RAC2, WDR1, MST1, MKL1) eksikliğinde bir dizi KİY tanımlanmıştır. Actin-related Protein Complex 1b (ARPC1B) aktin dallanmasına katılan ARP2/3 kompleksinin düzenlenmesinde yer alır. Otozomal resesif ARPC1B gen mutasyonunda T hücre migrasyon ve proliferasyonu bozulur. ARPC1B eksikliğinde tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar (vaskülit, kolit), egzema, lökositoz, aşırı duyarlılık, otoimmünite ve artmış malinite riski, eozinofili, trombositopeni, IgE yüksekliği ile seyreden bir KİY tablosu oluşur. Hastaların çoğunda trombositopeni ve trombosit disfonksiyonu nedeniyle kanama eğilimi artmıştır. Ağır bir kliniğe sahip ARPC1B eksikliğinde erken tanı ve HKHN hayat kurtarıcı olacaktır (60-63).

**h. LRBA Eksikliği:** Lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein (LRBA) eksikliği, enteropati, sitopeni ve otoimmün endokrinopatiyle ortaya çıkan tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlarla karakterize bir PİY'dir. LRBA molekülü T ve B hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir (64, 65). LRBA eksikliği olan hastaların % 70'inden fazlasında sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'ün (CTLA4) düşük yüzey ekspresyonu ile ilişkili olabilecek düşük T regülatör (Treg) hücre seviyeleri bulunur (65, 66). Buna bağlı olarak LRBA eksikliğinde immüdüregülasyon ortaya çıkar. LRBA başlangıçta otoimmünite ile yaygın değişken immün yetmezlik benzeri hastalık olarak tanımlanmıştır, ancak sonrasında farklı klinik özellikleri tanımlanmıştır (67). Otoimmünite geniş bir spektruma sahiptir; otoimmün hemolitik anemi, diyabet, atrofik gastrit (intrinsik faktöre karşı otoantikörlerin neden olduğu), otoimmün enteropati, hipotiroidizm, miyasteni gravis, poliartrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığına neden olur (64, 65, 68). LRBA eksikliği olan hastaların % 50'sinde double negatif T hücreler artmıştır (65). Bugüne kadar; kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin tedavisi, sirolimus, infliksimab, rituksimab ve azatiyopürin dahil olmak

üzere LRBA eksikliğinin tedavisinde farklı ajanlar uygulanmıştır (66, 67, 69). Tedavide hedefe yönelik olarak CTLA4-immünooglobulin füzyon proteini olan Abatacept oldukça etkilidir. Hematopoetik kök hücre nakli küratif tedavi yöntemidir (67, 69, 70).

1. **TTC7A Eksikliği:** Tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) hücre döngüsü kontrolü, hücre iskeleti organizasyonu, hücre şekli ve polaritesi ve hücre adezyonunda rol oynar. Otozomal resesif kalıtım gösteren TTC7A eksikliğinde AKİY'den KİY'e kadar değişen bir klinik tablo vardır. Hastalarda genellikle çoklu intestinal atrezi-intestinal gelişim anomalileri ve inflamatuvar bağırsak hastalığı vardır (71-73). Hematopoetik kök hücre nakli küratif tedavidir. Atrezik bağırsak alanları çıkarılır. Bağırsak nakli de başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (4).

#### 2.4.4. Klinik Bulgular

Primer immün yetmezlikler heterojen bir hastalık grubu olup klinik bulgular birbirinden farklıdır. Hastalar ağır enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi klinik bulgularla başvurabileceği gibi tamamen asemptomatik de olabilir. Genellikle hastaların çoğunda tekrarlayan veya ağır enfeksiyonlara yatkınlığı vardır. Ancak bazı hastalarda otoimmünite, inflamasyon, alerji ve malignensi de gözlenebilir (74). Ağır kombine immün yetmezlik ve KİY'de hastalarda başlıca tekrarlayan veya kronik solunum yolları enfeksiyonları, oral veya kutanöz kandidiyazis, tekrarlayan cilt enfeksiyonları, sepsis-menenjit ve fırsatçı enfeksiyonlar olmak üzere her türlü enfeksiyon hastalığı görülür. Her ne kadar KİY'li hastalar daha uzun süre hayatta kalsalarda sıklıkla erişkin döneme erişmeden sıklıkla ölürler (4). Kombine immün yetmezliklerin en ağır formu olan AKİY'de T hücresi yoktur. Ağır kombine immün yetmezlikli hastalar yaşamın erken döneminde bakteriyel, viral ve fungal etkenlerin neden olduğu kronik ishal, pnömoni, gelişme geriliği ve oral monilyazis gibi klinik bulgular ile başvururlar. Pneumocystis jiroveci'nin neden olduğu pnömoni yaygındır; CMV, RSV, adenovirus, parainfluenza gibi viral enfeksiyonlar da sık görülür. Ağır kombine immün yetmezlikli birçok hastada gelişme geriliğine yol açan kronik ishal

vardır (13). Tedaviye rağmen tekrarlayan veya persiste eden enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonları olan hastalarda AKİY'den şüphelenmelidir (75).

Deri döküntüsü, AKİY'likli bebeklerde maternal T hücre engraftmanının neden olduğu greft versus-host hastalığını (GVHH) yansıtır olabilir ya da tipik olarak Omenn sendromunda görüldüğü gibi aktive olmuş otolog T lenfositlerin infiltrasyonuna bağlı olabilir (13).

### 2.4.5. Fizik Muayene Bulguları

Kombine immün yetmezliğin tipine göre farklı muayene bulguları görülebilir. Ağır kombine immün yetmezlikte hastalığa özgü fizik muayene bulguları yoktur. Hastalar genellikle erken süt çocukluğu döneminde başlayan ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeni ile doktora başvururlar. Ailede ebeveyn akrabalığı ve kardeş ölüm öyküsü olması bu hastalarda önemli yol gösterici parametrelerdir. Fizik muayenede monilyazis ve gelişme geriliği varlığı, lenf bezleri ve tonsillerin olmaması uyarıcı olmalıdır (4). Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda, 3–6 aydan itibaren semptomların başlaması ile huzursuzluk, düşkün görünüm, malnutrisyon, oral yaygın monilya ve diaper bölgesinde mantar enfeksiyonu bulguları saptanabilir (53). Tüm AKİY hastalarının timusları çok küçüktür ve timosit içermez, kortikomedüller farklılaşma ve Hassall korpüskülleri görülmez. Ancak, 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. Kombine immün yetmezliğe sahip hastalarda ise timus genellikle küçüktür ancak; az miktarda timosit vardır ve genellikle Hassall korpusu yoktur (4). Fizik muayenede saptanabilir lenfoid doku yoktur, Omenn sendromunda ise lenfadenopati saptanabilir. Solunum yolu enfeksiyonu varsa siyanoz, takipne, dispne, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler gözlenebilir. Hasta sepsis kliniğinde ise dolaşım bozukluğu bulguları ve taşikardi saptanabilir. Malnutrisyon ve malabsorbsiyona bağlı karın distansiyonu olabilir. Enfeksiyonlara bağlı (özellikle CMV, EBV, BCG disseminasyonu) hepatosplenomegali saptanabilir. Maternal engraftman, GVHH ve Omenn sendromuna bağlı eritematöz cilt döküntüsü, ciltte soyulmalar görülebilir. Bu

bulgular dışında kombine immün yetmezliğin tipine göre nörolojik sistem, iskelet sistemi, endokrin, ürogenital sistemle ilgili bulgular da saptanabilir (4, 13, 53, 76)

### 2.4.5.Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar incelemesinde, lenfopeni ilk dikkati çeken, uyarıcı olması gereken bulgudur ve erken tanı için yönlendiricidir. Lenfopeninin tanımı yaşa göre normal değerlere göre yapılır. Bir yaşından küçük çocuklar için lenfopeni  $<3000$  hücre/mm<sup>3</sup> olarak tanımlanır (4). Daha büyük çocuklar ve yetişkinler için lenfopeni olarak  $<1500$  hücre/mm<sup>3</sup> kabul edilir (77). Hastalarda serum immünglobulin düzeyleri düşük saptanır. Anneden geçen IgG nedeniyle doğumdan sonraki ilk 4-6 ayda serumda IgG düzeyleri normal bulunabilir. IgM ve IgA düzeyleri sıklıkla çok düşük olur. Aşı sonrası antijen spesifik antikor yanıtı oluşmaz. AKİY hastalarında antijen ve mitojen ile in vitro lenfoproliferatif yanıt bozuktur (1, 4). Ağır kombine immün yetmezliğin önemli bir özelliği, hemen hemen tüm hastaların düşük lenfosit sayısına sahip olmasıdır. Fırsatçı enfeksiyonların ve sürekli düşük lenfosit sayısının kombinasyonu AKİY için bir göstergedir. Tanı akım sitometride T, B ve NK hücrelerinin gösterilmesi ile konular. CD45RA ve CD45RO markerleri, maternal engraftman ve Omenn sendromunu ayırt etmek için yardımcı olabilir. T hücre fonksiyonları mitojenlere karşı lenfoproliferatif yanıt ile değerlendirilir (4).

Kombine immün yetmezlikte nötropeni ve eozinofili yaygındır. Serum immünglobulinleri düşük, normal veya yüksek olabilir. Antikor oluşturma kapasitesi çoğu hastada bozulmuştur (4).

### 2.4.6. Tanı

Kombine immün yetmezlikler erken başlangıçlıdır ve ağır viral, bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar ile bulgu verirler. Ağır kombine immün yetmezlikli hastalar doğumda genellikle normaldir ancak hayatın ilk aylarından itibaren enfeksiyonlar temel bulgu olarak ortaya çıkar. Oral kandidiyazis, kronik ishal, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları en sık görülen ve tanıyı koymayı sağlayan enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların kronik ve tekrarlayıcı olması gelişme geriliği ve malnütrisiyona

neden olur. Canlı aşular yaygın ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir (4, 78).

Ağır kombine immün yetmezlikte hastalığa özgü fizik muayene bulguları yoktur. Hastalar sıklıkla enfeksiyonlara ait bulgularla hastaneye başvururlar. Enfeksiyonların süt çocukluğu yaş grubunda normalde de sık görülmesi tanıyı zorlaştırmaktadır (4, 79). Ağır kombine immün yetmezliğe sebep olan genetik bozuklukların birçoğu otozomal resesif kalıtım gösterdiğinden dolayı bu hastalarda ebeveyn akrabalığı olup olmadığı sorgulanmalı, ailede daha önce küçük yaşta kaybedilen kardeş veya akraba varsa ölüm nedeni araştırılmalıdır (35). Öyküde ailede öncesinde tanı almış benzer bir hasta ve akrabalık öyküsünün sorgulanması erken tanıya yardımcı olabilir, ancak buna dikkat edilmezse hastaların tanı alması gecikmektedir (79).

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda, enfeksiyonlar yaşamın erken döneminde ortaya çıkar; kök hücre nakli yapılmaması durumunda hastalar 1-2 yaşlarında kaybedilirler. Nadiren bazı KİY'ler klinik olarak uzun süre sessiz kalabilir ve ilk kez erişkin hayatta bulgu verebilir (2, 4).

Primer immün yetmezlik şüphesini doğrulamak için klinik ve immünolojik laboratuvar testleri çok önemlidir (13). Tanı için şüphelenilen olgularda tam kan sayımı, periferik yayma, özellikle total lenfosit sayısı, serum serum immünglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE), periferik kan lenfosit alt gruplarının belirlenmesi, antijen ve mitojenlere karşı in vitro lenfoproliferatif yanıtın değerlendirilmesi gerekmektedir (4). Lenfopeni ve özellikle T lenfosit sayılarında belirgin azalma, AKİY'in ayırt edici özelliğidir, ancak HIV enfeksiyonu tüm durumlarda dışlanmalıdır (4, 13). Tekrarlayan enfeksiyonları olan bir bebekte  $3000/\text{mm}^3$  ve daha düşük bir lenfosit sayısı daha ileri incelemeler için immünoloji bölümüne sevk ve daha fazla test yapılmasını gerektirir (80). Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda maternal T hücresi engraftmanı veya rezidü otolog T hücrelerinin varlığı, nispeten korunmuş T lenfosit sayılarına neden olabilir. Bu durumda dolaşan T lenfositlerinin çoğu aktif/bellek (CD45RO) fenotipine sahiptir ve naif (CD45RA) T lenfositler eksiktir. Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda şiddetli T hücresi lenfopenisine ek olarak mitojenlere karşı in vitro lenfoproliferatif yanıt bozulmuştur (13).



Primer immün yetmezlik farkındalığının düşük olması hastaların tanı alma sürecini geciktirmekte ve bu durum hastalarda kalıcı organ hasarlarına neden olmakta, sonuçta morbidite ve mortalite artmaktadır. Ancak erken tanı alıp, tedavi edilebilen hastalarda yaşam süresi ve kalitesi artmaktadır. Bu nedenle PİY'lerde tanının en kısa süre içerisinde konulması temel amaç olmalıdır (81). Hastaların geç tanı alması, rutin aşı şemalarında mevcut olan canlı aşılardan özellikle BCG'nin bu hastalara uygulanmasına neden olmakta, bu da morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (4).

Ağır kombine immün yetmezlikli bebeklerin doğumda asemptomatik olması, tedavisiz kaldığında ölüme neden olması, tanı için gerekli testlerin olması, küratif tedavinin olması ve erken tanının tedavi şansını artırması nedenleriyle AKİY yenidoğan tarama programına uygun bir hastalıktır (82). TCR rekombinasyon eksizyon daireleri (TREC), timusta aktif timosit üretimini gösteren, V(D)J rekombinasyonunun bir ürünüdür. TREC düzeyleri özellikle yenidoğanlarda ve bebeklerde yüksektir ve yaşla birlikte giderek azalır (13). Ağır kombine immün yetmezlik taramasında, bebeklerden toplanan kurutulmuş kan örneklerinde (Guthrie kartlarında) tespit edilen TREC kullanılır. Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda, TREC yoktur ya da çok düşüktür (4, 10). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008'de Wisconsin, 2009'da Massachusetts'de AKİY için tarama programları başlatılmış, 2010 yılından itibaren tüm eyaletlerde Ulusal Tarama Programına eklenmesi tavsiye edilmiştir (82).

### 2.4.7. Tedavi

Ağır kombine immün yetmezlik ve KİY tedavisi semptomatik ve küratif olarak ikiye ayrılabilir. Semptomatik tedavide yeterli beslenme desteği, enfeksiyonlar için uygun antibiyotik kullanımı, intravenöz immünglobulin (IVIG) desteği ve antimikrobiyal profilaksi bulunmaktadır (13). Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX) ile Pneumocystis jirovecii profilaksisi, flukonazol ya da itraconazol ile antifungal profilaksi ve asiklovir ile antiviral profilaksi tüm hastalara rutin olarak başlanmaktadır (35). Tek küratif tedavi HKHN'dir (4, 13). Ayrıca ADA eksikliğinde gen tedavisi başarı ile uygulanmaktadır. ADA enzim

replasman tedavisi ADA eksikliğinde HKHN yapıncaya kadar bir köprü tedavisi olarak veya nakil yapılamayan hastalarda daha uzun süreli olarak kullanılır (83).

Bu grup hastalarda GVHH'dan korunmak için ışınlanmış kan ürünleri kullanılmalıdır. Canlı aşılarla bağlı enfeksiyon gelişebileceği için canlı aşılar uygulanmamalıdır (13).

AKİY pediatrik bir acildir. Yüksek şüphe indeksi ve farkındalık ile erken dönemde, hastaların ciddi enfeksiyonlar ve organ hasarı gelişmeden tanı alması ve pediatrik immünoloji merkezlerine yönlendirilmesi prognoza önemli ölçüde katkı sağlar. AKİY için tek küratif tedavi kök hücre naklidir. Kök hücre nakli yapılamayan vakalar ilk 1-2 yaşta kaybedilir (4, 79).

Sonuç olarak AKİY ve birçok KİY hastalığında HKHN küratif tedavidir. Enfeksiyon hastalıklarından önce yapılan HKHN'de hayatta kalma oranı %95'in üzerindedir (4). Doku grupları tam uygun kardeş vericiden yapılan HKHN'de %90'nın üzerinde sağkalım ve uzun süreli immün rekonstriksiyon sağlanır (13, 84). Yaşamın ilk 3.5 ayından önce doku grupları tam uygun kardeş vericiden yapılan HKHN'de en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak yaşla birlikte başarı şansı giderek azalır (13, 76).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı'nda, 2006- 2019 yılları arasında başvuran AKİY ve KİY tanısı alan 54 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 2018-162 karar numaralı etik kurul onayı alındı.

#### 3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 23 AKİY ve 31 KİY tanısı alan hasta dahil edildi. AKİY ve KİY tanısı Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID: European Society for Immunodeficiencies) ve Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS: International Union of Immunological Societies) tanı kriterleri kullanıldı (85, 86). Bazı hastalarda tanı genetik olarak da doğrulandı.

