



**T.C. TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE  
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLI**

**Uzm. Dr. Ahmet Zülfikar AKELMA**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**ANKARA**

**2014**



**T.C. TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE  
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ**

**Uzm. Dr. Ahmet Zülfikar AKELMA**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**ANKARA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları eğitimim süresince her konuda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın Doç. Dr. Emin Mete, Prof. Dr. Müjgan Sönmez, Prof. Dr. Mansur Tatlı ve Doç. Dr. Bülent Bozkurt'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Yan dal eğitimi ve bitirme tezime içtenlikle katkı sunan sayın Prof. Dr. Figen Doğu'ya, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, tez hocam sayın Prof. Dr. Aydan İkinciogulları'na ve Ankara Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Bilim Dalı ve Laboratuvarı ekibine saygılarımı sunar ve en içten duygularıyla teşekkür ederim. Büyüleyici immünoloji kliniğinde geçirdiğim 8 aylık sürenin meslek hayatımda önemli bir boşluğu doldurduğunu ifade etmek isterim. İyi ki varsınız.

Yoğun uzmanlık eğitimim boyunca özveri ve anlayışla bana destek olan sevgili eşim Fatma'ya ne kadar teşekkür etsem az...

Uzm. Dr. Zülfikar Akelma  
Ocak 2014, Ankara

## İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	iii
Tablo Dizini	iv
Şekil Dizini	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER	3
2.1.1 Tanım ve Sıklık	3
2.1.2 AKİY Tanımı ve Patogenez	5
2.1.3. AKİY Tanı ve Tedavisi	12
2.2. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	13
2.2.1. Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Hematopoetik Kök Hücre Nakli	16
2.2.2. AKİY-DIŞI Hastalıklarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli	19
3. MATERYAL VE METOD	21
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	21
3.2. HKHN Hazırlık Süreci ve Uygulaması	22
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	24
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	26
4.1. Çalışma Grubunun Tanıları	26
4.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri	27
4.3. Donör Özellikleri	28
4.4. HKHN'in Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (AKİY)	29
4.5. HKHN'in Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (AKİY-DIŞI)	33
4.6. HKHN Sonrası Sağkalım Oranları	36
5. TARTIŞMA	42
ÖZET	53
ABSTRACT	55
KAYNAKLAR	57

## KISALTMALAR

<b>AKİY</b>	: Ağır kombine immün yetmezlik
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette-Guérin
<b>BU</b>	: Busulfan
<b>CHS</b>	: Chediak higashi sendromu
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirus
<b>CsA</b>	: Siklosporin A
<b>Cylo</b>	: Siklofosamid
<b>FLU</b>	: Fludarabin
<b>GvHH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>HKHN</b>	: Hematopoetik kök hücre nakli
<b>KİY</b>	: Kombine immün yetmezlik
<b>LAD</b>	: Lökosit adezyon defekti
<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>MV</b>	: Mekanik ventilasyon
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücreler
<b>PHA</b>	: Fitohemaglütinin
<b>PİY</b>	: Primer immune yetmezlik
<b>PNP</b>	: Pürin nükleozid fosforilaz
<b>TCR</b>	: T-cell reseptör
<b>TREC</b>	: T cell Receptor Excision Circle
<b>VOD</b>	: Veno okluziv hastalık
<b>WAS</b>	: Wiscott Aldrich Sendromu
<b>YBÜ</b>	: Yoğun bakım ünitesi