##### 3.1.1. Tanı Kriterleri

###### a. AKİY Tanı Kriterleri:

1. Aşağıdakilerden en az birinin olması;
  - İnvaziv bakteriyel, viral veya fungal/fırsatçı enfeksiyon
  - Kronik ishal ve gelişme geriliği
  - Ailede etkilenmiş birey
2. Bulguların yaşamın ilk bir yılında ortaya çıkması
3. HIV'in dışlanması
4. Aşağıdaki dört T hücre kriterinden ikisinin olması;
  - CD3 veya CD4 veya CD8 hücrelerinin yokluğu ya da düşüklüğü

- Naif CD4 ve/veya CD8 T hücrelerin azalmış olması
- $\gamma/\delta$  T hücrelerinin artması
- Mitojen veya T hücre reseptör uyarısına karşı azalmış veya hiç yanıtın olmaması

### **b. Omenn Sendromu Tanı Kriterleri:**

1. Yaşamın ilk yılında deskuame eritroderminin olması
2. Aşağıdakilerden en az birinin olması;
  - Lenfoproliferasyon (lenfadenopati, splenomegali)
  - Gelişme geriliği
  - Kronik ishal
  - Tekrarlayan pnömoni
3. Eozinofili veya yüksek IgE
4. Naif T hücrelerin düşük olması, azalmış T hücre proliferasyon yanıtı, oligoklonolite
5. Maternal engraftmanın dışlanması
6. HIV'in dışlanması

### **c. KİY Tanı Kriterleri:**

1. Aşağıdakilerden en az birinin olması;
  - En az bir şiddetli enfeksiyon (hastaneye yatmayı gerektiren)
  - İmmün disregülasyonun bir bulgusu (otoimmünite, inflamatuvar barsak hastalığı, şiddetli egzama, lenfoproliferasyon, granülom)
  - Malinite
  - Ailede etkilenmiş birey
2. Aşağıdaki dört T hücre kriterinden ikisinin olması;
  - Azalmış CD3 veya CD4 veya CD8 T hücreleri (yaşa bağlı referans değerlerine göre)
  - Naif CD4 ve/veya CD8 T hücrelerin azalması

- $\gamma/\delta$  T hücrelerinin artması
  - Mitojen veya T hücre reseptör uyarısına karşı azalmış yanıt
3. HIV'in dışlanması
  4. KİY ile ilişkili tanımlanmış sendromik hastalıkların dışlanması (ataksi telanjiektazi, kartilaj saç displazisi gibi)

### **d. MHC Sınıf 1 Eksikliği Tanı Kriterleri:**

1. Aşağıdakilerden en az birinin olması;
  - Tekrarlayan ve/veya fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık
  - Nekrotizan granümatöz cilt lezyonları
2. Aşağıdakilerden en az birinin olması;
  - Düşük CD8 T hücre düzeyi veya lenfopeni
  - Antijenlere yanıt olarak antikor üretiminin olmaması
  - Antijenlere yanıt olarak T hücresi proliferasyonunun olmaması
3. T hücre yüzeyinde HLA ABC ekspresyonunun azalması veya olmaması

### **e. MHC Sınıf 2 Eksikliği Tanı Kriterleri:**

1. Aşağıdakilerden birinin olması;
  - Tekrarlayan ve/veya fırsatçı enfeksiyonlar
  - Otoimmünite
2. Aşağıdakilerden birinin olması;
  - Hipogamaglobülinemi
  - Lenfopeni
  - Düşük CD4 T hücre sayısı
  - Antijenlere yanıt olarak antikor üretiminin olmaması veya antijenlere yanıt olarak T hücresi proliferasyonunun olmaması
3. B hücreler ve monositler yüzeyinde HLA DR ekspresyonunun azalması veya olmaması

### 3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

AKİY ve KİY dışında kalan diğer primer ve sekonder immün yetmezlik olan olgular çalışma dışında tutuldu.

### 3.3. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, semptomların başlama yaşı ile tanı yaşı arasında geçen süre, klinik ve laboratuvar bulguları, klinik izlem, tedaviler ile sağkalım oranlarına ait bilgileri içeren bir çalışma formu hazırlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm AKİY ve KİY tanılı 54 hastanın verileri dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi ve bu form dolduruldu.

### 3.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Hastaların tanı anında tam kan sayımı otomatik kan sayım cihazıyla, serum IgG, IgA, IgM ve IgE ölçümleri nefelometrik yöntemle SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştı. Periferik kan lenfosit alt grupları, HLA ABC, HLA DR ve DOCK8 ekspresyonu ile mitojenlerle in vitro lenfoproliferatif yanıtın değerlendirilmesi flow sitometrik yöntemle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji-Alerji Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmişti.

Hastaların yaşa göre normal lökosit değerleri için Lanzkowsky'nin Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji El Kitabı verileri kullanıldı (87). Total lenfosit sayısı için bir yaşından küçük olgularda  $3000/\text{mm}^3$  üzeri normal, bir yaşından büyük olgularda  $1500/\text{mm}^3$  üzerindeki değerler normal, bu değerlerin altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi. Total nötrofil sayısı için tüm yaş gruplarında  $1500/\text{mm}^3$  üzeri normal, bu değerlerin altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi. Total eozinofil sayısı için tüm yaş gruplarında  $400/\text{mm}^3$  üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

Serum immünglobulinlerinin yaşıa göre normal sınırlar için Aksu ve arkadaşlarının (88) çalışmasındaki değerler referans alındı. Total IgE için 100 IU/L'nin üzeri değerler yüksek, olarak kabul edildi. Periferik kan lenfosit alt gruplarının yaşıa göre normal değerleri için İkincioğulları ve arkadaşlarının (89) çalışmasındaki değerler referans alındı.

### 3.5. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

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

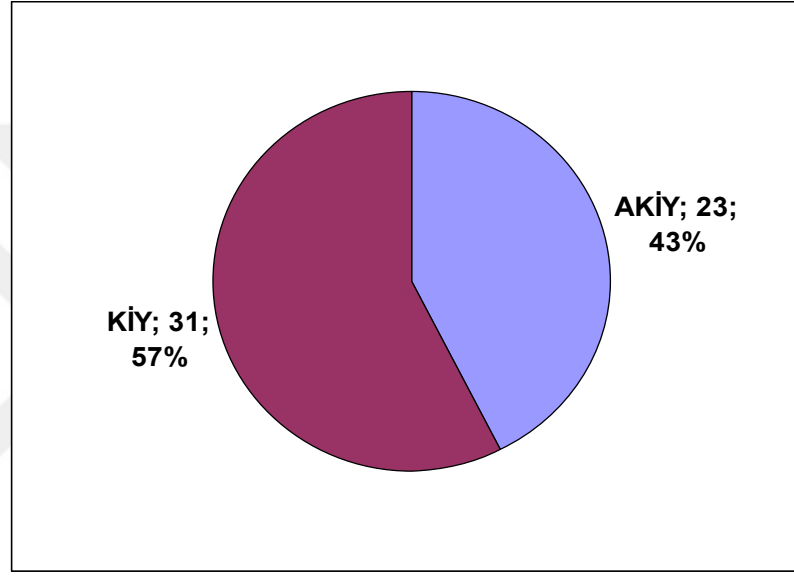
### 3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi için istatistik paket programı olan SPSS 23.0 versiyon kullanıldı (IBM SPSS Statistics for Windows, Ver 23.0, Armonk, NY; IBM Group Corp.),  $p < 0,05$  (iki yönlü) olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde, ele alınan ölçütler ortalama, medyan, standart sapma, maksimum-minimum ve yüzde değerleri ile tanımlandı. Gruplarda yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları “Shapiro-Wilks” testi ile değerlendirildi. Değerlendirme neticesinde normal dağılım göstermediği belirlenen verilerde, ikili karşılaştırma için “Mann Whitney U Testi”, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise “Kruskal Wallis Testi” kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANILARI

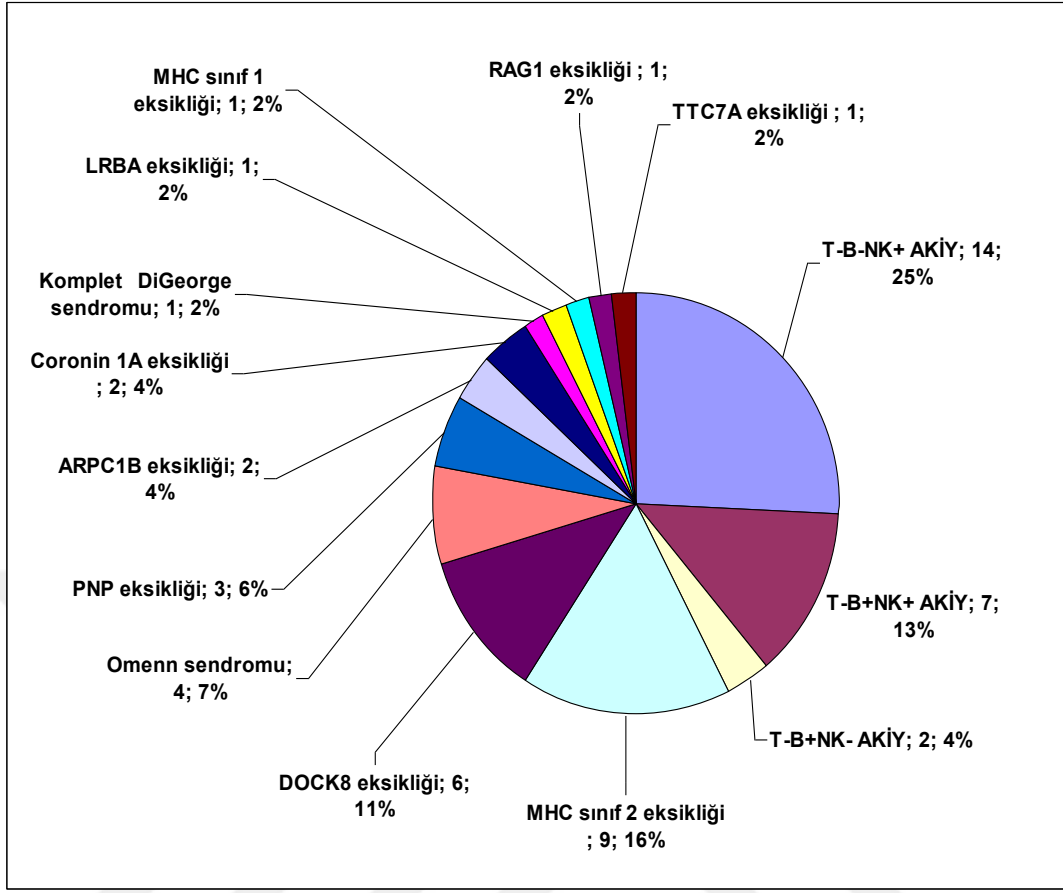
Çalışmaya dahil edilen AKİY ve KİY tanılı 54 olgunun klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan 54 hastanın 23'ü (%42,6) AKİY tanısı, 31'i (%57,4) ise KİY tanısı almıştı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. AKİY ve KİY Hastalarının Dağılımı

Olgular aldıkları tanılara göre değerlendirildiğinde; 14 olgu (%26) T-B-NK+ AKİY, 7 olgu (%13) T-B+NK+ AKİY, 2 olgu (%3,7) T-B+NK- AKİY, 9 olgu (%16,7) MHC Sınıf 2 eksikliği, 6 olgu (%11,1) DOCK8 eksikliği, 4 olgu (%7,4) Omenn sendromu, 3 olgu (%5,6) PNP eksikliği, 2 olgu (%3,7) ARPC1B eksikliği, 2 olgu (%3,7) Coronin 1A eksikliği, 1 olgu (%1,9) komplet DiGeorge sendromu, 1 olgu (%1,9) LRBA eksikliği, 1 olgu (%1,9) MHC sınıf 1 eksikliği, 1 olgu (%1,9) RAG1 eksikliği ve 1 olgu (%1,9) ise TTC7A eksikliği tanısını almış idi (Şekil 4.2).

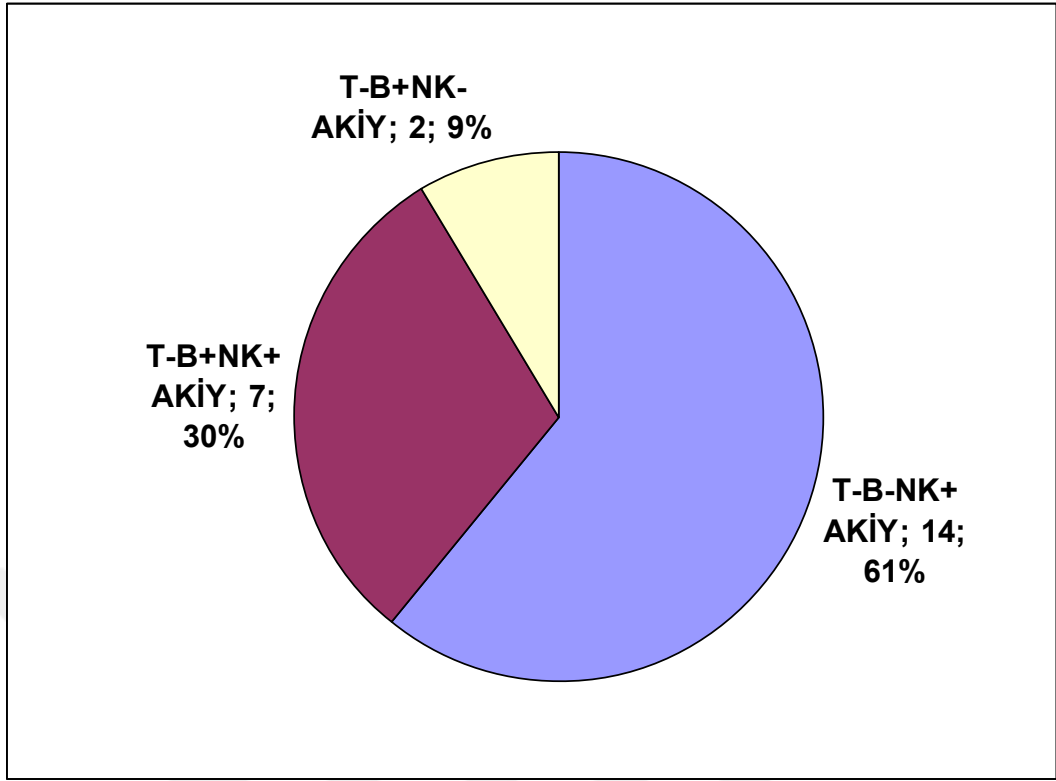




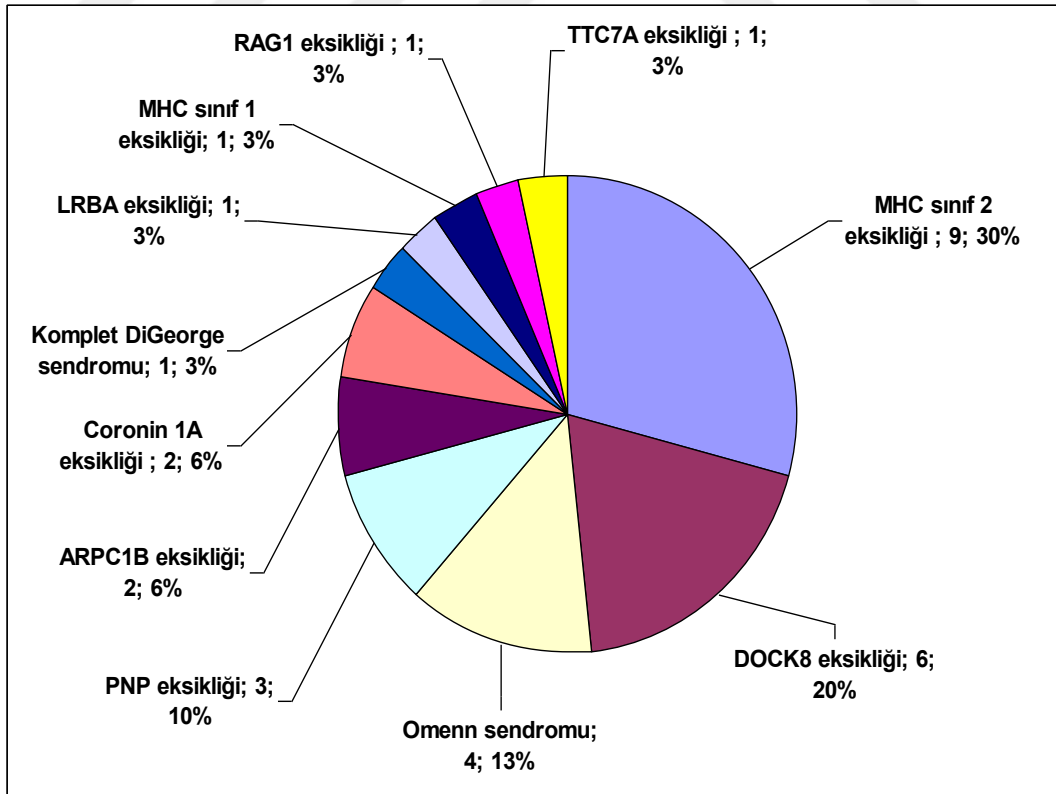
Şekil 4.2. Hastaların Tanı Dağılımları

Hastalar AKİY ve KİY olarak ayrı ayrı olarak da değerlendirildi. Bu şekilde değerlendirildiğinde AKİY tanılı 23 hastaların tanı dağılımı şu şekildeydi; 14 olgu (%61) T-B-NK+, 7 olgu (%30,4) T-B+AKİY, 2 olgu (%8,7) ise T-B+AKİY- AKİY idi (Şekil 4.3).

Çalışmaya alınan 31 KİY hastasının tanı dağılımları ise şu şekildeydi: 9 olgu (%29) MHC Sınıf 2 eksikliği, 6 olgu (%19,3) DOCK8 eksikliği, 4 olgu (%13) Omenn sendromu, 3 olgu (%9,6) PNP eksikliği, 2 olgu (%6,4) ARPC1B eksikliği, 2 olgu (%6,4) Coronin 1A eksikliği, 1 olgu (%3,2) komplet DiGeorge sendromu, 1 olgu (%3,2) LRBA eksikliği, 1 olgu (%3,2) MHC sınıf 1 eksikliği, 1 olgu (%3,2) RAG1 eksikliği ve 1 olgu (%3,2) ise TTC7A eksikliği tanısını almış idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. AKIY Hastaların Tanı Dağılımı



Şekil 4.4. KİY Hastalarının Tanı Dağılımı

#### 4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 30'u (%55,6) erkek iken, 24'ü (%44,4) kız idi. Olguların hastalık semptomları ortanca başlama yaşı 2 ay iken, değişim aralığı 15 gün ila 96 ay arasında idi. Tanı alma ortanca yaşı ise 6 ay olup, değişim aralığı ise 1-216 aydı. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süreye bakıldığında; olguların semptomlar başladıktan ortanca 4 ay sonra tanı aldıkları ve geçen sürenin değişim aralığının 0-198 ay olduğu belirlendi. Daha önce AKİY tanılı kardeş öyküsü olan 1 hasta (%1,85) semptomlar başlamadan tanı almıştı (Tablo 4.1). Hastaların 42'sinin (%77,8) ebeveynleri arasında akrabalık var iken, 12'sinin (%22,2) ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Ailelerinde hastalık öyküsü olan 24 hasta (%44,4) varken, 30 hastanın (%55,6) ailesinde hastalık öyküsü yoktu (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Tüm Hastaların Demografik Özellikleri

<b>Cinsiyet</b> [n (%)]	Erkek	30 (%55,6)
	Kız	24 (%44,4)
<b>Akrabalık</b> [n (%)]	Var	42 (%77,8)
	Yok	12 (%22,2)
<b>Aile öyküsü</b> [n (%)]	Var	24 (%44,4)
	Yok	30 (%55,6)
<b>Semptomların Başlangıç Yaşı</b> (ay)	Ortanca (Min-Maks)	2 (0,5-96)
<b>Tanı Yaşı</b> (ay)	Ortanca (Min-Maks)	6 (1-216)
<b>Tanıda Geçen Süre</b> (ay)	Ortanca (Min-Maks)	4 (0-198)

Çalışmaya alınan AKİY tanılı hastaların 13'ü (%56,5) erkek, 10'u (%43,5) ise kız idi. KİY hastalarının 17'si (%54,8) erkek, 14'ü (%45,2) ise kız idi. İki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 4.2).