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Primer immün yetmezliklerde başlıca enfeksiyon etkenleri	10
<b>Tablo 2.</b> Primer immün yetmezlik nedeniyle HKHN yapılan hastaların tanıları	27
<b>Tablo 3.</b> AKİY ve AKİY-DİŞİ hasta gruplarının demografik özellikleri	28
<b>Tablo 4.</b> AKİY ve AKİY-DİŞİ hasta gruplarında donör özellikleri	29
<b>Tablo 5.</b> AKİY’de donör tipine göre HKHN’nin klinik ve laboratuvar özellikleri	31
<b>Tablo 6.</b> AKİY-DİŞİ grupta donör tipine göre HKHN’nin klinik ve laboratuvar özellikleri	34
<b>Tablo 7.</b> Tanılarına göre hastaların sağkalım oranları	37
<b>Tablo 8.</b> AKİY tanılı hastalarda sağkalım üzerinde etkisi olabilecek faktörler	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> AKİY’de immünolojik sınıflandırma	6
<b>Şekil 2.</b> T ve B hücre gelişiminin bozukluğu ile seyreden primer immün Yetmezlikler	6
<b>Şekil 3.</b> AKİY hastalarının donör tipine göre sağkalım oranları	37
<b>Şekil 4.</b> AKİY (n=40) hastalarının HKHN sonrası izleminde sağkalım oranları	38
<b>Şekil 5.</b> AKİY (n=40) hastalarının HKHN sonrası yıllara göre dağılım ve sağkalım oranları	38
<b>Şekil 6.</b> AKİY hastalarının izlem süresi boyunca immün fenotiplerine göre sağkalımları	39
<b>Şekil 7:</b> AKİY hastalarının izlem süresi boyunca donör tipi ve immün fenotiplerine göre sağkalımları	39
<b>Şekil 8:</b> Tam uygun donörden HKHN yapılan WAS, MHC Klass II eksikliği ve Omenn sendromu hastaların izlem süresince sağkalım oranları	40

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin değişik komponentlerinin gelişimi ve/veya fonksiyonlarında genetik bozukluklar sonucunda ortaya çıkan, klinik ve immünolojik olarak heterojen özellikler ve seyir gösteren bir grup hastalıktır. Günümüzde 200'den fazla hastalık tanımlanmıştır. Her yıl da yaklaşık 10 yeni gen defekti eklenmektedir. Selektif IgA eksikliği hariç tutulduğunda, PİY prevalansı her canlı doğumda 1/10 000 olarak bildirilmektedir. Ancak, PİY'lerin insidansı, fenotipik ve genetik özellikleri toplumlara göre değişmektedir. Batılı ülkelerde X'e bağlı resesif geçişli PİY'ler yaygın olmasına karşın, ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda otozomal resesif geçişli formlar sık görülmektedir (1). PİY'e yönelik olarak toplumlarda artan farkındalık düzeyi ve her yıl saptanan yeni gen defektleri ve mutasyonlar sayesinde PİY repertuarı hızla büyümekte ve tüm dünyada, bilinenin aksine, *nadir* değil *yaygın* olduklarına dair veriler artmaktadır. Nitekim PCR tekniğine dayanan ve "Guthrie" kartlarındaki bir damla kandan gerçekleştirilen TREC (T cell Receptor Excision Circle) yöntemi ABD'de 2008 yılından beri ve giderek daha çok eyalette Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY) için yenidoğan tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlandıktan sonra hastalık sıklığının yaklaşık 1/ 100 000 den 1/ 50 000'e yükseldiği görülmekte (2) ve hatta 1/35 000'e kadar yükseldiği bilgisi sunulmaktadır (Yayınlanmamış veri, Fred Modell; JMF Summit, Berlin 2013).

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS)'nin 2011'de güncellediği sınıflamaya göre PİY'ler; kombine immün yetmezlikler (KİY), antikor eksiklikleri, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, immün disregülasyon bozuklukları, fagositer



sistem defektleri, doğal immunité defektleri, otoinflamatuvar hastalıklar ve kompleman eksiklikleri olmak üzere 8 ana gruba ayrılmaktadır (3). Antikor eksiklikleri ve kompleman defektleri hariç, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) günümüzde, PİY’de kanıtlanmış tek küratif tedavidir.

Ülkemizdeki PİY’lerin gelişmiş ülkelerden bir takım farkları vardır. Eş akrabalığı düzeyinin bölgelere göre % 20-40 arasında değişmekte olduğu ülkemizde AKİY 1/10 000 gibi çok yüksek bir sıklık göstermektedir (4). Yine ülkemizde hekimler arasında PİY’lere yönelik farkındalık düzeyi giderek gelişmekle birlikte halen ciddi anlamda yetersizlik gösterdiğinden, AKİY’li bebeklerin çoğu tanı alamadan kaybedilmekte ya da geç tanı konulmakta ve HKHN öncesi ciddi viral enfeksiyonlar, solunum sistemi problemleri ve organ hasarları gelişebilmektedir. Bunun yanısıra, AKİY hastalarında B+ fenotip hastalarda HKHN başarısı daha yüksek iken, batı ülkelerinden farklı olarak ülkemizde B- fenotipin baskın olması prognozu olumsuz etkileyebilmektedir (5, 6).

Bu çalışmada, 1997-2013 yılları arasında kliniğimizde 68 hastaya PİY nedeniyle yapılan 91 HKHN’in retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmaktadır. Çalışmamızda PİY hastalık tipine göre nakil başarı oranlarını tespit etmek, hastaların klinik durumları ve donör tipinin nakil başarısı üzerine etkilerini saptamak, nakil sırasında gelişen komplikasyonların ilişkili olduğu durumları belirlemek, uzun süreli izlemlerini değerlendirmek ve PİY hastalarında nakil başarısına yönelik yeni öneriler sunmak amaçlanmaktadır. 16 yıllık bir deneyimden elde edilecek sonuçların bu hastaların tedavilerinde önemli katkılar sağlayacağına inanıyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

#### 2.1.1 Tanım ve Sıklık

PİY, immün sistemin gelişimi ve/veya fonksiyonunda oluşan defektler sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Son 15 yılda moleküler immünolojideki gelişmeler PİY'lerin tanısında olağan üstü ilerlemeler sağlamıştır. Yılda ortalama 10 yeni defekt olmak üzere günümüzde 200'den fazla PİY hastalık tipi tanımlanmıştır. IUIS PİY Uzmanlık Komitesi tarafından 2011'de güncellenen sınıflamaya göre PİY'ler; kombine immün yetmezlikler (KİY), antikor eksiklikleri, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, immün disregülasyon bozuklukları, fagositer sistem defektleri, doğal immunité defektleri, otoinflamatuvar hastalıklar ve kompleman eksiklikleri olmak üzere 8 ana gruba ayrılmaktadır (3, 7).

PİY'lerin çoğunu mendelian geçiş gösteren monogenik hastalıklardır. Genetik defektlerdeki çeşitlilik ve penetrans farklılığı, fenotipik olarak oldukça birbirinden farklı immün yetmezlik tablolarına neden olmaktadır. Bölgelere göre sıklığı değişmekle birlikte tüm dünyada en sık görülen PİY, selektif IgA eksikliği olup görülme sıklığı 1/300-700'dir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise selektif IgA eksikliği prevalansı 1/188 olarak bildirilmiştir (8). IgA eksikliği hariç tutulduğunda, diğer PİY'lerin prevalansı yaklaşık her canlı doğumda 1/10 000 dir. Ancak akraba evliliği oranı yüksek olan ve genetik olarak dışarıya kapalı toplumlarda PİY görülme sıklığı artar (1). Ülkemizde PİY insidansı konusunda sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır ve tam olarak

insidansı bilinmemektedir. Ancak, akraba evlilikleri oranı ülkemizde fazla olduğundan PİY insidansının belirtilen rakamlardan daha yüksek olduğu öngörülmektedir. Kılıç ve arkadaşlarının (9) Türkiye’de 2 merkezin PİY hasta verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, PİY sıklığı 30,5/100 000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, PİY’lerin en büyük grubunu antikor eksiklikleri (%73,5) oluşturmuştur, diğerleri de sıklık sırasına göre; otoinflamatuvar hastalıklar (%13,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (%5,5), fagositer sistem bozuklukları (%3,5), KİY (%2), doğal immün sistem defektleri (%1) ve immün disregülasyon bozuklukları (%0,7) şeklinde yer almıştır. Yorulmaz ve arkadaşlarının (4) Konya’da 1054 PİY tanılı hastaları değerlendirdiği çalışmasında ise ağır kombine yetmezlik (AKİY) görülme sıklığının 1/10 000 olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, hastaların ağırlıklı grubunun (%92,8) antikor eksiklikleri, az bir kısmının ise (%2,4) AKİY olduğu belirtilmiştir. Hacettepe Üniversitesi’nden Sanal ve arkadaşları (10), 10 yıllık PİY hastalarının (n=1116) %42’sinin antikor eksiklikleri, %14’nün T hücre defektleri, %15’nin diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikleri, %10’nun fagositer sistem bozuklukları, %7’sinin otoimmün-immün disregülasyon sendromları, %3’nün otoinflamatuvar sendromları, %2’sinin kompleman sistem defektleri, %2’sinin doğal immün sistem defektleri, %5’inin sınıflandırılmayan immün yetmezlikler olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmalarda sadece tanı konulabilen PİY hastalarının değerlendirildiği göz önüne alındığında, elde edilen bu oranlar kuşkusuz buz dağının görünen kısmıdır.