AKİY tanılı 23 hastanın 18'inin (%78,3) ebeveynleri arasında akrabalık vardı, 5'inin (%21,7) ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Ailelerinde hastalık öyküsü olan 10 hasta (%43,5) varken; 13 hastada (%56,5) aile öyküsü olmadığı belirlendi. KİY tanılı hastaların 24'ünde (%77,4) ebeveynleri arasında akrabalık varken, 7 (%22,6) hastanın ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Ailelerinde hastalık öyküsü

olan 14 (%45,2) hasta varken, 17 (%54,8) hastada aile öyküsü yoktu. Akrabalık ve aile öyküsü yönünden iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 4.2).

AKİY tanılı olgularda hastalık semptomları ortanca başlama yaşı 1 ay iken, değişim aralığı 15 gün-8 ay idi. Tanı alma ortanca yaşı 5 ay, değişim aralığı ise 1-11 ay idi. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süreye bakıldığında olguların semptomlar başladıktan ortanca 2 ay sonra tanı aldığı ve değişim aralığının 0-7 ay olduğu saptandı. Daha önce AKİY tanılı kardeş öyküsü olan sadece 1 hasta semptomlar başlamadan hemen tanı almıştı. KİY tanılı olgularda hastalık semptomları ortanca başlama yaşı 4 ay iken, değişim aralığı 1-96 ay idi. Tanı alma ortanca yaşı 11 ay, değişim aralığı 2-216 ay idi. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortanca 9 ay, değişim aralığı 1-198 ay bulundu. AKİY tanılı hastalarda KİY tanılı hastalara göre semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı daha erkendi, tanıda geçen süre daha kısa idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** AKİY ve KİY Hastalarının Demografik Özellikleri

		AKİY (n=23; %42,6)	KİY (n=31; %57,4)	p
<b>Cinsiyet</b> [n (%)]	Erkek	13 (%56,5)	17 (%54,8)	1,000
	Kız	10 (%43,5)	14 (%45,2)	
<b>Akrabalık</b> [n (%)]	Var	18 (%78,3)	24 (%77,4)	1,000
	Yok	5 (%21,7)	7 (%22,6)	
<b>Aile öyküsü</b> [n (%)]	Var	10 (%43,5)	14 (%45,2)	1,000
	Yok	13 (%56,5)	17 (%54,8)	
<b>Semptomların Başlangıç Yaşı</b> (ay)	Ortanca (Min-Maks)	1 (0,5-8)	4 (1-96)	<b>0,003*</b>
<b>Tanı Yaşı</b> (ay)	Ortanca (Min-Maks)	5 (1-11)	11 (2-216)	<b>0,001*</b>
<b>Tanıda Geçen Süre</b> (ay)	Ortanca (Min-Maks)	2 (0-7)	9 (1-198)	<b>0,006*</b>
*p<0,05				

Hastaların semptom başlangıç yaşları ile tanı yaşları arasında güçlü, tanıda geçen süre arasında ise zayıf pozitif yönlü ilişki vardı. Tanı yaşları ile tanıda geçen süre arasında da güçlü pozitif yönlü ilişki vardı (Tablo 4.3). (Şekil 4.5)

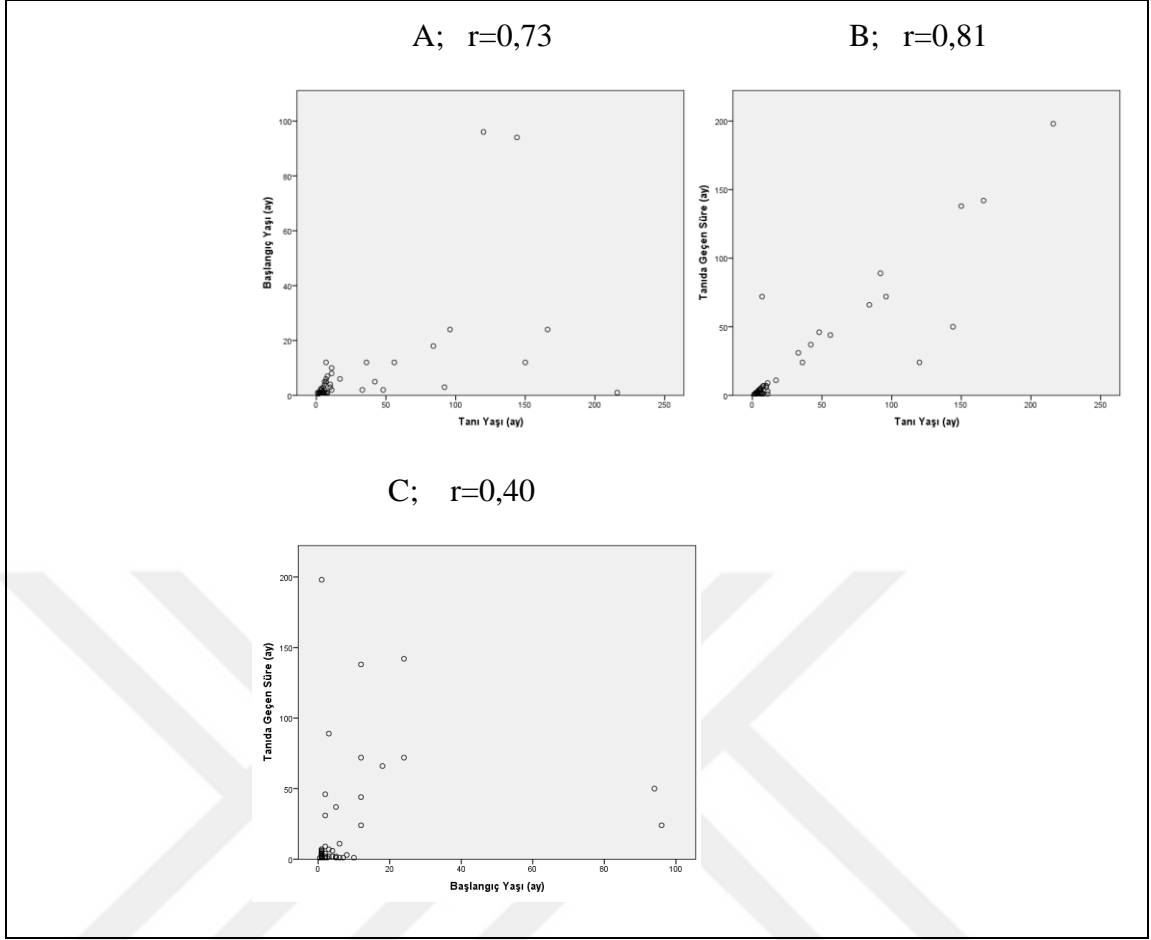
**Tablo 4.3.** Hastaların semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda geçen süre arasındaki ilişki

		Başlangıç Yaşı (ay)	Tanı Yaşı (ay)	Tanıda Geçen Süre (ay)
Başlangıç Yaşı (ay)	r	1	0,733	0,404
	p		<b>0,001*</b>	<b>0,002*</b>
Tanı Yaşı (ay)	r	0,733	1	0,815
	p	<b>0,001*</b>		<b>0,001*</b>
Tanıda Geçen Süre (ay)	r	0,404	0,815	1
	p	<b>0,002*</b>	<b>0,001*</b>	
*p<0,05				

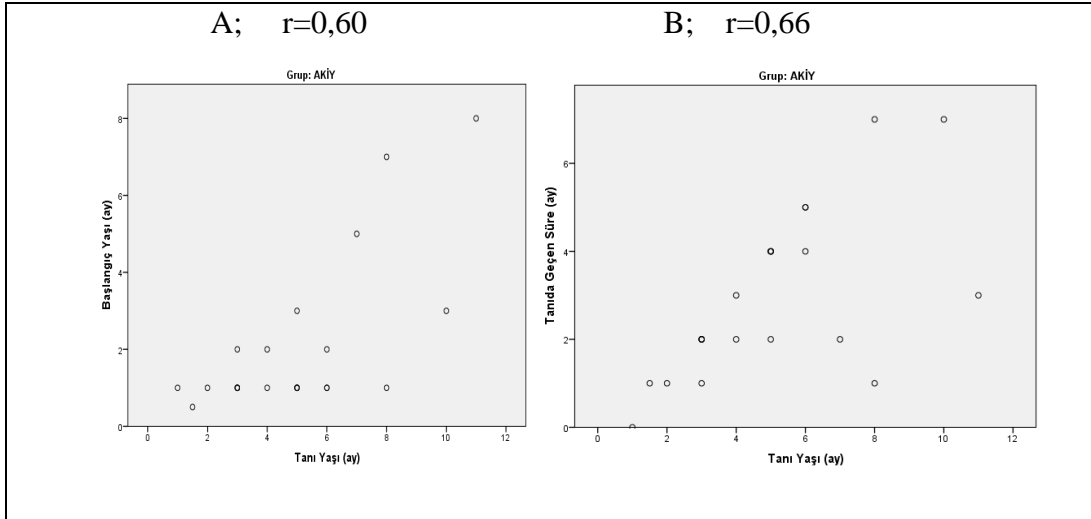
AKİY hastaları için, semptom başlama yaşları ile tanı yaşları arasında orta düzey pozitif yönlü ilişki varken, tanı yaşları ile tanıda geçen süre arasında yine orta düzey pozitif yönlü ilişki vardı (Tablo 4.4) (Şekil 4.6)

**Tablo 4.4.** AKİY hastalarının semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda geçen süre arasındaki ilişki

AKİY		Başlangıç Yaşı (ay)	Tanı Yaşı (ay)	Tanıda Geçen Süre (ay)
Başlangıç Yaşı (ay)	r	1	0,600	-0,045
	p		<b>0,002*</b>	0,837
Tanı Yaşı (ay)	r	0,600	1	0,668
	p	<b>0,002*</b>		<b>0,001*</b>
Tanıda Geçen Süre (ay)	r	-0,045	0,668	1
	p	0,837	<b>0,001*</b>	
*p<0,05				



Şekil 4.5. Tanı yaşı-semptom başlama yaşı korelasyon grafiği (A), tanı yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği (B), semptom başlama yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği (C)



Şekil 4.6. AKIY'likli hastaların tanı yaşı-semptom başlama yaşı korelasyon grafiği (A), tanı yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği(B)

KİY tanılı hastaların semptom başlangıç yaşları ile tanı yaşları arasında orta; tanıda geçen süre arasında ise zayıf pozitif yönlü ilişki vardı. Tanı yaşları ile de tanıda geçen süre arasında güçlü pozitif yönlü ilişki vardı (Tablo 4.5) (Şekil 4.7)

**Tablo 4.5.** KİY hastalarının semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda geçen süre arasındaki ilişki

KİY		Başlangıç Yaşı (ay)	Tanı Yaşı (ay)	Tanıda Geçen Süre (ay)
Başlangıç Yaşı (ay)	r	1	0,665	0,461
	p		<b>0,001*</b>	<b>0,009*</b>
Tanı Yaşı (ay)	r	0,665	1	0,857
	p	<b>0,001*</b>		<b>0,001*</b>
Tanıda Geçen Süre (ay)	r	0,461	0,857	1
	p	<b>0,009*</b>	<b>0,001*</b>	
*p<0,05				

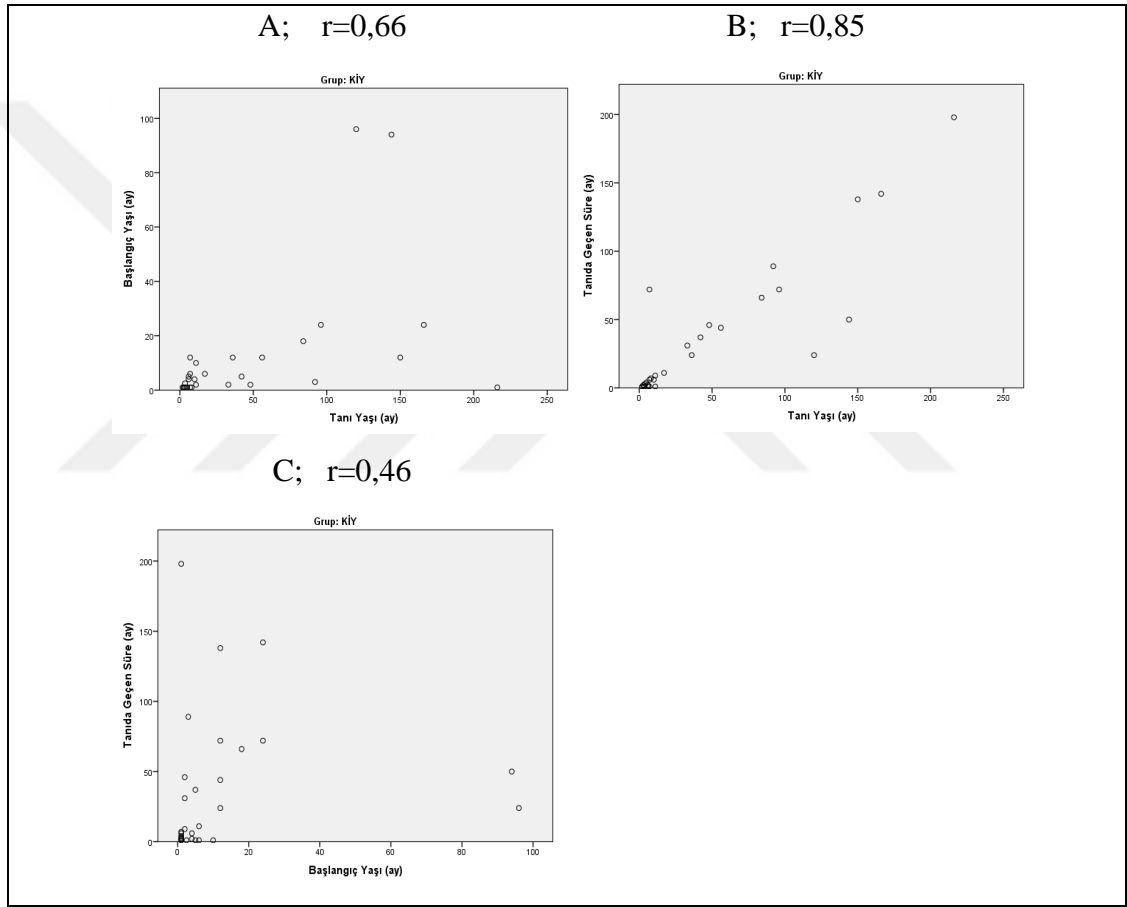
#### 4.3. AİLE ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN TANI YAŞI DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan olguların ailesinde hastalık öyküsü olanların ortanca tanı yaşı 7 ay, değişim aralığı 1- 216 ay idi. Ailesinde hastalık öyküsü olmayanların ortanca tanı yaşı 6 ay, değişim aralığı 1,5-166 ay idi. Hastaların ailelerinde hastalık öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında tanı yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.6).

Çalışmaya alınan olgulardan ebeveynleri arasında akrabalık olanların ortanca tanı yaşı 6 ay, değişim aralığı 1,5-166 ay idi. Ebeveynleri arasında akrabalık olmayanların ortanca tanı yaşı 6 ay iken, değişim aralığı 1,5-166 ay idi. Hastaların ailelerinde akrabalık olanlar ile olmayanlar arasında tanı yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.6)

**Tablo 4.6.** Hastaların Aile Öyküleri ve Akrabalık Durumlarına Göre Tanı Yaşları Değerlendirmesi

		<b>Tanı Yaşı (ay)</b>	<b>p</b>
<b>Aile öyküsü</b>	Var	7 (1-216)	0,675
	Yok	6 (1,5-166)	
<b>Akrabalık</b>	Var	6 (1,5-166)	0,511
	Yok	6,5 (1-216)	



**Şekil 4.7.** KİY hastalarının tanı yaşı-semptom başlama yaşı korelasyon grafiği(A), tanı yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği(B), semptom başlama yaşı-tanıda geçen süre korelasyon grafiği(C)



#### 4.4. HASTALARDA GÖRÜLEN ENFEKSİYON HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde, %81,5'inde (44 hasta) alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), %50'sinde (27 hasta) mantar enfeksiyonu (oral monilyazis, kronik mukokütanöz kandidiyazis), %33,3'ünde (18 hasta) ishal, %31,5'inde (17 hasta) sepsis, %31,5'inde (17 hasta) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), %16,7'sinde (9 hasta) CMV, %13'ünde (7 hasta) cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (cilt apsesi, süpüratif lenfadenit, yumuşak doku enfeksiyonları), %11,1'inde (6 hasta) siğil, %11,1'inde (6 hasta) süpüratif otit, %9,3'ünde (5 hasta) organ apsesi (akciğer apsesi, karaciğer apsesi, ampiyem), %5,6'sında (3 hasta) suçiçeği enfeksiyonu, %5,6'sında (3 hasta) akciğer tüberkülozu, %3,7'sinde (2 hasta) menenjit ve %3,7'sinde (2 hasta) miyokardit tespit edildi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Hastalarda Saptanan Enfeksiyonlar

Enfeksiyon Türü	n (%)
ASYE*	44 (%81,5)
Mantar enfeksiyonu**	27 (%50)
İshal	18 (%33,3)
Sepsis	17 (%31,5)
ÜSYE***	17 (%31,5)
CMV	9 (%16,7)
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları****	7 (%13)
Siğil	6 (%11,1)
Süpüratif Otit	6 (%11,1)
Organ Apsesi *****	5 (%9,3)
Suçiçeği Enfeksiyonu	3 (%5,6)
Akciğer Tüberkülozu	3 (%5,6)
Menenjit	2 (%3,7)
Miyokardit	2 (%3,7)
*ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu	
** Oral monilyazis, kronik mukokütanöz kandidiyazis	
*** ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu	
**** Cilt apsesi, süpüratif lenfadenit, yumuşak doku enfeksiyonları	
*****Akciğer apsesi, karaciğer apsesi,ampiyem	

Çalışmaya alınan 23 AKİY hastası değerlendirildiğinde, %73,9'unda (17 hasta) ASYE, %65,2'sinde (15 hasta) oral monilyazis, %34,8'inde (8 hasta) ishal, %30,4'ünde (7 hasta) sepsis, %26,1'inde (6 hasta) ÜSYE, %13'ünde (3 hasta) CMV, %4,3'ünde (1 hasta) cilt apsesi, %4,3'ünde (1 hasta) süpüratif otit, %4,3'ünde (1 hasta) menenjit ve %4,3'ünde (1 hasta) miyokardit tespit edildi (Tablo 4.8).

Çalışmaya alınan 31 KİY hastası değerlendirildiğinde, %87'sinde (27 hasta) ASYE, %38,7'sinde (12 hasta) mantar enfeksiyonları (oral monilyazis, kronik mukokutanöz kandidiyazis), %32,3'ünde (10 hasta) ishal, %32,3'ünde (10 hasta) sepsis, %35,5'inde (11 hasta) ÜSYE, %19,4'ünde (6 hasta) CMV, %19,4'ünde (6 hasta) cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (cilt apsesi, süpüratif lenfadenit, yumuşak doku enfeksiyonları), %19,4'ünde siğil (6 hasta), %16,1'inde süpüratif otit, %16,1'inde organ apsesi (akciğer apsesi, karaciğer apsesi, ampiyem), %9,7'sinde suçiçeği enfeksiyonu, %9,7'sinde akciğer tüberkülozu, %3,2'sinde menenjit ve %3,2'sinde miyokardit tespit edildi (Tablo 4.9).

**Tablo 4.8.** AKİY Hastalarında Saptanan Enfeksiyonlar

Enfeksiyon Türü	n (%)
ASYE*	17 (%73,9)
Oral monilyazis	15 (%65,2)
İshal	8 (%34,8)
Sepsis	7 (%30,4)
ÜSYE**	6 (%26,1)
CMV	3 (%13)
Cilt apsesi	1 (%4,3)
Süpüratif otit	1 (%4,3)
Menenjit	1 (%4,3)
Miyokardit	1 (%4,3)
*ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu	
**ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu	

**Tablo 4.9.** KİY Hastalarında Saptanan Enfeksiyonlar

<b>Enfeksiyon Türü</b>	<b>n (%)</b>
ASYE**	27 (%87)
Mantar enfeksiyonu**	12 (%38,7)
İshal	10 (%32,3)
Sepsis	10 (%32,3)
ÜSYE***	11 (%35,5)
CMV	6 (%19,4)
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu****	6 (%19,4)
Siğil	6 (%19,4)
Süpüratif otit	5 (%16,1)
Organ absesi*****	5 (%16,1)
Suçiçeği enfeksiyonu	3 (%9,7)
Akciğer tüberkülozu	3 (%9,7)
Menenjit	1 (%3,2)
Miyokardit	1 (%3,2)
*ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu	
** Oral monilyazis, kronik mukokutanöz kandidiyazis	
*** ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu	
**** Cilt absesi, süpüratif lenfadenit, yumuşak doku enfeksiyonları	
*****Akciğer absesi, karaciğer absesi,ampiyem	

#### 4.5. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARDA GÖRÜLEN DİĞER BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastalarda saptanan diğer bulgular Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Tüm Hastalarda Saptanan Diğer Bulgular

<b>Diğer bulgular</b>	<b>n (%)</b>
Büyüme geriliği	29 (%53,7)
Cilt ve mukoza bulguları	20 (%37)
Atopik dermatit	6 (%11,1)
Çeşitli cilt döküntüsü	5 (%9,2)
Eritrodermi	4 (%7,4)
Ağızda ülsere yara	3 (%5,6)
Granülamo anulare	1 (%1,9)
Akciğerde kronik değişiklikler	13 (%24)
Bronşiektazi	6 (%11,2)
Akciğerde fibrotik değişiklikler	5 (%9,3)
Akciğerde kistler	1 (%1,9)
Lenfositik İntertisyel Akciğer Hastalığı	1 (%1,9)
Hepatosplenomegali	5 (%9,3)
Lenfadenopati	5 (%9,3)
Kolanjit	5 (%9,3)
Malignite	3 (%5,6)
İnce Bağırsak Sarkomu	1 (%1,9)
Beyinde Non-Hogkin Lenfoma	1 (%1,9)
İntestinal Plazmasitom	1 (%1,9)
Hematolojik bulgular	3 (%5,6)
Pansitopeni	1 (%1,9)
İTP*	1 (%1,9)
OİHA**	1 (%1,9)
Konjenital Kalp Hastalığı	3 (%5,6)
*İTP: immün trombositopenik purpura	
**OİHA: otoimmün hemolitik anemi	

Çalışmaya alınan 23 AKİY hastasının diğer bulguları tablo 4.11'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** AKİY Hastalarında Saptanan Diğer Bulgular

<b>Diğer Bulgular</b>	<b>n (%)</b>
Büyüme geriliği	8 (%34,8)
Ağızda ülser yara	2 (%8,7)
Cilt ve mukoza bulguları	2 (%8,7)
Akciğerde kronik değişiklikler	2 (%8,7)
Konjenital Kalp Hastalığı	1 (%4,3)

Çalışmaya alınan 31 KİY hastasında saptanan diğer bulgular Tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** KİY Hastalarında Saptanan Diğer Bulgular

<b>Diğer bulgular</b>	<b>n (%)</b>
Büyüme geriliği	21 (%67,7)
Cilt ve mukoza bulguları	18 (%58)
Atopik dermatit	6 (%19,3)
Çeşitli cilt döküntüsü	6 (%19,3)
Eritrodermi	4 (%12,9)
Ağızda ülser yara	1 (%3,2)
Granülamo anulare	1 (%3,2)
Akciğerde kronik değişiklikler	11 (35,5)
Bronşiektazi	6 (%19,4)
Akciğerde fibrotik değişiklikler	3 (%9,7)
Akciğerde kistler	1 (%3,2)
Lenfositik İntertisyel Akciğer Hastalığı	1 (%3,2)
Hepatosplenomegali	5 (%16,1)
Lenfanenopati	5 (%16,1)
Kolanjit	5 (%16,1)
Malignite	3 (%9,7)
İnce bağırsak sarkomu	1 (%3,2)
Beyinde Non-Hogkin Lenfoma	1 (%3,2)
İntestinal Plazmasitom	1 (%3,2)
Hematolojik bulgular	3 (%9,7)
Pansitopeni	1 (%3,2)
İTP*	1 (%3,2)
OİHA**	1 (%3,2)
Konjenital Kalp Hastalığı	2 (%6,5)

\*İTP: immün trombositopenik purpura  
\*\*OİHA: otoimmün hemolitik anemi

#### 4.6. HASTALARIN LABORATUVAR VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan tüm hastaların 27'sinde (%50) lökopeni tespit edilirken, 27 hastanın (%50) lökosit değerleri ise normaldi. Total lenfosit sayısına bakıldığında; 33 hastada (%61,1) lenfopeni varken, 21 hastanın (%38,9) lenfosit değerleri ise normaldi. Hastaların total nötrofil sayıları değerlendirildiğinde; 19 hastada (%35,2) düşük, 35 hastada (%64,8) normaldi. Total eozinofil sayısı normal olan 40 hasta (%74,1) var iken, yüksek olan 14 hasta (%25,9) vardı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Hastaların Lökosit, Total Lenfosit, Total Nötrofil ve Total Eozinofil Değerleri

		<b>n (%)</b>
<b>Lökosit Sayısı</b>	Düşük	27 (%50)
	Normal	27 (%50)
<b>Total Lenfosit Sayısı</b>	Düşük	33 (%61,1)
	Normal	21 (%38,9)
<b>Total Nötrofil Sayısı</b>	Düşük	19 (%35,2)
	Normal	35 (%64,8)
<b>Total Eozinofil Sayısı</b>	Normal	40 (%74,1)
	Yüksek	14 (%25,9)

Çalışmaya alınan 23 AKİY hastası değerlendirildiğinde 15'inde (%65,2) lökopeni mevcuttu, 8 hastanın (%34,8) lökosit değerleri normaldi. Total lenfosit sayısına bakıldığında; 18'inde (%78,3) lenfopeni saptanırken, 5'inde (%21,7) normaldi. Total nötrofil sayıları değerlendirildiğinde, 10'unun (%43,5) düşük, 13'ünün (%56,5) normaldi. Total eozinofil sayısı normal olan 21 AKİY hastası (%91,3) varken, yüksek olan 2 AKİY hastası (%8,7) vardı (Tablo 4.14).

Çalışmaya alınan 31 KİY hastası değerlendirildiğinde 12'sinde (%38,7) lökopeni saptanırken, 19 hastanın (%61,3) lökosit değerleri normaldi. Total lenfosit sayısına bakıldığında; 15'inde (%48,4) lenfopeni tespit edilirken, 16'sının (%51,6) lenfosit değerleri normaldi. Total nötrofil sayıları değerlendirildiğinde, 9'nun (%29)

düşük, 22'sinin (%71) normaldi. Total eozinofil sayısı normal olan 19 KİY hastası (%61,3) varken, yüksek olan 12 KİY hastası (%38,7) vardı (Tablo 4.14 ).

AKİY tanılı hastalarda lenfopeni sıklığı KİY tanılı hastalara göre daha yüksekti (**p<0,05**) (Tablo 4.14).

KİY tanılı hastaların total eozinofil sayılarında yükseklik sıklığı AKİY tanılı hastalara göre daha yüksekti (**p<0,05**) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** AKİY ve KİY Hastalarının Lökosit Sayısı Değerleri

		AKİY n (%)	KİY n (%)	P
Lökosit Sayısı	Düşük	15 (%65,2)	12 (%38,7)	0,098
	Normal	8 (%34,8)	19 (%61,3)	
Total Lenfosit Sayısı	Düşük	18 (%78,3)	15 (%48,4)	<b>0,047*</b>
	Normal	5 (%21,7)	16 (%51,6)	
Total Nötrofil Sayısı	Düşük	10 (%43,5)	9 (%29)	0,388
	Normal	13 (%56,5)	22 (%71)	
Total Eozinofil Sayısı	Normal	21 (%91,3)	19 (%61,3)	<b>0,015*</b>
	Yüksek	2 (%8,7)	12 (%38,7)	
*p<0,05				

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortanca lökosit değeri 5800 mm<sup>3</sup> idi. Lenfosit ortanca değeri 1095 mm<sup>3</sup>, ortanca nötrofil değeri 2540 mm<sup>3</sup>, ortanca eozinofil değeri 105 mm<sup>3</sup> idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların lökosit, total lenfosit, total nötrofil ve total eozinofil sayılarının ortanca ve min-max değerleri Tablo 4.15'de verilmiştir.

**Tablo 4.15.** Tüm hastaların Lökosit, TLS, TNS, TES sayılarının ortanca ve min-max değerleri

	Lökosit Sayısı (mm <sup>3</sup> )	TLS* (mm <sup>3</sup> )	TNS* (mm <sup>3</sup> )	TES* (mm <sup>3</sup> )
<b>Ortanca</b>	5800	1095	2540	105
<b>Min-Max</b>	910-103900	100-66946	190-22200	0-39300
*TLS: total lenfosit sayısı, TNS: total nötrofil sayısı, TES: total eozinofil sayısı				

AKİY tanılı hastaların ortanca lökosit sayısı, lenfosit sayısı ve eozinofil sayısı, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.16).

AKİY tanılı hastalar ile KİY tanılı hastalar arasında total nötrofil ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** AKİY ve KİY hastalarının Lökosit, TLS, TNS, TES sayılarının ortanca ve min-max değerlerinin karşılaştırılması

		<b>AKİY</b>	<b>KİY</b>	<b>p</b>
<b>Lökosit Sayısı (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca Min - Max	3400 910 - 13650	10500 1400 - 103900	<b>0,011*</b>
<b>TLS** (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca Min - Max	640 100 - 4910	1600 160 - 66946	<b>0,001*</b>
<b>TNS** (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca Min - Max	2100 280 - 12610	2610 190 - 22200	0,214
<b>TES** (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca Min - Max	50 0 - 430	170 0- 39300	<b>0,001*</b>
* $p<0,05$ ** TLS: total lenfosit sayısı, TNS: total nötrofil sayısı, TES: total eozinofil sayısı				

Çalışmaya alınan tüm hastaların hastalardan 34'ünün (%63) immünglobulin G (IgG) değerleri düşük, 20'sinin (%37) IgG değerleri normaldi. 28 hastanın (%51,9) immünglobulin A (IgA) değerleri düşük, 26 hastanın (%48,1) normal idi. Hastaların immünglobulin M (IgM) değerlerine bakıldığında; 28'inin (%51,9) düşük, 26'sının (%48,1) normaldi. Hastalardan 44'ünün (%81,5) immünglobulin E (IgE) değerleri normal, 10'nun (%18,5) IgE değerleri yüksekti. (Tablo 4.17 ).

**Tablo 4.17.** Tüm Hastaların Serum İmmünglobulin G, A, M ve E Değerleri

		<b>n (%)</b>
<b>Ig G</b>	Düşük	34 (%63)
	Normal	20 (%37)
<b>Ig A</b>	Düşük	28 (%51,9)
	Normal	26 (%48,1)
<b>Ig M</b>	Düşük	28 (%51,9)
	Normal	26 (%48,1)
<b>Ig E</b>	Normal	44 (%81,5)
	Yüksek	10 (%18,5)



Çalışmaya alınan AKİY hastalarının IgG değerlerine bakıldığında; 16'sının (%69,6) düşük, 7'sinin (%30,4) normaldi. KİY hastalarının IgG değerlerine bakıldığında 18'nin (%58,1) düşük, 13'ünün (%41,9) normaldi. (Tablo 4.18).

AKİY hastalarından 12'sinin (%52,2) IgA değerleri düşük, 11'inin (%47,8) IgA değerleri normal idi. KİY hastalarından 16'sının (%51,6) IgA değerleri düşük, 15'inin (%48,4) IgA değerleri normal idi (Tablo 4.18).

Çalışmaya alınan AKİY hastalarının IgG değerlerine bakıldığında; 16'sının (%69,6) düşük, 7'sinin (%30,4) normaldi. KİY hastalarının IgG değerlerine bakıldığında 18'nin (%58,1) düşük, 13'ünün (%41,9) normaldi (Tablo 4.18).

AKİY hastalarından 12'sinin (%52,2) IgA değerleri düşük, 11'inin (%47,8) IgA değerleri normal idi. KİY hastalarından 16'sının (%51,6) IgA değerleri düşük, 15'inin (%48,4) IgA değerleri normal idi (Tablo 4.18).

AKİY hastalarının IgM değerlerine bakıldığında; 15'inin (%65,2) düşük, 8'inin (%34,8) normaldi. KİY hastalarının IgM değerlerine bakıldığında; 13'ünün (%41,9) düşük, 13'ünün (%41,9) normaldi (Tablo 4.18).

AKİY hastalarının IgE değerlerine bakıldığında; 21'inin (%91,3) normal, 2'sinin (%8,7) yüksekti. KİY hastalarının IgE değerlerine bakıldığında; 23'ünün (%74,2) normal, 8'inin (%25,8) yüksekti (Tablo 4.18).

AKİY ve KİY arasında Ig düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.18)

**Tablo 4.18.** AKİY ve KİY Hastalarının Serum İmmünglobulin G, M ve A Değerleri

		AKİY n (%)	KİY n (%)	p
IgG	Düşük	16 (%69,6)	18 (%58,1)	0,412
	Normal	7 (%30,4)	13 (%41,9)	
IgM	Düşük	15 (%65,2)	13 (%41,9)	0,107
	Normal	8 (%34,8)	18 (%58,1)	
IgA	Düşük	12 (%52,2)	16 (%51,6)	1,000
	Normal	11 (%47,8)	15 (%48,4)	
IgE	Normal	21 (%91,3)	23 (%74,2)	0,161
	Yüksek	2 (%8,7)	8 (%25,8)	

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortanca serum immünglobulin G (IgG) düzeyleri 293,5 mg/dl, immünglobulin A (IgA) düzeyleri 6,84 mg/dl, immünglobulin M (IgM) düzeyleri 28 mg/dl ve immünglobulin E (IgE) düzeyleri 16,2 IU/ml idi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların Ig değerlerinin ortanca ve min-max değerleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** Tüm Hastaların IgG, IgA, IgM, IgE değerlerinin ortanca ve min-max değerleri

	<b>IgG (mg/dl)</b>	<b>IgA (mg/dl)</b>	<b>IgM (mg/dl)</b>	<b>IgE (IU/ml)</b>
<b>Ortanca</b>	293,5	6,84	28	16,2
<b>Min - Max</b>	13-2060	5-780	4-214	0-38000

AKİY tanılı hastaların ortanca IgG, IgM ve IgE değerleri, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0,05**) (Tablo 4.20).

AKİY tanılı hastalar ile KİY tanılı hastalar arasında ortanca IgA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** AKİY ve KİY hastalarının ortanca Ig değerlerinin karşılaştırılması

		<b>AKİY</b>	<b>KİY</b>	<b>p</b>
<b>Ig G (mg/dl)</b>	Ortanca	171	556	<b>0,026*</b>
	Min-Max	33-1260	13-2060	
<b>Ig A (mg/dl)</b>	Ortanca	6	40	0,09
	Min-Max	5-240	5-780	
<b>Ig M (mg/dl)</b>	Ortanca	15	47	<b>0,004*</b>
	Min-Max	4-214	4-133	
<b>Ig E (IU/ml)</b>	Ortanca	9	18	<b>0,012*</b>
	Min-Max	0-111	5-38000	
*p<0,05				

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirmeleri Tablo 4.21’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 54 hastadan 43'ünün (%79,6) CD3+CD16-CD56- T hücre sayıları yaşa göre normal değerlerden düşük, 11 hastanın (%20,4) normaldi. CD3+CD4+ T hücre sayıları 44 hastada (%81,5) yaşa göre normal değerlerden düşük, 10 hastada (%18,5) normaldi. Hastaların 38'inin (%70,4) CD3+CD8+ T hücre sayıları yaşa göre normal değerlerden düşük, 16 hastanın (%29,6) normaldi. CD3-CD16+56+ hücre sayıları 20 hastada (%37) yaşa göre normal değerlerden düşük, 34 hastada (%63) normaldi. CD19+ B hücre sayıları 31 hastada (%57,4) yaşa göre normal değerlerden düşük, 23 hastada (%42,6) normaldi. Dokuz MHC sınıf 2 tanılı hastanın ise HLA-DR ekspresyonları oldukça düşük (%0-2) olarak bulundu (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** Tüm Hastaların Yaşa Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları Değerlendirmeleri

	<b>Düzeyler</b>	<b>n (%)</b>
<b>CD3+CD16-CD56-</b>	Düşük	43 (%79,6)
	Normal	11 (%20,4)
<b>CD3+CD4+</b>	Düşük	44 (%81,5)
	Normal	10 (%18,5)
<b>CD3+CD8+</b>	Düşük	38 (%70,4)
	Normal	16 (%29,6)
<b>CD3-CD16+CD56+</b>	Düşük	20 (%37)
	Normal	34 (%63)
<b>CD19+</b>	Düşük	31 (%57,4)
	Normal	23 (%42,3)

Çalışmaya katılan AKİY ve KİY hastalarının yaşa göre periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirme ve karşılaştırmaları Tablo 4.22'de verilmiştir.