KİY, T lenfosit gelişimi ve/veya fonksiyon bozukluğu ile karakterize geniş bir PİY alt grubudur. T lenfosit bozukluğu dışında, B lenfosit defektlerinden veya Th hücre aktivite yetersizliğinden de kaynaklanabilir. KİY’lerin en ağır formu olan AKİY periferik kanda T hücre yokluğu ile karakterize olmasına karşın diğer KİY tiplerinde

periferik T lenfositleri (sayı ve/veya fonksiyon olarak) rezidüel düzeyde bulunur. AKİY prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık 1/50 000-100 000 canlı doğum olduğu belirtilmektedir (1).

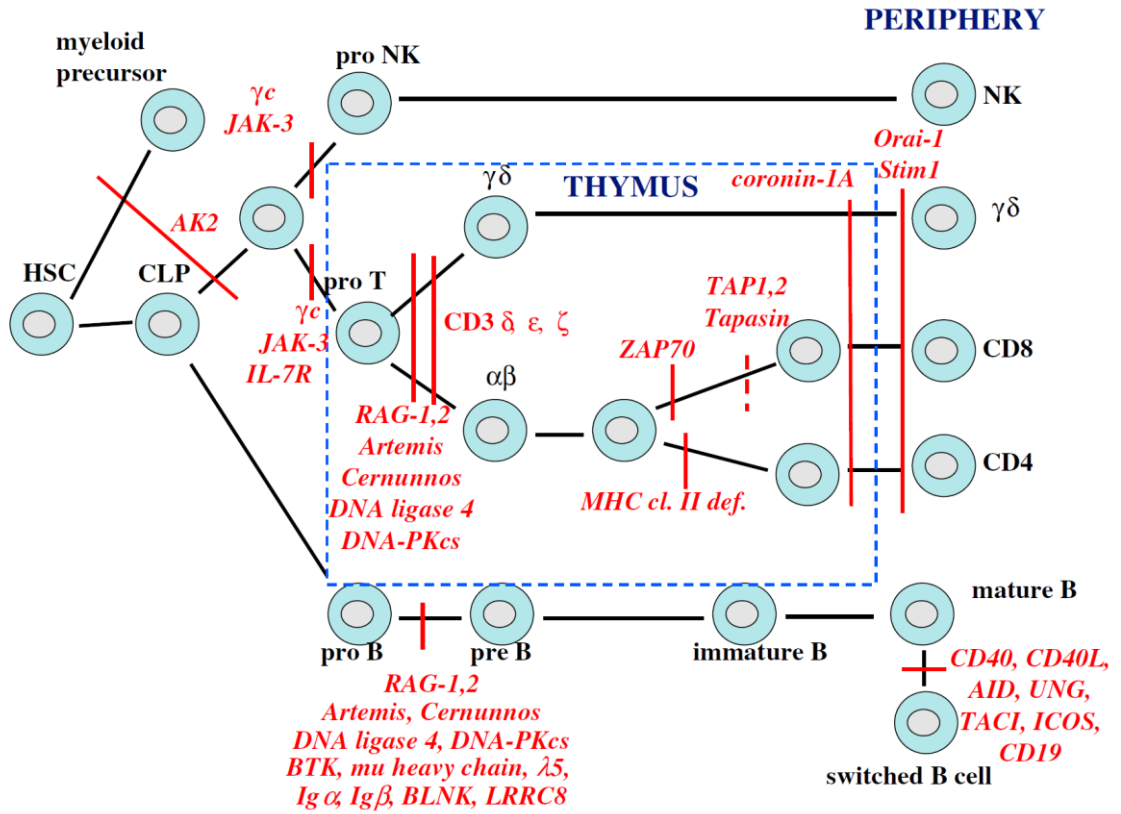
### 2.1.2 AKİY Tanımı ve Patogenez

AKİY, T hücre veya T ve B hücre eksikliği, bazen de doğal öldürücü hücre (NK) eksikliğinin de eşlik ettiği bir “pediatrik acil” hastalıktır. Doğal seyri 1 yaş civarında ölüm olan prognozu çok ciddi bir hastalık olduğundan bu şekilde tanımlanmaktadır. Tipik AKİY klasik olarak CD3+ hücre sayısının  $<500/\mu\text{L}$  olması ve fitohemaglutinine (PHA) lenfoproliferatif yanıtta belirgin düşüklük olması ( $<10\%$ ) olarak tanımlanır. Atipik AKİY ya da KİY ise; klinik olarak AKİY’i akla getiren ancak, laboratuvar bulgularında otolog T hücre varlığı ile karakterize, T+ AKİY veya “Leaky” AKİY olarak da tanımlanır. KİY’de CD3+ hücre sayısı  $\geq 500/\mu\text{L}$  olup PHA’ya lenfoproliferatif yanıt ( $10\%-50\%$ ) düşüktür (11).