AKİY hastalarının tamamının (%100) CD3+CD16-56- T hücre sayıları yaşa göre düşüktü. KİY hastalarının ise 20'sinin (%64,5) CD3+CD16-56- T hücre sayıları yaşa göre düşüktü. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0,05**) (Tablo 4.22).

AKİY hastalarının tamamının (%100) CD3+CD4+ T hücre sayıları yaşa göre düşüktü. KİY hastalarının ise 21'inin (%67,7) CD3+CD4+ T hücre sayıları yaşa göre düşüktü. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0,05**) (Tablo 4.22).

AKİY hastaların tamamının (%100) CD3+CD8+ T hücre sayıları yaşa göre düşük idi. KİY hastalarının ise 15'inin (%48,4) CD3+CD8+ T hücre sayıları yaşa göre düşük idi. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0,05**) (Tablo 4.22).

AKİY hastaların 12'sinin (%52,2) CD3-CD16+CD56+ (NK) hücre sayıları yaşa göre düşük idi. KİY hastalarının ise 8'inin (%25,8) CD3-CD16+CD56+ (NK) hücre sayıları yaşa göre düşük idi. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.22).

AKİY hastaların 15'inin (%65,2) CD19+ hücre sayıları yaşa göre düşük bulundu. KİY hastalarının ise 16'sının (%51,6) CD19+ hücre sayıları yaşa göre düşük saptandı. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** AKİY ve KİY Hastalarının Yaşa Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları Değerlendirmeleri

		AKİY n (%)	KİY n (%)	P
CD3+CD16-CD56-	Düşük	23 (%100)	20 (%64,5)	<b>0,001*</b>
	Normal	0 (%0)	11 (%35,5)	
CD3+CD4+	Düşük	23 (%100)	21 (%67,7)	<b>0,003*</b>
	Normal	0 (%0)	10 (%32,3)	
CD3+CD8+	Düşük	23 (%100)	15 (%48,4)	<b>0,000*</b>
	Normal	0 (%0)	16(%51,6)	
CD3-CD16+CD56+	Düşük	12 (%52,2)	8 (%25,8)	0,086
	Normal	11 (%47,8)	23 (%74,2)	
CD19+	Düşük	15 (%65,2)	16 (%51,6)	0,407
	Normal	8 (%34,8)	15 (%48,4)	
*p<0,05				

Çalışmaya alınan hastaların periferik kan lenfosit alt gruplarının ortanca ve min-max değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23.** Periferik Kan Lenfosit Alt Gruplarının ortanca ve min-max değerleri

	CD3+CD16-56 (mm <sup>3</sup> )	CD3+CD4+ (mm <sup>3</sup> )	CD3+CD8+ (mm <sup>3</sup> )	CD3-CD16+56+ (mm <sup>3</sup> )	CD19+ (mm <sup>3</sup> )
<b>Ortanca</b>	378,5	147,5	188,5	302,5	198,50
<b>Min-Max</b>	0-60251	0-22761	0-37489	3,8-5355	0-4680

AKİY tanılı hastaların CD3+CD16-CD56-, CD3+CD4+, CD3+CD8+ ve CD19+ hücrelerin ortanca değerleri, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0,05**) (Tablo 4.24 ).

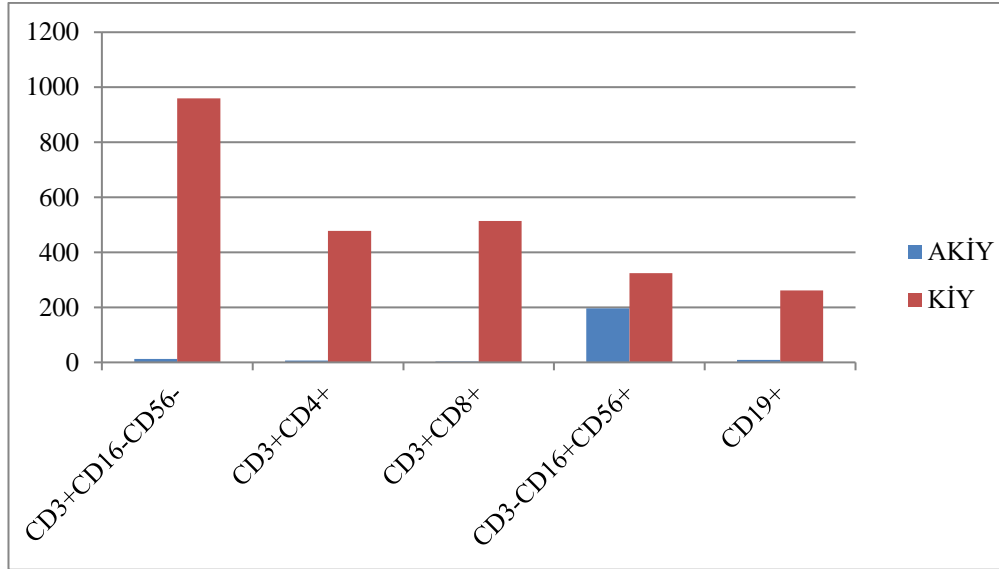
AKİY tanılı hastalar ile KİY tanılı hastalar arasında CD3-CD16+56+ hücrelerin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24.** AKİY ve KİY hastalarının periferik lenfosit alt gruplarının ortanca ve min-max değerlerinin karşılaştırılması

		AKİY	KİY	p
<b>CD3+CD16-CD56- (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca	12	960	<b>0,001*</b>
	Min - Max	0-481	36-60251	
<b>CD3+CD4+ (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca	7,3	478	<b>0,001*</b>
	Min - Max	0-196	24-22761	
<b>CD3+CD8+ (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca	3	514	<b>0,001*</b>
	Min - Max	0-647	12-37489	
<b>CD3-CD16+CD56+ (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca	196	324	0,199
	Min - Max	3,8-2399	22-5355	
<b>CD19+ (mm<sup>3</sup>)</b>	Ortanca	9	261	<b>0,007*</b>
	Min - Max	0-4419	9,6-4680	

\*p<0,05

AKİY ve KİY hastalarının periferik lenfosit alt gruplarının ortanca değerleri aşağıdaki grafikte verilmiştir (Şekil 4.8)



**Şekil 4.8.** AKIY ve KIY Tanılı Hastaların Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları Ortanca Değerlerinin karşılaştırması

Çalışmaya alınan 54 hastadan 35'ine fitohemaglütinin (PHA) ile lenfoproliferatif yanıt bakılmıştı. Hastaların 11'inde (%31,4) yanıt çok düşük, 10'unda (%28,6) yanıt azalmış, 14'ünde (%40) ise yanıt normaldi (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** Fitohemaglütinin (PHA) ile lenfoproliferatif yanıtına bakılan 35 AKIY ve KIY hastasının değerlendirilmesi

Lenfoproliferatif yanıt	Çok düşük n (%)	Azalmış n (%)	Normal n (%)
<b>AKIY</b> (n: 11)	8 (%72,7)	3 (%27,3)	0 (%0)
<b>KIY</b> (n: 24)	3 (%12,5)	7 (%29,2)	14 (%58,3)
<b>Toplam</b>	11 (%31,4)	10 (%28,6)	14 (%40)

#### 4.7. HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Çalışmaya alınan hastalara uygulanan tedavi yöntemleri incelendiğinde; 43 hastaya (%79,6) IVIG + TMP/SMX + flukonazol + asiklovir profilaksisi, 10 hastaya (%18,5) IVIG + TMP/SMX profilaksisi ve LRBA eksikliği olan bir hastaya (%1,9)

immünmodülatör ve immünsüpresif tedavi olarak (%1,9) IVIG, metilprednizolon, mikofenolat mofetil, abatacept tedavisi uygulandı (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri

<b>Tedavi</b>	<b>n (%)</b>
IVIG* + TMP/SMX** + flukonazol + asiklovir profilaksisi	43 (%79,6)
IVIG + TMP/SMX profilaksisi	10 (%18,5)
IVIG, metilprednizolon, mikofenolat mofetil, abatacept	1 (%1,9)
*IVIG: intravenöz immünglobulin	
**TMP/SMX: trimetroprim-sülfametoksazol	

Çalışma grubunda yer alan AKİY hastalarının tamamına IVIG + TMP/SMX + flukonazol + asiklovir profilaksileri uygulandı.

Çalışma grubunda yer alan KİY hastalarından 20'sine (%64,5) IVIG + TMP/SMX + Flukonazol + Asiklovir profilaksisi, 10'una (%32,3) IVIG + TMP/SMX profilaksisi ve LRBA eksikliği olan bir hastaya immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi olarak (%1,9) IVIG, TMP/SMX profilaksisi, metilprednizolon, mikofenolat mofetil, abatacept tedavisi uygulandı (Tablo 4.27).

**Tablo 4.27.** KİY Hastalarına Uygulanan Tedavi Yöntemleri

<b>KİY</b>	<b>n (%)</b>
IVIG* + TMP/SMX** + flukonazol + asiklovir profilaksisi	20 (%64,5)
IVIG + TMP/SMX profilaksisi	10 (%32,3)
IVIG, TMP/SMX profilaksisi, metilprednizolon, mikofenolat mofetil, abatacept	1 (%3,2)
*IVIG: intravenöz immünglobulin	
**TMP/SMX: trimetroprim-sülfametoksazol	

#### **4.8. HASTALARIN SAĞKALIM DURUMLARININ DEĞERLENDİRMESİ**

Çalışmaya alınan tüm hastalardan 22'sinin (%40,7) hayatta kaldığı, 32 hastanın (%59,3) ise kaybedildiği saptandı (Tablo 4.28).

**Tablo 4.28.** Hastaların Sağkalım Durumları

Sonuç	n (%)
Hayatta	22 (%40,7)
Kaybedilen	32 (%59,3)

AKİY hastalarının 14'ünün (%60,9) kaybedildiği, 9'unun (%39,1) ise hayatta olduğu belirlendi. KİY hastalarının 18'inin (%58,1) kaybedildiği, 13'ünün (%41,9) ise hayatta olduğu belirlendi. AKİY ve KİY hastaları arasında sağkalım durumları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.29).

**Tablo 4.29.** AKİY ve KİY Hastaların Sağkalım Durumları

Sonuç	AKİY n (%)	KİY n (%)	P
Hayatta	9 (%39,1)	13 (%41,9)	1,000
Kaybedilen	14 (%60,9)	18 (%58,1)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların 7'si (%13) yoğun bakım ünitesinde yatarken tanı almıştı. 7 hastanın 6'sı ağır pnömoni nedeni ile yoğun bakıma yatırılmıştı ve 7 hastanın 5'i ise yoğun bakımda yatarken kaybedilmişti. Hayatta kalan iki hastanın ikisine de başarılı hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmıştı (Tablo 4.30)

**Tablo 4.30.** Yoğun Bakım Yatışı Olan Hastaların Sağkalım Durumları

Tanı	Yatış nedeni	Sonuç	HKHN
AKİY (T-B-NK+)	Ağır pnömoni	Kaybedildi	yok
AKİY (T-B-NK+)	Ağır pnömoni	Hayatta	var
AKİY (T-B+NK-)	Ağır pnömoni	Kaybedildi	yok
PNP eksikliği	Ağır pnömoni, ağır suçıçeği	Hayatta	var
MHC sınıf 2 eksikliği	Ağır pnömoni	Kaybedildi	yok
MHC sınıf 2 eksikliği	Ağır pnömoni	Kaybedildi	yok
Kombine immün yetmezlik (ARPC1B eksikliği)	Kronik ishal, pansitopeni	Kaybedildi	yok



#### 4.9. HKHN SONRASI İZLEM VE SAĞKALIM

AKİY ve KİY tanılı 54 hastanın sadece 19'una (%35,2) HKHN yapılmıştı. Hastaların 35'ine (%64,8) ise HKHN yapılamamıştı. HKHN yapılan hastaların 14'ü (%73,7) hayatta iken, 5'i (%26,3) kaybedilmişti. HKHN yapılmayan hastaların 8'i (%22,9) hayatta iken, 27'si (%77,1) kaybedilmişti.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılmayan hastaların ölüm oranı nakil olanlara göre daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.31).

**Tablo 4.31.** HKHN Tedavisine Göre Hastaların Sağkalım Durumları

Sonuç	HKHN		p
	Var n (%)	Yok n (%)	
<b>Hayatta</b>	14 (%73,7)	8 (%22,9)	<b>0,001*</b>
<b>Kaybedilen</b>	5 (%26,3)	27 (%77,1)	
<b>Toplam</b>	19 (%100)	35 (%100)	

\*p<0,05

AKİY hastalarından 10'una (%43,4) HKHN yapılmıştı, 13'üne (%56,6) HKHN yapılamamıştı. HKHN yapılan hastaların 8'i (%80) hayatta iken, 2'si (%20) kaybedilmişti. HKHN yapılmayan hastaların sadece 1'i (%7,6) hayatta iken, 12'si (%92,4) kaybedilmişti. HKHN yapılmayan AKİY tanılı hastaların ölüm oranı, nakil olanlara göre daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.32).

**Tablo 4.32.** HKHN Tedavisine Göre AKİY Hastalarının Sağkalım Durumları

Sonuç	HKHN		p
	Var n (%)	Yok n (%)	
<b>Hayatta</b>	8 (%80)	1 (%7,6)	<b>0,001*</b>
<b>Kaybedilen</b>	2 (%20)	12 (%92,4)	
<b>Toplam</b>	10 (%100)	13 (%100)	

\*p<0,05

KİY hastalarından 9'una (%29) HKHN yapılmıştı, 22'sine (%71) HKHN yapılamamıştı. HKHN yapılan hastaların 6'sı (%66,6) hayatta iken, 3'ü (%34,4) kaybedilmişti. HKHN yapılmayan hastaların 7'si (%31,8) hayatta iken, 15'i (%68,2) kaybedilmişti. HKHN yapılan ve yapılmayan KİY hastaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.33).

**Tablo 4.33.** HKHN Tedavisine Göre KİY Hastalarının Sağkalım Durumları

Sonuç	HKHN		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
<b>Hayatta</b>	6 (%66,6)	7 (%31,8)	0,114
<b>Kaybedilen</b>	3 (%34,4)	15 (%68,2)	
<b>Toplam</b>	9 (%100)	22 (%100)	

#### 4.10. HASTALARIN ALDIKLARI TANILARA GÖRE SAĞKALIM DURUMLARI

Çalışmaya alınan AKİY hastalarından T-B+NK- olan 2 hastanın ikisi de kaybedildi. T-B-NK+ tanılı 14 hastanın 6'sı (%42,9) hayatta iken 8'i (%57,1) kaybedildi. T-B+NK+ tanılı 7 hastaların 3'ü (%42,9) yaşarken, 4'ü (%57,1) kaybedildi (Tablo 4.34).

Çalışmaya alınan KİY hastalarından MHC sınıf 2 eksikliği tanılı 9 hastanın 2'si hayatta iken, 7 hasta (%77,8) kaybedildi. DOCK-8 eksikliği olan 6 hastanın 3'ü (%50) hayatta iken 3 hasta kaybedildi. Omenn sendromu tanılı 4 hastanın 1'i hayatta iken, 3 hasta (%75) kaybedildi. PNP eksikliği tanılı 3 hastanın 1'i hayatta iken, 2 hasta (%66,7) kaybedildi. ARPC1B eksikliği olan 2 hastanın ikisi de kaybedildi. Coronin 1A eksikliği olan 2 hasta hayatta idi. TTC7A eksikliği olan 1 hasta kaybedildi. Komplet DiGeorge sendromu, RAG-1, LRBA ve MHC sınıf 1 eksikliği olan birer hasta hayatta idi. (Tablo 4.34).

**Tablo 4.34.** AKİY ve KİY Hastalarının Tanılarına Göre Sağkalım Durumları

	Tanı	Sonuç	
		Hayatta n (%)	Ölen n (%)
<b>AKİY</b>	T-B+NK-	0 (%0)	2 (%100)
	T-B-NK+	6 (%42,9)	8 (%57,1)
	T-B+NK+	3 (%42,9)	4 (%57,1)
<b>KİY</b>	MHC sınıf 2 Eksikliği	2 (%22,2)	7 (%77,8)
	DOCK8 Eksikliği	3 (%50)	3 (%50)
	Omenn Sendromu	1 (%25)	3 (%75)
	PNP Eksikliği	1 (%33,3)	2 (%66,7)
	ARPC1B Eksikliği	0 (%0)	2 (%100)
	Coronin1A Eksikliği	2 (%100)	0 (%0)
	TTC7A eksikliği	0 (%0)	1 (%100)
	Komplet DiGeorge Sendromu	1 (%100)	0 (%0)
	RAG1 Eksikliği	1 (%100)	0 (%0)
	LRBA Eksikliği	1 (%100)	0 (%0)
	MHC sınıf 1 Eksikliği	1 (%100)	0 (%0)

## 5. TARTIŞMA

Ağır kombine immün yetmezlik T hücre eksikliği (birlikte B hücre veya NK hücre eksikliği de olabilen) ile meydana gelen, erken başlangıçlı ağır enfeksiyonlar ile seyreden heterojen, kalıtsal bir hastalık grubudur. Kombine immün yetmezlikte ise AKİY'in aksine dolaşımında T lenfositler vardır, ancak fonksiyonları bozuktur. Lenfopeni T hücre yetmezliklerinin tanısında çok değerlidir. Total lenfosit sayısı normal ise ağır bir T hücre yetmezliği olma ihtimali azalır. Total lenfosit sayısı için bir yaşından küçük olgularda  $3000/\text{mm}^3$  üzeri normal, bir yaşından büyük olgularda  $1500/\text{mm}^3$  üzerindeki değerler normal, bu değerlerin altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi (4, 77).

AKİY en şiddetli PİY formlarından biridir ve hayatı tehdit eden pediatrik bir acildir. AKİY için tek küratif tedavi HKHN'dir ve HKHN yapılamayan hastalar genelde 1-2 yaşlarında kaybedilirler (4).

Çalışmamızda ESİD ve IUIS tanı kriterlerine göre tanısı konulan, 23 AKİY ve 31 KİY hastasının demografik, klinik ve laboratuvar verileri, tedavi yöntemleri ve sağkalım oranları retrospektif olarak değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda hastalar genellikle tipik ve atipik AKİY olarak alınıp tüm hastalar birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamızda AKİY ve KİY ayrı olarak değerlendirilip farklılıklar ortaya konmaya çalışılmıştır. Hastalar AKİY ve KİY olarak iki grupta değerlendirilip semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, akrabalık oranları, görülen enfeksiyonlar, laboratuvar verileri, tedaviler ve sağkalım oranları birbiri ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda **AKİY tanılı hastalarda KİY tanılı hastalara göre semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı daha erkendi, tanıda geçen süre daha kısa idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. AKİY hastalarındaki total lenfosit düzeyi KİY hastalarına göre anlamlı derecede düşüktü. AKİY tanılı hastaların ortanca lökosit sayısı, total lenfosit sayısı ve total eozinofil sayısı, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. AKİY tanılı hastaların ortanca IgG, IgM ve IgE değerleri, KİY tanılı**

**hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. AKİY tanılı hastaların ortanca CD3+CD16-CD56- T hücre, CD3+CD4+ T hücre, CD3+CD8+ T hücre ve CD19+ B hücre değerleri, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. HKHN yapılmayan hastaların ölüm oranları nakil olanlara göre daha yüksekti. Ağır kombine immün yetmezliğe sahip hastalardan HKHN yapılmayan hastaların %92,4'si kaybedilmişti. Kombine immün yetmezliğe sahip hastalardan HKHN yapılmayan hastaların ise %68,2'si kaybedilmişti.**

Ağır kombine immün yetmezlik prevalansı ve kalıtımı, bölgelere ve ırklara göre değişiklik göstermektedir. Batı toplumlarında X'e bağlı geçiş gösteren AKİY'ler sık olmasına rağmen, ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle otozomal resesif geçiş gösteren AKİY tiplerine daha sık rastlanmaktadır (4, 28, 34).

Avrupa'da 37 merkezde 1968-2005 yılları arasında AKİY olan ve AKİY olmayan PİY'li hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği en geniş seri Gennery ve arkadaşları tarafından 2010 yılında raporlanmıştır (90). Bu çalışmada toplam 699 AKİY ve 783 AKİY olmayan hasta değerlendirilmiş olup AKİY grubunda T-B+ fenotipin baskın olduğu gösterilmiştir. Amerika'da 2010-2014 yılları arasında, Primer İmmün Yetmezlik Tedavi Birliği'ne [The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC)] kayıtlı 68 tipik ve 32 atipik AKİY olgusunun değerlendirildiği çalışmada tipik AKİY'e sebep olan genetik defektler arasında 7c zinciri kodlayan IL-2 reseptör gen (IL2RG) mutasyonları sonucunda oluşan T-B+ fenotipin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (91). İtalya'da 1986-2017 yılları arasında İtalyan Primer İmmün Yetmezlik Ağı'na kayıtlı 111 AKİY hastasının değerlendirildiği çalışmada da T-B+ NK+ fenotipin baskın olduğu saptanmıştır (92). Çalışmamızda değerlendirilen 54 hastanın tanılara göre dağılımı incelendiğinde; T-B- fenotipin T-B+ fenotipe göre daha sık olduğu belirlendi. Fazlollahi ve arkadaşları tarafından İran'da 2006-2015 yılları arasında 63 AKİY olgusunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada, hastaların büyük çoğunluğunu (%34,9) T-B-NK+ fenotipin oluşturduğu, en sık RAG1/RAG2 mutasyonlarının neden olduğu belirtilmiş ve sonuç olarak otozomal resesif AKİY olgularının İran'da en sık görülen kalıtsal tip olduğu belirtilmiş (93). Ülkemizde yapılan benzer

çalışmalarda; Konya'da 2001-2006 yıllar arasında PİY tanılı 1054 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada 25 AKİY tanılı hastada baskın olarak T-B- fenotip izlenmiştir (28). Kayseri'de 1994-2014 yılları arasında tanı alan 40 KİY hastasının değerlendirildiği çalışmada da 15 (%37,5) hasta T-B-NK+, 14 (%37,5) hasta T-B-NK- fenotipinde bulunmuştur (27).

Çalışmamıza dahil edilen olgular heterojen bir gruptan oluşuyordu. Çalışmaya dahil edilen olgular aldıkları tanılara göre değerlendirildiğinde; AKİY hasta grubunda (23 hasta) sıklık sırasına göre T-B-NK+, T-B+NK+ ve T-B+NK- olan hastalar vardı. AKİY grubunda en sık görülen fenotip T-B-NK+ AKİY(%61) idi. KİY hasta grubunda ise sıklık sırasına göre MHC Sınıf 2 eksikliği, DOCK8 eksikliği, Omenn sendromu, PNP eksikliği, ARPC1B eksikliği, Coronin 1A eksikliği, komplet DiGeorge sendromu, LRBA eksikliği, MHC sınıf 1 eksikliği, RAG1 eksikliği ve TTC7A eksikliği tanısı alan hastalar vardı. KİY hasta grubunda en sık görülen hastalık MHC sınıf 2 eksikliği (%29) idi. Çalışmaya alınan 54 hastada en sık görülen hastalık T-B-NK+ AKİY (%26) idi. LRBA, TTC7A ve ARPC1B eksiklikleri son yıllarda tanımlanmıştır (61, 67, 71).

Çalışmamıza alınan hastaların erkek kız oranlarına bakıldığında; hastaların 30'u (%55,6) erkek iken, 24'ü (%44,4) kız, erkek/kız oranı 1,25 idi. Diğer çalışmalarla bakıldığında; İtalya çalışmasında 111 hastada erkek/kız oranı 1,31, Amerika çalışmasında 100 hastada erkek/kız oranı 1,56 bizim çalışmamız ile benzerdi (91, 92). Asya Primer İmmün Yetmezlik Ağına yönlendirilen hastaların değerlendirildiği 131 AKİY hastasında bu oran 4,2 olarak bulunmuş (94). Çin'de 44 hasta ile yapılan çalışmada ise bu oran 10 olarak bulunmuş (95). Bu iki çalışmada da erkek oranının daha fazla olması, çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun X'e bağlı geçiş gösteren AKİY olması idi. Çin çalışmasında 44 hastanın 14'ü X'e bağlı geçiş gösteren AKİY'e sebep olan IL2RG mutasyonuna sahip iken, Asya çalışmasında 131 hastanın 49'u bu mutasyonu taşıyordu (94, 95).

Ağır kombine immün yetmezlik 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 ölümle sonuçlanan en ağır PİY hastalığıdır (4). Bu nedenle hastalar diğer primer immün

yetmezliklere göre daha erken semptom verdiklerinden daha erken tanı alırlar (1, 4, 13). Bunun aksine dolaşımda T hücrelerin olduğu, AKİY'e göre daha hafif klinik bulguları olan, AKİY'e göre daha geç bulgu veren bu grup literatürde T+AKİY, KİY, atipik AKİY ya da leaky(zayıf) AKİY olarak isimlendirilmiştir (96, 97). Biz çalışmamızda bu grup hastaları KİY başlığı altında inceledik. Klinik ve immünolojik fenotiplerinin iyi tanımlanamamış olmasından dolayı, bu hastalara bazen yetişkinlikte olduğu kadar geç tanı konur (97). **Çalışmamızda literatür ile benzer olarak AKİY tanılı hastalarda KİY tanılı hastalara göre semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı daha erkendi, tanıda geçen süre daha kısa idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı.**

Çalışmamızda yer alan alan tüm 54 hastanın ortanca tanı alma yaşı 6 ay olup, değişim aralığı ise 1-216 aydı. Tanıda geçen süre 4 ay olup, değişim aralığı 0-198 ay idi. Benzer çalışmalarda Hindistan ve Çin'de ortanca tanı yaşı 5 ay, Türkiye'de Akar ve arkadaşlarının Kayseri'de yaptığı çalışmada 4 ay idi ve çalışmamız ile benzerdi (27, 95, 98). Hastalarımız 2 grup olarak değerlendirildiğinde AKİY hastalarında ortanca tanı yaşı 5 ay, KİY hastalarının ortanca tanı yaşı 11 ay olarak saptandı. Çalışma grubumuzda en geç tanı alan hasta Coronin 1A eksikliği olan KİY grubundan bir hasta idi. Bir aylıkken yakınmaları başlayan hasta ancak 18 yaşında (216 ay) tanı alabilmişti ve hastanın tanısı 18 yaşına kadar gecikmişti. Suudi Arabistan'da 502 PİY hastasının değerlendirildiği bir çalışmada 300 AKİY ve KİY hastası saptanmıştır (99). Bu çalışmada ortalama tanı yaşı 21 ay olup en geç tanı alan olgu 257 ay (21,4 yıl) olarak bulunmuştur (99). Ağır kombine immün yetmezlik tanılı hastalarda erken tanı, erken HKHN için ve erken HKHN de sağkalım açısından büyük önem arz etmektedir. Ancak tekrarlayan ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi AKİY'i ayırt edici özelliklerinin bilinmemesi nedeniyle tanıdaki gecikme sıktır (75). Bugüne kadar erken bir tanı ile ilişkilendirilen tek özellik, enfeksiyon veya bilinen AKİY'e bağlı bebek ölümünün olduğu bir aile öyküsüdür (80). Çalışmamızda semptomlar başlamadan sadece bir hastaya ailede AKİY nedeni ile kaybedilmiş kardeş öyküsü olması nedeni ile tanı konulabilmişti. Çalışmamıza benzer şekilde Kayseri ve Hindistan çalışmasında 2 hastaya, Çin çalışmasında bir hastaya aile öyküsü olması nedeni ile semptom başlamadan tanı konulmuştu (27, 95, 98). Primer immün yetmezlik tanısında hastaların öyküsünde ebeveyn akrabalığı ya da benzer hastalıktan

kaybedilen kardeş öyküsü olması klinisyenler için uyarıcı işaretlerdir. Öyküde bunlara dikkat edilmemesi durumunda olguların tanı alması gecikmektedir (79).

Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde tanıda gecikme süresi ortalama 4 ay idi. AKİY tanı grubunda bu ortalama 2 ay iken, KİY hasta grubunda 9 ay idi. Benzer çalışmalarda Hindistan'da 3 ay, Çin'de 2,25 ay idi (95, 98) Türkiye'de Akar ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2 ay idi (27). Çalışmamızda hastaların semptom başlangıç yaşları ile tanı yaşları arasında güçlü ( $r=0,73$ ), tanıda geçen süre arasında ise zayıf ( $r=0,40$ ) pozitif yönlü ilişki vardı. Tanı yaşları ile tanıda geçen süre arasında da güçlü ( $r=0,81$ ) pozitif yönlü ilişki vardı. AKİY ve KİY olarak ayrı olarak değerlendirildiğinde ise; AKİY hastalarında tanı yaşı ile tanıda geçen süre arasında orta düzey ( $r=0,66$ ) pozitif ilişki, KİY hastalarında da tanı yaşı ile tanıda geçen süre arasında güçlü ( $r=0,85$ ) pozitif ilişki saptandı. Çalışmamıza benzer olarak İtalya'da 111 hasta ile yapılan çalışmada da tanı yaşı ile tanıda geçen süre arasında güçlü ( $r=0,92$ ) pozitif ilişki saptanmış (92). Bu bulgu bize tanı yaşının artmasıyla birlikte tanıdaki gecikme süresinin de arttığını gösterdi.

Primer immün yetmezlik hastalıklarının büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösterdiği için akraba evliliklerinin yüksek olduğu toplumlarda bu hastalıklar daha sık görülür (25). Ülkemizde AKİY görülme sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte akraba evliliği oranının yüksek olması bu hastalıklar yönünden risk oluşturmaktadır. Çalışmamızda akrabalık oranı %77,8, ailelerinde hastalık öyküsü olan %44,4 hasta vardı. Kayseri ve Konya'dan yapılan iki ayrı çalışmada kombine T ve B hücre eksikliği olan hastalarda akrabalık oranları sırasıyla %80 ve %84 olarak bulunmuştur (27, 28). Kılıç ve arkadaşlarının (İzmir ve Bursa) yaptıkları çalışmada ise bu oran %54,5 bulunmuştur (21). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuveyt Ulusal PİY kayıt sistemlerine kayıtlı sırasıyla 98 ve 69 KİY tanılı hastanın verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, birinci grupta akrabalık oranı %10-15, ikinci grupta ise bu oran %94 bulunmuştur. Aile öyküsüne bakıldığında, ABD hastaları grubunda bu oran %25, Kuveyt hastaları grubunda ise %68 olarak saptanmıştır (100).

Çalışmamıza alınan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, AKİY ve KİY tanısı alan hastaların ortak başvuru nedeninin enfeksiyonlar olduğu görüldü.



Hastaların %81,5'inde (44 hasta) ASYE, %50'sinde (27 hasta) mantar enfeksiyonu (oral monilyazis, kronik mukokütanöz kandidiyazis), %33,3'ünde (18 hasta) ishal mevcuttu. AKİY ve KİY hastaları ayrı olarak değerlendirildiğinde de her iki grupta en sık görülen bu üç enfeksiyon ve sıralaması aynıydı. Çalışmamızda hem AKİY hem de KİY hastalarında enfeksiyon bulguları dışında en sık görülen bulgu büyüme gelişme geriliği idi. Hastaların enfeksiyon dışında da birçok bulgu ile karşımıza çıkabileceği görüldü. Hastalarda büyüme gelişme geriliği, cilt ve mukoza bulguları, tekrarlayan enfeksiyonların neden olduğu akciğerde kronik değişiklikler ve bronşiektazi, kolanjit, hematolojik bulgular, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve malinitelerin de geliştiği tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların klinik ve bulguları ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (tablo 5.1).

**Tablo 5.1.** Hastalarda görülen klinik özelliklerin yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırılması

	Çalışmamız n (%)	Kayseri n (%)	İtalya n (%)	Hindistan n (%)	İran n (%)	Çin n (%)
ASYE	44 (81,5)	27 (67,5)	65 (54)	(-) (66)	49 (77,8)	35 (79,5)
BGG*	29 (53,7)	27 (67,5)	39 (35)	(-) (60)	13 (20,6)	17 (38,6)
Mantar enfeksiyonu**	27 (50)	10 (25)	19 (17)	(-) (21)	29 (46)	20 (45,4)
İshal	18 (33,3)	19 (47,5)	27 (24)	(-) (35)	15 (23,8)	35 (77,2)
Sepsis	17 (31,5)	11 (27,5)	11 (9)	--	--	14 (31,8)
CMV enfeksiyonu	9 (16,7)	6 (15)	18 (16)	--	--	2 (4,5)
Menenjit	2 (3,7)	--	3 (3)	--	--	7 (15,9)
Malinite	3 (5,7)	3 (7,5)	2 (2)	--	--	--
*büyüme-gelişme geriliği						
** Oral monilyazis, kronik mukokütanöz kandidiyazis						

Periferik kan lenfositlerinin yaklaşık %70'ini T hücreler oluşturur ve lenfopeni varlığında AKİY veya diğer T hücre bozuklukları akla gelmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonları olan bir hastada lenfopeni varlığında daha ileri immünolojik araştırmalar yapılmalıdır (80). Çalışmamızda total lenfosit sayısı için bir yaşından küçük olgularda 3000/mm<sup>3</sup>, bir yaşından büyük olgularda 1500/mm<sup>3</sup>

altındaki değerler düşük kabul edildi. Bu değerlere göre bakıldığında hastalarımızın %67,9'unda lenfopeni tespit edildi. AKİY tanısı alan hastalarımızın %90,9'unda, KİY tanısı alan hastalarımızın ise %51,6'sında lenfopeni olduğu saptandı. Çalışmamızda **AKİY tanılı hastaların ortanca lökosit sayısı, total lenfosit sayısı ve total eozinofil sayısı, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ )**. Çalışmamızda eozinofili olan 14 hasta (%25,9) vardı. Bu hastaların 5'i DOCK8 eksikliği, 4' Omenn sendromu, 3' AKİY, biri ARPC1B eksikliği ve biri de TTC7A eksikliği olan hasta idi.

Amerika'da 172 HKHN yapılan klasik AKİY hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların % 88'inde lenfosit sayısı  $3000/mm^3$  'den düşük bulunmuş (80). Kayseri'de Akar ve arkadaşlarının 40 AKİY ve KİY hastasının değerlendirildiği çalışmasında hastaların %90'nında lenfopeni saptanmış (27). Benzer alışmalarda Hindistan çalışmasında %67 lenfopeni, İtalya çalışmasında %75 lenfopeni tespit edilmiştir (92, 98). Çalışmamız ve literatür çalışmaları incelendiğinde özellikle AKİY hastaları için lenfopeni çok önemli bir parametredir, hekimlerin akılda etmemesi gerekmektedir.

Roifman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,  $CD3+ T$  hücrelerinin  $500/mm^3$  değerinin altında olması, AKİY hastalarının KİY hastalarından ayrılmasında en yüksek özgüllük ve duyarlılık ögesi olduğu bildirilmiştir (96). Primer İmmün Yetmezlik Tedavi Konsorsiyumu ise tipik AKİY indeksi olarak  $CD3+ T$  hücresini  $300/mm^3$  değerinin altında olmasını önermektedir (101). Çalışmamıza alınan AKİY tanısı alan 23 hastanın 22'sinde  $CD3+CD16-CD56- T$  hücre sayısı  $300/mm^3$  değerinin altında idi. Bir hastanın  $CD3+CD16-CD56- T$  hücre sayısı  $481/mm^3$  idi. 22 hastanın da 19'unda da  $CD3+CD16-CD56- T$  hücre sayısı  $<100/mm^3$  idi. Çalışmamıza alınan KİY tanısı alan 31 hastanın 8'inde  $CD3+CD16-CD56- T$  hücre sayısı  $<500/mm^3$  idi. Sekiz hastanın birinde  $CD3+CD16-CD56- T$  hücre sayısı  $160/mm^3$  idi ve 2 hastanın da  $CD3+CD16-CD56- T$  hücre sayıları sırasıyla  $36/mm^3$  ve  $52/mm^3$  idi. Çalışmamızda AKİY hastalarımızın tamamının  $CD3+CD16-56-$ ,  $CD3+CD4+$ ,  $CD3+CD8+$  T hücre düzeyleri düşüktü. **AKİY tanılı hastaların ortanca  $CD3+CD16-CD56-$ ,  $CD3+CD4+$  ve  $CD3+CD8+$  T hücre ile  $CD19+ B$  hücre değerleri, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ )**. Ancak, düşük T hücre sayıları, AKİY

tanısını doğrulamak için T hücre fonksiyonlarının bozukluğu ile de desteklenmelidir. Çalışmaya alınan 54 hastadan 35'ine in vitro T hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesi için fitohemaglutinin (PHA) ile lenfoproliferatif yanıt bakılmıştı. Hastaların 11'i AKİY, 24'ü KİY tanılı hastalardı. AKİY tanılı 11 hastanın 8'inde yanıt hiç yok, 3'ünde yanıt azalmıştı. KİY tanılı 24 hastanın ise 3'ünde hiç yanıt yok, 7'sinde azalmış yanıt, 14'ünde ise yanıt normal idi.