AKİY’ler 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- olarak ikişer gruba ayrılır (**Şekil 1**) (12). KİY, farklı bir takım mekanizmalarla T hücre gelişiminin çeşitli basamaklarda etkilenmesi sonucu oluşur (**Şekil 2**).



Şekil 1: AKIY’de immünolojik sınıflandırma



Şekil 2: T ve B hücre gelişimi bozukluğu ile seyreden primer immün yetmezlikler (1)

AKİY oluşumundan sorumlu başlıca 6 mekanizma aşağıda sunulmaktadır:

- 1.  $\gamma$ c sitokin bağımlı sinyal:**  $\gamma$ c, Jak3, IL7R $\alpha$
- 2. Apoptozis, DNA replikasyonu (pürin met):** ADA eksikliği
- 3. Hücre yaşamı:** Adenilat siklaz-Retiküler Disgenezi
- 4. V(D)J rekombinasyon:** RAG 1/2, Artemis, DNAPKcs
- 5. Pre TCR / TCR sinyal iletimi:** CD45, CD3  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$
- 6. Periferde T hücre yokluğu:** Coronin 1A

Sitokin bağımlı sinyal iletim defektleri AKİY'lerin en büyük kısmını, yaklaşık %40'nı oluşturur. Bu grubun büyük çoğunluğu IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21'nin ortak paylaştığı yaygın  $\gamma$  zinciri ( $\gamma$ c) kodlayan interlökin (IL) 2 reseptör gen (IL2RG) defektleri sonucu oluşur, X'e bağılı genetik geçiş gösterir. İnterlökinlerin lenfosit gelişiminde farklı rolleri vardır. Özellikle IL-7 erken timosit progenitörlerin gelişmesini uyarırken, IL-15 NK hücrelerinin gelişiminde rol oynamaktadır. Buna göre X'e bağılı genetik geçiş gösteren AKİY'lerde B lenfositler normal olmasına karşın, T ve NK hücreleri yoktur. Ek olarak Jak 3 eksikliği ve IL-7 reseptör  $\alpha$  (IL7R $\alpha$ ) eksikliğine bağılı da reseptör/sinyal bozuklukları ortaya çıkar.  $\gamma$ c fiziksel ve fonksiyonel olarak,  $\gamma$ c ilişkili hücre içi sinyali başlatan intraselüler tirozin kinaz Jak 3 ile iletişim halindedir. Bu nedenle bir otozomal resesif AKİY formu olan Jak 3 eksikliğinde, immünolojik fenotip X'e bağılı AKİY tiplerinden ayırt edilemez. IL7R $\alpha$  eksikliğinde, T lenfosit gelişimi olmaz, ancak B ve NK hücrelerinin gelişimi normal olur (1, 13).

Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği tüm AKİY'lerin yaklaşık %10-15'ini oluşturan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. ADA, pürin koruyucu reaksiyonlarda adenozin/deoksiadenozini inozin/deoksiinozine dönüştüren rol alan bir enzimdir. ADA eksikliğinde, adenozin ve deoksiadenozinin biriken toksik metabolitleri kemik iliği ve

timusta lenfosit prekürsörlerini apoptozise uğrattır. Prekürsör lenfositlerin yaşam döngüsü bozulduğundan ciddi lenfopeni görülür. ADA eksikliğinde klinik bulgular immün sistemle sınırlı değildir. Santral sinir sistemi (sağırılık, davranış problemleri) ve epitel (kostokondral anomaliler ve karaciğer toksisitesi) etkilenimi de görülebilir (1, 14, 15).

Retiküler disgenezi (RD), adenilat kinaz 2 eksikliğine bağlı oluşan otozomal resesif kalıtılan, oldukça nadir görülen bir AKİY alt tipidir. RD'de prekürsör lenfosit yaşam bozukluğuna bağlı ciddi lenfopeni ve granülosit koloni stimüle edici faktöre (G-CSF) yetersiz yanıtla bağlı erken başlangıçlı nötropeni vardır. Bu hastalarda ciddi lenfopeni ve nötropeni sonucu diğer AKİY tiplerinden daha erken olarak, yaşamın ilk ayında semptomlar ortaya başlar. İmmün sistem dışında bu hastalarda sensorinöral işitme kaybı da eşlik edebilir (1, 16).