Çalışmamıza alınan tüm 54 hastanın immünglobulin değerlerine bakıldığında, IgG %63, IgA ve IgM %51,9 hastada düşük idi. IgE değeri ise %18,5 hastada yüksek, diğerlerinde normaldi. Çalışmamızda IgG en düşük olan immünglobulin grubu idi ve hastaları değerlendirmede diğer immünglobulinlerden daha anlamlı idi. AKİY hastalarının %69,6'sında, KİY hastalarının %58,1'inde IgG değerleri düşük saptandı. AKİY ve KİY hastalarının immünglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sırasıyla IgA %90, IgM %77,5 ve IgG %52,5 hastada düşük olarak bulunmuştur (27). Çin çalışmasında %43 hastada IgG düşük bulunmuş (95). Çalışmamızda tüm hastaların immünglobulinlerin ortanca değerleri sırasıyla şöyleydi; IgG 293,5 mg/dl; IgA 6,84 mg/dl; IgM 28 mg/dl, IgE 16,2 IU/ml idi. Çalışmamızda **AKİY tanılı hastaların ortanca IgG, IgM ve IgE değerleri, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05)**. AKİY tanılı hastalar ile KİY tanılı hastalar arasında ortanca IgA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda AKİY ve KİY hastalarının immünglobulinleri düşük/normal olarak karşılaştırıldığında fark saptanmazken, ortanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Ancak bu beklenen bir farktır, çünkü AKİY grubunun ortanca tanı yaşı 5 ay, KİY grubunun ise ortanca tanı yaşı 11 ay idi ve immünglobulin değerleri yaşa göre değişmekte ve yaşla birlikte bu değerler artmaktadır. Çalışmamızda hasta gruplarının yaşları ve bu yaşlara uygun normaller de çok değişken olduğu için, hastaları genel olarak değerlendirmek için yaşa göre normallerden düşük/normal tanımlarını da kullanarak bir karşılaştırma yapmak istedik.

Ağır kombine immün yetmezlik ve KİY tedavisi semptomatik ve küratif olarak ikiye ayrılabilir. Semptomatik tedavide yeterli beslenme desteği,

enfeksiyonlar için uygun antibiyotik kullanımı, intravenöz immünglobulin (IVIG) desteği, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX) ile Pneumocystis jiroveci profilaksisi, antifungal ve antiviral profilaksiler yer almaktadır (13, 35). AKİY ve KİY’de HKHN küratif tedavidir. Adenozin deaminaz eksikliğinde ise adenozin demaminaz enzim replasmanı ve gen tedavisi gibi tedavi yöntemleri de mevcuttur (4, 13). Çalışmamızda hastalara tanı konulur konulmaz AKİY’li hastaların hepsine “IVIG + TMP/SMX + Flukonazol + Asiklovir profilaksileri” başlandı. Hastalarımızın %35,2’sine (19/54) HKHN yapılmıştı. Bu hastaların 10’u AKİY tanısı alan hastalar, 9’u KİY tanısı alan hastalardı. Literatürdeki AKİY ve KİY hastalarının birlikte değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, HKHN yapılan hasta sayıları şu şekildeydi; Hindistan çalışmasında (2019) %7 (4/57), Kayseri çalışmasında (2016) %20 (8/40), Çin çalışmasında (2013) %13,6 (6/44) ve Kanada çalışmasında (2013) %37,5 (15/40) idi (27, 95, 98, 102). Çalışmamızda HKHN oranları diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında iyi bir seviyedeydi. HKHN yapılan tüm hastalarımızın 14’ü (%73,7) hayatta iken, 5’i (%26,3) kaybedilmişti. HKHN yapılmayan tüm hastaların, 8’i (%22,9) hayatta iken, 27’si (%77,1) kaybedilmişti. Çalışmamızda HKHN sonrası sağkalım tüm hastalarda %73,7 idi. AKİY’li hastalarda ise sağkalım %80 idi. HKHN yapılmayan AKİY’li hastaların sadece 1’i (%7,6) hayatta iken, 12’si (%92,4) kaybedilmişti. Literatürdeki AKİY ve KİY hastalarının birlikte değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, Hindistan ve Çin’de yapılan çalışmada HKHN sonrası sağkalım çok düşüktü. Hindistan’da nakil yapılan hastaların hepsi kaybedilmişti, Çin’de ise hastalardan sadece biri hayatta kalmıştı (95, 98). Kayseri ve Kanada çalışmalarında ise HKHN sonrası sağkalım sırasıyla %67,5 ve %80 olarak çalışmamız ile benzerdi (27, 102). Çalışmamızda **HKHN yapılmayan AKİY tanılı hastaların ölüm oranı, nakil olanlara göre daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05)**. HKHN yapılan ve yapılmayan KİY hastaları arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. AKİY ve KİY hastaları arasında farklılık olmasının nedeni; KİY hastalarının destek tedavileri ile AKİY hastalarına göre daha uzun süre hayatta kalabilmesidir. Ancak; KİY tanılı hastalarda da morbidite yüksek olduğundan bu hastalara da uzun dönemde HKHN yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hastaların %59,3'ü (32/54) tedavilere rağmen kaybedildi. Kaybedilen 32 hastanın 5'i HKHN nakli sonrası kaybedilmişti, diğer 27 hastaya HKHN yapılamamıştı. Benzer çalışmalarda mortalite Kayseri'de %65, Hindistan'da mortalite %92 (52/57), Kanada'da ise mortalite %30 (12/40) olarak tespit edilmiş (27, 95, 102). Çalışmamızda hastaların yoğun bakım yatışının mortalite ile ilişkisi de araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 7'si (%13) yoğun bakım ünitesinde yatarken tanı almıştı. Bu hastaların %71,4'ü (5 hasta) kaybedilmişti ve 7 hastanın 6'sı ağır pnömoni nedeni ile yoğun bakıma yatırılmıştı. Hayatta kalan iki hastanın ikisine de HKHN yapılmıştı. Bu bulgulardan yola çıkarak yoğun bakım yatışı olan ağır pnömonili olgularda AKİY açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

Ağır kombine immün yetmezlik ve KİY'lerin erken tanınması, IVIG replasman tedavisinin ve patojen mikroorganizmalara karşı uygun profilaksilerin başlanması, canlı aşıların yapılmaması, kan ürünlerinin ışınlanarak verilmesi ile erken dönemde HKHN yapılması kritik öneme sahiptir (4, 13). Yaşamın ilk 3,5 ayında HKHN yapılan 37 hastanın 36'sının (% 97) 22 yıla kadar hayatta kaldığı gösterilmiştir (103). Bu sonuç erken tanı ve terapötik müdahalenin önemini vurgulamaktadır. Tüm hastaların 3,5 aydan önce HKHN yapılabilmesi için erken tanı alması gerekmektedir, bu da ancak yenidoğan taraması ile mümkün olabilecektir. Doğumdan sonra tarama programıyla çok erken dönemde tanı konulması hastaları hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ve organ hasarlarından koruyacak ve HKHN başarısını arttıracaktır.

Ağır kombine immün yetmezlik taramasında Guthrie kartına alınan topuk kanında T hücre reseptör oluşumunu gösteren TREC (T cell Receptor Excision Circle-T hücre reseptör kesik halkacıkları) düzeyine PCR yöntemi ile bakılmaktadır (104). TREC, V(D)J rekombinasyonu sırasında ayrılan genomik DNA parçacıklarının birleşmesi ile oluşan epizomal DNA parçacıklarıdır. AKİY'de TREC düzeyi çok düşük saptanır. TREC ölçümü ile AKİY taraması, 2010 da Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal yenidoğan tarama programına girmiştir. Türkiye'de de bu konuda çalışmalar devam etmektedir (105). Ancak; TREC taraması, ZAP70 ve MHC sınıf II gibi AKİY'in ayırıcı tanısında bulunan kombine immün yetmezlikleri ve bazı ADA eksikliği vakalarını tespit edememektedir (106). AKİY ve KİY için

tarama testi, AKİY ve KİY'li çocuklar için yaşam kalitesini ve süresini iyileştirmek için uygun maliyetli bir yöntemdir (107).

Araştırmamızın güçlü yönleri; literatürde bu konuda Türkiye'den az sayıda araştırma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın bu araştırmalardan farkı; daha ayrıntılı klinik, laboratuvar, tedavi ve prognoz verilerinin karşılaştırılmış olmasıdır.

Araştırmamızın kısıtlılığı; çalışmamızın retrospektif olması, merkezimizde immünoloji laboratuvarı ve HKHN ünitesi olmamasıydı.

Sonuç olarak; yenidoğan taramasının yapılmadığı ülkelerde AKİY'li hastaların erken tanınması ve tanıda gecikme süresinin önlenmesi için aşağıda belirtilen konular dikkate alınmalıdır.

- 1- Öncelikle hastalığın akla gelmesi
- 2- Ailede benzer özellikleri sahip olup kaybedilen bireyler sorgulanmalı
- 3- Lenfopeni varlığı
- 4- Hekimlerin hastalık ile ilgili farkındalık düzeyinin artırılması için eğitim çalışmaları yapılmalıdır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ankara SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda, 2006-2019 yılları arasında başvuran, ESID ve IUIS tanı kriterlerine göre AKİY ve KİY tanısı alan 54 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Çalışmaya alınan 54 hastanın 23'ü (%42,6) AKİY, 31'i (%57,4) ise KİY tanısı almıştı.
2. Çalışmaya dahil edilen olgular aldıkları tanılarına göre değerlendirildiğinde; AKİY hasta grubunda (23 hasta) sıklık sırasına göre T-B-NK+, T-B+NK+ ve T-B+NK- olan hastalar vardı. En sık görülen fenotip T-B-NK+ AKİY(%61) idi. KİY hasta grubunda ise sıklık sırasına göre MHC Sınıf 2 eksikliği, DOCK8 eksikliği, Omenn sendromu, PNP eksikliği, ARPC1B eksikliği, Coronin 1A eksikliği, komplet DiGeorge sendromu, LRBA eksikliği, MHC sınıf 1 eksikliği, RAG1 eksikliği ve TTC7A eksikliği tanısı alan hastalar vardı. KİY hasta grubunda en sık görülen hastalık MHC sınıf 2 eksikliği (%29) idi.
3. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 30'u (%55,6) erkek, 24'ü (%44,4) kız idi.
4. Tüm olguların hastalık semptomları ortanca başlama yaşı 2 ay iken, değişim aralığı 15 gün-96 ay arasında idi. Ortanca tanı alma yaşı ise 6 ay olup, değişim aralığı ise 1-216 aydı. Tanıda geçen süre ortanca 4 ay olup, değişim aralığı 0-198 ay idi. AKİY tanılı olgularda hastalık semptomları ortanca başlama yaşı 1 ay iken, değişim aralığı 15 gün-8 ay idi. Daha önce AKİY tanılı kardeş öyküsü olan sadece bir hasta semptomlar başlamadan tanı almıştı. Tanı alma ortanca yaşı 5 ay, değişim aralığı ise 1-11 ay idi. Tanıda geçen süre ortanca 2 ay, değişim aralığının 0-7 ay olduğu saptandı. KİY tanılı olgularda hastalık semptomları ortanca başlama yaşı 4 ay iken, değişim aralığı 1-96 ay idi. Tanı alma ortanca

yaşı 11 ay, değişim aralığı 2-216 ay idi. Tanıda geçen süre ortanca 9 ay, değişim aralığı 1-198 ay bulundu.

5. **AKİY tanılı hastalarda KİY tanılı hastalara göre semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı daha erkendi, tanıda geçen süre daha kısa idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ( $p<0,05$ )**
6. Hastaların semptom başlangıç yaşları ile tanı yaşları arasında güçlü, tanıda geçen süre arasında ise zayıf pozitif yönlü ilişki vardı. Tanı yaşları ile tanıda geçen süre arasında da güçlü pozitif yönlü ilişki vardı.
7. Hastaların 42'sinin (%77,8) ebeveynleri arasında akrabalık var iken, 12'sinin (%22,2) ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Ailelerinde hastalık öyküsü olan 24 hasta (%44,4) varken, 30 hastanın (%55,6) ailesinde hastalık öyküsü yoktu.
8. Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde, AKİY ve KİY tanısı alan hastaların ortak başvuru sebebinin enfeksiyonlar olduğu görüldü.
9. AKİY tanısı alan hastaların en sık başvuru nedenlerinin alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, oral monilyazis ve ishal olduğu tespit edildi. Bunlara ek olarak sepsis, CMV enfeksiyonu, cilt apsesi, süpüratif otit gibi enfeksiyonların da görüldüğü tespit edildi.
10. Çalışmaya alınan KİY tanılı hastaların da sıklık sırasına göre alt solunum yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları (oral monilyazis, kronik mukokutanöz kandidiyazis), ishal, sepsis, üst solunum yolu enfeksiyonları, CMV enfeksiyonu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (cilt apsesi, süpüratif lenfadenit, yumuşak doku enfeksiyonları), siğil, süpüratif otit, organ apsesi (akciğer apsesi, karaciğer apsesi, ampiyem) ve suçıeği enfeksiyonu ile bulgu verdikleri saptandı.
11. Hem AKİY hem de KİY hastalarında enfeksiyon bulguları dışında en sık görülen bulgu büyüme gelişme geriliği idi.



12. Çalışmamızda primer immün yetmezlikli hastaların enfeksiyon dışında da birçok bulgu ile karşımıza çıkabileceği görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalarda büyüme gelişme geriliği, cilt ve mukoza bulguları, tekrarlayan enfeksiyonların sebep olduğu akciğerde kronik değişiklikler ve bronşiektazi, kolanjit, hematolojik bulgular, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve malinitelerin de geliştiği tespit edildi.
13. Çalışmaya alınan tüm hastaların %50'sinde lökopeni saptandı. Hastaların %67,9 lenfopenik ve %32,7'si nütropenik idi. AKİY tanısı alan hastaların %90,9'unda, KİY tanısı alan hastaların ise %51,6'sında lenfopeni olduğu saptandı.
- 14. AKİY tanılı hastalarda lenfopeni sıklığı KİY tanılı hastalara göre daha yüksekti ( $p<0,05$ ).**
- 15. KİY tanılı hastaların total eozinofil sayılarında yükseklik sıklığı AKİY tanılı hastalara göre daha yüksekti ( $p<0,05$ ).**
- 16. AKİY tanılı hastaların ortanca lökosit sayısı, total lenfosit sayısı ve total eozinofil sayısı, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).**
17. Çalışmaya alınan hastaların immünglobulin değerlerine bakıldığında; %63'ünde IgG, %51,9'unda IgA ve %51,9'unda IgM değerlerinin düşük olduğu saptandı. AKİY hastalarının IgG değerleri hastaların %30,4'ünde normal, KİY hastalarının ise %41,9'unda IgG değerlerinin normal olduğu tespit edildi. Bu bulgu bize immünglobulin düşüklüğü olmayan hasta grubunun azımsanmayacak bir oranda olduğunu gösterdi.
- 18. AKİY tanılı hastaların ortanca IgG, IgM ve IgE değerleri, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).**
19. AKİY hastalarının tamamının CD3+CD16-56-, CD3+CD4+ ve CD3+CD8+ T hücre düzeyleri düşüktü.

20. AKİY hastalarının CD3+CD16-CD56-, CD3+CD4+ ve CD3+CD8+ T hücre sayılarının yaşa göre değerleri KİY hastalarına göre düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).
21. AKİY tanılı hastaların ortanca CD3+CD16-CD56-, CD3+CD4+ ve CD3+CD8+ T hücre ile CD19+ B hücre değerleri, KİY tanılı hastalara göre oldukça düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).
22. Çalışmaya alınan 54 hastadan 35'ine fitohemaglütinin (PHA) ile lenfoproliferatif yanıt bakılmıştı. Hastaların 11'inde(%31,4) yanıt hiç yok, 10'unda (%28,6) yanıt azalmış, 14'ünde (%40) yanıt normaldi.
23. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan tedavi yöntemleri incelendiğinde; 43 hastaya (%79,6) "IVIG + TMP/SMX + Flukonazol + Asiklovir profilaksisi", 10 hastaya (%18,5) "IVIG + TMP/SMX profilaksisi ve LRBA eksikliği olan bir hastaya immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi olarak (%1,9) "IVIG, TMP/SMX profilaksisi, Metilprednizolon, Mikofenat Mofetil, Abatacept" tedavisi uygulandı.
24. Çalışma grubunda yer alan AKİY hastalarının tamamına "IVIG + TMP/SMX + flukonazol + asiklovir profilaksileri uygulandı.
25. Çalışmaya alınan tüm hastalardan 22'sinin (%40,7) hayatta kaldığı, 32 hastanın (%59,3) ise kaybedildiği saptandı. AKİY hastalarının %60,9'unun, KİY hastalarının ise %58,1'inin kaybedildiği belirlendi.
26. Çalışmaya dahil edilen hastaların 7'si (%13) yoğun bakım ünitesinde yatarken tanı almıştı. 7 hastanın 6'sı ağır pnömoni nedeni ile yoğun bakıma yatırılmıştı ve 7 hastanın 5'i ise yoğun bakımda yatarken kaybedilmişti. Hayatta kalan iki hastanın ikisine de başarılı HKHN yapılmıştı.
27. Hastaların HKHN sonrası sağkalımlarına bakıldığında; hastaların 19'una (%35,2) HKHN yapılmıştı, 35'ine (%64,8) HKHN yapılamamıştı.

HKHN yapılan hastaların 14'ü (%73,7) hayatta iken, HKHN yapılmayan hastaların 27'si (%77,1) kaybedilmişti.