T-cell reseptör (TCR)'lerin ekspresyonu timosit gelişimi sürecinde kritik rol oynamaktadır. T ve B lenfositlerin gelişiminde TCR ve B hücre reseptör (BCR)'lerin ekspresyonu benzer moleküler mekanizmalar ile düzenlenmektedir. Özellikle, lenfosit spesifik rekombinasyonu aktive eden gen 1 (RAG1) ve RAG2 proteinleri, immünglobulin ağır ve hafif zincir lokusları ve TCR'da V(D)J rekombinasyonunu başlatarak DNA'nın temizlenmesini indüklemektedir. Pre-TCR ve pre-BCR ekspresyonundaki defektler T-B- AKİY'lerin önemli kısmını oluşturur. Bunlar RAG1 ve RAG2 genlerindeki mutasyonlar veya özellikle Artemis, DNA protein kinaz katalitik subunit, Cernunnos/XLF ve DNA ligaz 4 defektlerinde DNA tamir ve NHEJ'ye katılan proteinleri kodlayan genlerdeki defektler sonucu gelişebilir. Nitekim T-B- AKİY'lerin yaklaşık %70'nı RAG1 ve RAG2 defektleri oluşturmaktadır. Bu hastaların hepsinde NK gelişimi normal olduğundan, hastaların immün fenotipi T-B-NK<sup>+</sup>'dir (1, 15).

Pre-TCR ve TCR sinyal iletim defektiyle karakterize AKİY formunda, izole T lenfosit eksikliği vardır. Bu AKİY alt tipi, pre-TCR veya TCR sinyal iletim evrelerinin pozitif seçiminde anahtar rol oynayan CD3 subunit (CD3 $\delta$ , $\epsilon$  ve  $\zeta$ ) veya CD45 tirozin fosfataz gibi protein defektlerine bağlı ortaya çıkar (15).

Coronin 1A eksikliği, periferik T hücre yokluğu ile karakterize T-B+NK+ AKİY tablosuna neden olan nadir bir genetik defektir. Coronin 1A ağırlıklı olarak hematopoetik hücrelerde eksprese olan, aktin iskeleti regülasyonunda rol oynayan bir proteindir. Eksikliğinde matür T lenfositlerin timustan perifere salınımı bozulur, periferik T lenfopeni ortaya çıkar (17).

PİY heterojen bir hastalık grubu olup klinik prezentasyonlar birbirinden farklıdır. Hastalar klinik olarak tamamen asemptomatik olabileceği gibi ağır enfeksiyon ve multiple organ yetmezliği ile tablosu ile de başvurabilirler. Genel olarak hastaların çoğunda tekrarlayan veya ağır enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Ancak bazı hastalarda otoimmünite, inflamasyon, allerji ve malignensi de görülebilir (7). Ana immün yetmezliklerde görülen başlıca enfeksiyon etkenleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir (1).

KİY'li hastalar yaşamın erken döneminde bakteriyel, viral ve fungal etkenlerin neden olduğu persistan ishal, pnömoni, gelişme geriliği ve oral monilyazis gibi klinik bulgular ile prezente olurlar. KİY hastalarında *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi siktir, aynı zaman da sitomegalovirus (CMV), adenovirus, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza tip 3 kaynaklı interstisyel akciğer hastalığı da oluşabilir. Cilt kızarıklığı Ommen sendromunun aktive otolog T lenfosit infiltrasyonunun bir bulgusu veya maternal T hücre engraftmanı sonucu gelişen graft versus host hastalığına (GvHH) bağlı gelişebilir (1).



**Tablo 1:** Primer immün yetmezliklerde başlıca enfeksiyon etkenleri (1)

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

AKİY, kombine immün yetmezliklerin en ağır tablosunu oluşturan pediatrik bir acildir, tedavi edilmediğinde ilk bir yaşta %100 mortaldır. İmmünolojik olarak fenotipi ne olursa olsun, benzer klinik özellikler gösterirler. Bu hastalarda erken başlayan ağır solunum yolu enfeksiyonları, kronik ishal ve gelişme geriliği sık görülmektedir.