**28. Hematopoetik kök hücre nakli yapılmayan hastaların ölüm oranı nakil olanlara göre daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (  $p<0,05$  )**

29. Hastaların aldıkları tanılara göre sağkalımları ise şu şekildeydi; AKİY hastalarından T-B+NK- olan 2 hastanın ikisi de kaybedildi. T-B-NK+ tanılı 14 hastanın 8'i (%57,1) kaybedildi. T-B+NK+ tanılı 7 hastanın 4'ü (%57,1) kaybedildi. KİY hastalarından MHC sınıf 2 eksikliği tanılı 9 hastadan 7'si (%77,8) kaybedildi. DOCK-8 eksikliği olan 6 hastanın 3'ü (%50) hayatta iken 3 hasta kaybedildi. Omenn sendromu tanılı 4 hastadan 3'ü (%75) kaybedildi. PNP eksikliği tanılı 3 hastanın 1'i hayatta iken, 2 hasta (%66,7) kaybedildi. ARPC1B eksikliği olan 2 hastanın ikisi de kaybedildi. CORONİN 1A eksikliği olan 2 hasta hayatta idi. TTC7A eksikliği olan 1 hasta kaybedildi. Komplet DiGeorge sendromu, RAG-1, LRBA ve MHC sınıf 1 eksikliği olan birer hasta hayatta idi.

## 7. KAYNAKÇA

1. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System 6 th ed. 2019.
2. Tezcan İ. İmmünolojik Hastalıklar. Yurdakök M. editör. Yurdakök Pediatri. Ankara 2017.sy.2129-2197
3. Aytekin C. T ve B Hücre Matürasyonu, Antijen Prezantasyonu, Antikor Yanıtı. Şekerel EB, editör. Çocukluk Çağında Astım, Alerji, İmmünoloji. İstanbul, Ada Basım, 2015, sayfa. 43-60.
4. Buckley RH, Sullivan KE. Immunology, Part XIII In. Kliegman RM SB, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds Nelson Textbook of Pediatrics 21st Edition Philadelphia: 2019. p.1097-1169
5. Yan F, Mo X, Liu J, Ye S, Zeng X, Chen D. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling. Molecular medicine reports. 2017;16(5):7175-84.
6. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9 th Edition ed2017 11th May 2017.
7. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
8. Boboila C, Alt FW, Schwer B. Classical and alternative end-joining pathways for repair of lymphocyte-specific and general DNA double-strand breaks. Adv Immunol. 2012;116:1-49.
9. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). Nat Rev Immunol. 2014;14(6):377-91.
10. van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. J Clin Immunol. 2015;35(4):416-30.
11. Schroeder H.W and Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins, In: Shearer W.T, Leung D.Y.M. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2). p. 41-51
12. Fleisher TA SW, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Clinical Immunology Principles and Practice. 5th ed 2018.
13. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S182-94.
14. Parvaneh N, Casanova J-L, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: rapidly evolving story. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):314-23.

15. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-8.
16. Vetrie D, Vořechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361(6409):226.
17. Hitzig W, Landolt R, Müller G, Bodmer P. Heterogeneity of phenotypic expression in a family with Swiss-type agammaglobulinemia: observations on the acquisition of agammaglobulinemia. *J Pediatr*. 1971;78(6):968-80.
18. Giblett E, Anderson J, Cohen F, Pollara B, Meuwissen H. Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet*. 1972;300(7786):1067-9.
19. available from ; <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics>
20. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020:1-41.
21. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):74-83.
22. Rubin Z, Pappalardo A, Schwartz A, Antoon JW. Prevalence and Outcomes of Primary Immunodeficiency in Hospitalized Children in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1705-10.e1.
23. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinçiogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol*. 2012;32(5):961-6.
24. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10-6.
25. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgic B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr*. 2011;53(4):364-8.
26. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1356:90-106.
27. Akar HH, Papiroglu T, Hershfield M, van der Burg M. Combined immunodeficiencies: twenty years experience from a single center in Turkey. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(1):107-15.
28. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Alerji İmmünoloji*. 2008;6(3):127-34.
29. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238(1):15-23.

30. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Shearer WT, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) update. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):375-85.
31. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama.* 2014;312(7):729-38.
32. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96-128.
33. Broides A, Nahum A, Mandola AB, Rozner L, Pinsk V, Ling G, et al. Incidence of typically Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Consanguineous and Non-consanguineous Populations. *J Clin Immunol.* 2017;37(3):295-300.
34. Kutukculer N, Gulez N, Karaca NE, Aksu G, Berdeli A. Novel mutations and diverse clinical phenotypes in recombinase-activating gene 1 deficiency. *Ital J Pediatr.* 2012;38:8.
35. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100(7):667-72.
36. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170(5):561-71.
37. Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, et al. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood.* 2005;105(11):4179-86.
38. Moshous D, Callebaut I, de Chasseval R, Corneo B, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V (D) J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency. *Cell.* 2001;105(2):177-86.
39. van der Burg M, IJspeert H, Verkaik NS, Turul T, Wiegant WW, Morotomi-Yano K, et al. A DNA-PKcs mutation in a radiosensitive T-B-SCID patient inhibits Artemis activation and nonhomologous end-joining. *J Clin Invest.* 2009;119(1):91-8.
40. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet.* 2009;41(1):106.
41. Blackburn MR, Kellems RE. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol.* 86: Elsevier; 2005. p. 1-41.
42. Grunebaum E, Reid B, Naqvi A, Hershfield MS, Kim VH, Muller MP, et al. Morbidity in an adenosine deaminase-deficient patient during 27 years of enzyme replacement therapy. *Clin Immunol Immunopathol.* 2019;211:108321.

43. 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(1):67-83.
44. Tasher D, Dalal I. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. *Appl Clin Genet.* 2012;5:67.
45. Rossberg S, Schwarz K, Meisel C, Holzhauser S, Kühn J, Ebell W, et al. Delayed onset of (severe) combined immunodeficiency (S) CID (T-B+ NK+): complete IL-7 receptor deficiency in a 22 months old girl. *Klin Padiatr.* 2009;221(06):339-43.
46. Kung C, Pingel JT, 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.
47. Tchilian EZ, Wallace DL, Wells RS, Flower DR, Morgan G, Beverley PC. A deletion in the gene encoding the CD45 antigen in a patient with SCID. *J Immunol.* 2001;166(2):1308-13.
48. Fischer A, de Saint Basile G, Le Deist F. CD3 deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(6):491-5.
49. Shioh LR, Roadcap DW, Paris K, Watson SR, Grigороva IL, Lebet T, et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2008;9(11):1307.
50. Moshous D, de Villartay J-P. The expanding spectrum of human coronin 1A deficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(12):481.
51. Yee CS, Massaad MJ, Bainter W, Ohsumi TK, Föger N, Chan AC, et al. Recurrent viral infections associated with a homozygous CORO1A mutation that disrupts oligomerization and cytoskeletal association. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):879-88. e2.
52. Ardeniz Ö, Unger S, Onay H, Ammann S, Keck C, Cianga C, et al.  $\beta$ 2-Microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):392-401.
53. Aloj G, Giardino G, Valentino L, Maio F, Gallo V, Esposito T, et al. Severe Combined Immunodeficiencies: New and Old Scenarios. *Int Rev Immunol.* 2012;31:43-65.
54. Ouederni M, Vincent QB, Frange P, Touzot F, Scerra S, Bejaoui M, et al. Major histocompatibility complex class II expression deficiency caused by a RFXANK founder mutation: a survey of 35 patients. *Blood.* 2011;118(19):5108-18.
55. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1289-302.e4.

56. Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol Immunopathol.* 2017;181:75-82.
57. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1082-6.
58. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. *Eur J Pediatr.* 2001;160(12):718-25.
59. Nyhan WL. Lesch-Nyhan Disease. *J Hist Neurosci.* 2005;14(1):1-10.
60. Randzavola LO, Strege K, Juzans M, Asano Y, Stinchcombe JC, Gawden-Bone CM, et al. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest.* 2019;129(12):5600-14.
61. Volpi S, Cicalese MP, Tuijnenburg P, Tool ATJ, Cuadrado E, Abu-Halaweh M, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2296-9.
62. Kopitar AN, Markelj G, Orazem M, Blazina S, Avcin T, Ihan A, et al. Flow Cytometric Determination of Actin Polymerization in Peripheral Blood Leukocytes Effectively Discriminate Patients With Homozygous Mutation in ARPC1B From Asymptomatic Carriers and Normal Controls. *Front Immunol.* 2019;10:1632.
63. Tangye SG, Buccioli G, Casas-Martin J, Pillay B, Ma CS, Moens L, et al. Human inborn errors of the actin cytoskeleton affecting immunity: way beyond WAS and WIP. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(4):389-402.
64. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet.* 2012;90(6):986-1001.
65. Cabral-Marques O, Schimke LF, Oliveira Jr EB, El Khawanky N, Al-Ramadi BK, Segundo GRS, et al. Flow cytometry contributions for the diagnosis and immunopathological characterization of primary immunodeficiency diseases with immune dysregulation. *Front Immunol.* 2019;10:2742.
66. Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M, et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):223-30.
67. Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, Charbonnier LM, Nain E, Cekic S, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2790-800. e15.
68. Lévy E, Stolzenberg M-C, Bruneau J, Breton S, Neven B, Sauvion S, et al. LRBA deficiency with autoimmunity and early onset chronic erosive polyarthritis. *Clin Immunol.* 2016;168:88-93.



69. Bal SK, Haskologlu S, Serwas NK, Islamoglu C, Aytekin C, Kendirli T, et al. Multiple presentations of LRBA deficiency: a single-center experience. *J Clin Immunol.* 2017;37(8):790-800.
70. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015;349(6246):436-40.
71. El-Daher MT, Lemale J, Bruneau J, Leveau C, Guerin F, Lambert N, et al. Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction and Lymphoproliferative Syndrome as a Novel Phenotype Associated With Tetratricopeptide Repeat Domain 7A Deficiency. *Front Immunol.* 2019;10:2592.
72. Chen R, Giliani S, Lanzi G, Mias GI, Lonardi S, Dobbs K, et al. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):656-64.e17.
73. Lemoine R, Pachlopnik-Schmid J, Farin HF, Bigorgne A, Debre M, Sepulveda F, et al. Immune deficiency-related enteropathy-lymphocytopenia-alopecia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1354-64.e6.
74. Parvaneh N, Casanova J-L, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):314-23.
75. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15061.
76. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:625-55.
77. Regent A, Kluger N, Berezne A, Lassoued K, Mouthon L. [Lymphocytopenia: aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4(+) lymphocytopenia?]. *Rev Med Interne.* 2012; 33 (11):628-34.
78. Fleisher TA, Shearer WT, Frew AJ, Schroeder Jr HW, Weyand CM. *Clinical immunology, principles and practice (Expert Consult-Online and Print)*, 4: Clin Immunol: Elsevier Health Sciences; 2013.
79. Derelli E BG, İkinciogulları A. . Ağır Kombine İmmün Yetmezlik. cilt 13 sayı 9 349 2004.
80. McWilliams LM, Railey MD, Buckley RH. Positive family history, infection, low absolute lymphocyte count (ALC), and absent thymic shadow: diagnostic clues for all molecular forms of severe combined immunodeficiency (SCID). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(4):585-91.
81. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies—principles of care. *Front Immunol.* 2014;5:627.
82. Kwan A, Puck JM, editors. *History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency.* Semin Perinatol. 2015: Elsevier.

83. Murguia-Favela L, Min W, Loves R, Leon-Ponte M, Grunebaum E. Comparison of elapegademase and pegademase in ADA-deficient patients and mice. *Clin Exp Immunol*.
84. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. *Lancet*. 2003;361(9357):553-60.
85. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96-128.
86. available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>.
87. Philip Lanzkowsky JML, Jonathan D. Fish. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed 12th May 2016. 788 p.
88. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugol Z, Kutukculer N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):19.
89. İkinçioğulları A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli İ, Cin Ş, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2004;46(2):125-30.
90. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, 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):602-10. e11.
91. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood*. 2017;130(25):2718-27.
92. Cirillo E, Cancrini C, Azzari C, Martino S, Martire B, Andrea P, et al. Clinical, Immunological and Molecular features of Typical and Atypical Severe Combined Immunodeficiency: Report of the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Front Immunol*. 2019;10:1908.
93. Fazlollahi M, Pourpak Z, Hamidieh A, Movahedi M, Houshmand M, Badalzadeh M, et al. Clinical, laboratory and molecular findings of 63 patients with severe combined immunodeficiency: a decade's experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):299-304.
94. Luk ADW, Lee PP, Mao H, Chan K-W, Chen XY, Chen T-X, et al. Family history of early infant death correlates with earlier age at diagnosis but not shorter time to diagnosis for severe combined immunodeficiency. *Front Immunol*. 2017;8:808.
95. Yao C-M, Han X-H, Zhang Y-D, Zhang H, Jin Y-Y, Cao R-M, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004–2011). *J Clin Immunol*. 2013;33(3):526-39.
96. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, Pires L, Nahum A, Dalal I, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):177-83.

97. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141(1):73-82.
98. Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, et al. Clinical, immunological, and molecular findings in 57 patients with severe combined immunodeficiency (SCID) from India. *Front Immunol.* 2019;10.
99. Al-Saud B, Al-Mousa H, Al Gazlan S, Al-Ghoniaim A, Arnaout R, Al-Seraihy A, et al. Primary immunodeficiency diseases in Saudi Arabia: a tertiary care hospital experience over a period of three years (2010–2013). *J Clin Immunol.* 2015;35(7):651-60.
100. Al-Herz W, Notarangelo LD, Sadek A, Buckley R, Akhter J, Ballas ZK, et al. Combined immunodeficiency in the United States and Kuwait: comparison of patients' characteristics and molecular diagnosis. *Clin Immunol.* 2015;161(2):170-3.
101. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1092-8.
102. Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: a national surveillance study. *J Clin Immunol.* 2013;33(8):1310-6.
103. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert ML, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999;340(7):508-16.
104. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama.* 2014;312(7):729-38.
105. Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):607-16.
106. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):140-50. e7.
107. Chan K, Davis J, Pai S-Y, Bonilla FA, Puck JM, Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):383-9.

## EKLER

## EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik ve Kombine İmmün Yetmezlikli Hastaların Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-162

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Caner AYTEKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk İmmünoloji Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik ve Kombine İmmün Yetmezlikli Hastaların Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-162

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BUTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-162	Tarih: 12.11.2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Tuğrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi ve Çocuk Üroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aşımur ÖZKAYA PARLAKAY	Çocuk Enfeksiyon	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dışat YILDIRIM BİNGÜL	Fizyoloji	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik ve Kombine İmmün Yetmezlikli Hastaların Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-162

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. E/Ah	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

## EK-2: ÇALIŞMA FORMU

### ÇALIŞMA FORMU

Ad/Soyad:

Cinsiyet:

Doğum tarihi/Yaş:

İlk başvuru yaşı:

Semptomların başlama yaşı:

Tanı yaşı:

### Tanıda semptomlar:

Sık üst solunum yolu enfeksiyonu (yılda >8):

Pnömoni/ tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu:

Oral monilyazis:

Otit:

Menenjit:

Sepsis:

Malinite:

Kronik akciğer hastalığı:

Gelişme Geriliği:

Ciltte iz bırakan yaralar/apseler:

Bronşiektazi:

Alerjik hastalık:

Cmv, diğer virüsler:

**Şikayetler ile tanı arasında geçen süre:**

**Özgeçmiş:**

Gestasyon haftası, kaç kg doğmuş, nvsy/cs

**Soy geçmiş**

Akrabalık:

Ailede benzer hastalık öyküsü:

Ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk öyküsü:

**Tanıda muayene bulguları:**

Gelişme geriliği:

Tonsil dokusu var/yok:

Monilyazis:

Lap:

Hepatomegali/splenomegali:

Deri Bulguları:

**Tanıda laboratuvar bulguları:**

BK: TLS: TNS: TES:

Serum IgG/IgA/IgM/IgE:

Periferik lenfosit alt grupları

CD3+CD16-CD56-:

CD3-CD16+CD56+:

CD3+CD4+:

CD3+CD8+

CD19+:

CD20+:



CD45RO:

CD4+CD45RO:

CD45RA:

CD4+CD45RA+:

PHA ile lenfoproliferatif yanıt:

PAAC gr:

Toraks Bt/hrct:

Eko:

Diğer:

Cmv, diğer virüsler:

Tanı:

T-B+NK-:

T-B+NK+:

T-B-NK+:

DOCK-8 eksikliği:

MHC-I eksikliği:

MHC-II eksikliği:

Omenn sendromu:

PNP eksikliği:

RAG1 eksikliği:

Coronin 1A eksikliği:

LRBA eksikliği:

ARPC1B eksikliği:

TTC7A eksikliği:

Komplet DiGeorge Sendromu:

Diğer:

## **Tedavi ve İzlem**

Uygulanan tedavi:

HKHT yapılmış/yapılmamış/başarılı/başarısız

## **Sonuç**

Düzelme:

Ölüm:



## EK 3: ETİK BEYAN FORMU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

11.02.2020

Dr. Hatice Yıldız

## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler:

Adı- Soyadı : Hatice YILDIZ

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Bekâr

İletişim Adresi :

Telefon :

Yabancı dili : İngilizce

### II. Eğitim Bilgileri

2016-2020; Ankara SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi

2008-2015; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi

2004-2007; Elazığ Gazi Lisesi'nde lise eğitimi

1997-2004; Besni Sarıkaya Köyü İlköğretim Okulu ve Mersin 700.yıl İlköğretim Okulu'nda ilköğretim eğitimi

### III. Unvanları

2015 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olarak Tıp doktoru unvanı

### IV. Mesleki Deneyimi

2015 yılında Adıyaman Sincik Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim

### V. Bilimsel Etkinlikler

20.03.2019-23.03.2019: Antalya’da 5.Klinik İmmünoloji Kongresi

04.12.2019-07.12.2019: Konya’da 1.Uluslararası Rumi Pediatri Kongresi

### VI. Bilimsel İlgi Alanları

Poster sunumları;

1. 5. Klinik İmmünoloji Kongresi “ARPC1B eksikliğine bağlı kombine immün yetmezlik olgusu”
2. 63. Türkiye Milli Pediatri Kongresi “Beta talasemi majör tanılı hastada Deferasiroks kullanımı sonrası renal tübüler asidoz”
3. 63. Türkiye Milli Pediatri Kongresi “Ekstazi alımı sonrası gelişen akut karaciğer yetmezliği”
4. 1. Uluslararası Rumi Pediatri Kongresi “Plevral effüzyon ile başvuran Non-hodgkin lenfoma: olgu sunumu”

### VII. Diğer Bilgiler

22-24.05.2017 : Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Kursu

20-22.12.2017 : Neonatal Resusitasyon Kursu

24.02.2018 : Temel Biyoistatistik Kursu

15-16.03.2019 : Çocuk İleri Yaşam Desteği Kursu

11.01.2020 : Pediatrik Direkt Grafi Kursu