### 2.1.3. AKİY Tanı ve Tedavisi

PİY'lerin erken tanınması ve uygun tedavisinin yapılması, bu hastalıklara yaklaşımda en temel prensipler olmalıdır. Bu hastaların zamanında ve uygun tedavisi için yüksek şüphe düzeyi, deneyimli hekimler ve spesifik laboratuvar testlerine gereksinim vardır. Ülkemizde PİY nispeten sık görülmesine rağmen, bu konuda hekimler arasında yeterli bilgi ve dikkat düzeyine maalesef henüz ulaşamamıştır. Yüksek ve arkadaşlarının (18) Türk hekimlerinin PİY hakkındaki bilgi düzeyi ve farkındalığını değerlendirdiği çalışmasında, immün yetmezlikli hastalara tanısal yaklaşımda hekimlerin ciddi bilgi eksikliği ve eğitime gereksinim olduğunu ortaya koymuşlardır. Nitekim “erken ve doğru” tanı ve “yeterli tedavi” başlıca hedefimizdir. Tanıda gecikme olduğunda, kronik organ hasarları ve viral yük oluşur; tedavisi yapılmadığında, bu çocukların 1 yaşına kadar yaşaması olası değildir.

Tanısal yaklaşımda, hastanın semptomları, klinik bulguları, kardeş ölüm öyküsü ve ebeveyn akrabalığı önemli yol gösterici parametrelerdir. Laboratuvar değerlendirmeye, öncelikle tam kan sayımı ile başlanmalıdır. Lenfopeni varlığı önemli bir uyarıcıdır. Mutlak lenfosit sayısı bir yaşın altında  $3000/\text{mm}^3$ 'ten ve bir yaşın üzerinde  $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise lenfopeni olarak kabul edilmelidir. Diğer önemli tanısal testler, akım sitometrisi ile periferik kan lenfosit alt gruplarının tespiti ve in vitro lenfosit fonksiyon testleridir (1, 19).

PİY'lerin tedavisinin temelini immün globulin (Ig) replasmanı, profilaktik antibiyotik kullanımı, herhangi bir enfeksiyon epizodunda agresif tedavi ve HKHN oluşturur. Erken tanı konulan hastalarda Ig replasmanı, akılcı profilaktik antibiyotik kullanımı ve uygun şartlarda izlem (izolasyon ve düzenli takip) hastaların birçoğunda yaşam kalitesi ve uzun süreli sonuçları pozitif yönde etkiler, kalıcı organ hasarlarını

azaltır. AKİY’li hastalar ise pediatrik acil grubu oluşturduklarından ivedilikle HKHN için donör taraması ve hastanın izole edilerek enfeksiyonlardan korunması gerekir. Çünkü HKHN tek küratif tedavidir ve HKHN yapılmayan hastalar en geç bir yaşında kaybedilirler.

## 2.2. Primer İmmün Yetmezliklerde Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HKHN 40 yılı aşkın bir süredir birçok hastalıkta yaşam kurtarıcı bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde HKHN yapılan hastaların çoğunu edinsel hastalıklar olan lösemi, lenfoma ve aplastik anemi oluştursa da, ilk HKHN 1968'de AKİY ve WAS'lı iki çocuğa başarılı bir şekilde uygulanmıştır ve HKHN sonrası ilk uzun süreli yaşam AKİY'li hastalarda sağlanmıştır (20, 21). Allojenik HKHN'nin bu iki hastanın immün sisteminde tam bir rekonstitüsyon sağlaması, PİY hastaları için büyük bir umut kaynağı olmuştur. Günümüzde HKHN, PİY'lerin önemli bir kısmının tek küratif tedavisidir. Tam uygun kardeş donör varlığında, HKHN ile AKİY hastalarında %90'a kadar yaşam şansı elde edilebilmektedir. Aynı şekilde AKİY-DİŞİ immün yetmezliklerde de HKHN ile %79'a kadar 3 yıllık yaşam sağlamaktadır (5, 7). Günümüzde AKİY ve AKİY-DİŞİ olmak üzere tüm HKHN endikasyonu olan PİY'ler aşağıda sunulmaktadır (22):

### 1. Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY)

Neden olan mutasyonlar

- Artemis
- CD3 $\delta$ , $\epsilon$ , $\zeta$
- CD45
- IL2R $\gamma$
- IL7R $\alpha$
- Jak-3
- RAG1/RAG2
- Adenilat kinaz-2 gen (AK2)
- Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği

- Bilinmeyen genotip

## **2. Ağrılıklı T hücre defektleri (KİY)**

Neden olan mutasyonlar

- IL2R $\alpha$
- Orai-1
- Zap-70
- CD3 $\gamma$
- CD40L eksikliği
- Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) class II eksikliği
- Bilinmeyen genotip

Omenn Sendromuna neden olan mutasyonlar

- RAG1/2
- RMRP
- DNA Ligaz IV eksikliği
- ADA
- IL7R $\alpha$
- Bilinmeyen genotip

## **3. Ağrılıklı T hücre defekti + Metabolik/multiorgan sendromlar**

- Kıkırdak saç hipoplazisi
- Cernunnos eksikliği
- DNA ligaz 4 eksikliği
- Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği
- Wiskott-Aldrich sendromu (WAS)
- Diskeratozis konjenita

- NF-Kappa-B Essential Modulator (NEMO) defekti
- Schimke sendromu
- STIM1 eksikliği

#### **4. Otoimmün ve Otoinflamatuvur sendromlar**

- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)
- Immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X-bağı kalıtım (IPEX)
- IL10R defekti
- Mevalonat eksikliği

#### **5. Doğal immün defektler**

- Kronik granülomatoz hastalık
- IFN- $\gamma$ R defekti
- Lökosit adezyon defekti (LAD)
- Ağır konjenital nötropeni

#### **6. Hemofagositik bozukluklar**

- Chediak-Higashi sendromu
- Griscelli sendromu
- Hemofagositik lenfohistiyositoz, ailesel (HLH)
- X'e bağı lenfoproliferatif (XLP) sendrom

#### **7. Diğer durumlar**

- CD 40 eksikliği
- DiGeorge sendromu
- Hiper IgE sendromu

### 2.2.1. Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Hematopoetik Kök Hücre Nakli

AKİY T ve B lenfosit fonksiyon bozukluğu ile karakterize, kombine immün yetmezliklerin en ağır tablosunu oluşturan pediatrik bir acildir. Bu hastalara HKHN yapılmadığında ilk bir yıl içerisinde ölümlerle sonuçlanır. AKİY, yaklaşık prevalansı 50.000 canlı doğumda 1 olarak yurtdışında belirtilse de, ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. İmmünolojik fenotipe göre AKİY'ler T lenfositlerin olmadığı, B lenfositlerin olduğu (T-B+ AKİY) tip ve T ve B lenfositlerin olmadığı (T-B- AKİY) olmak üzere iki tipe ayrılır (1). Genetik olarak heterojen bir grup olan AKİY'in en az 18 farklı monogenetik defekt nedeni belirlenmiştir. Genetik nedene dayalı olarak AKİY'ler; sitokin sinyal defektleri ( $\gamma$ c, JAK3 ve IL7R $\alpha$  defektleri), T hücre reseptör ve sinyal defektleri (CD3 subunit, ZAP70, CD45 ve coronin1A eksikliği), V(D)J rekombinasyon defektleri (RAG1/2, radyosensitif AKİY) ve metabolik defektler (ADA eksikliği, RD) olarak da sınıflandırılabilir (5). AKİY'lerin çoğu X'e bağlı (%92), az bir kısmı ise otozomal resesif (%8) geçiş göstermektedir. X'e bağlı genetik geçiş gösteren AKİY'lerin %46'sını  $\gamma$ c defektleri, %16,1'ini ADA eksikliği, %10,3'ünü IL7R $\alpha$  zincir defektleri oluşturmaktadır. Ancak AKİY'lerin moleküler olarak farklı tiplerinin görülme sıklığı coğrafik olarak değişebilmektedir (23). Son yıllarda bu hastalıkların moleküler patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile bu hastalarda HKHN yaklaşımı genetik defekte özel olarak uyarlanmaya başlandı (5).

Yaygın  $\gamma$ c zincir ve JAK3 eksiklikleri T ve NK hücrelerinin gelişimini bloke ederek T-B+ $\gamma$ c- immünolojik fenotipe neden olurlar. Bu immünolojik fenotipli hastalarda HKHN öncesi hazırlık rejimi verilmese bile T ve B hücre rekonstitüsyon şansı yüksektir. T-B- AKİY'li hastalarda ise, allojenik prekürsör hücrelerle rekabet eden

çok sayıda *double* negatif timik hücre vardır. Aynı zamanda normal NK hücre komponenti varlığı, greft yetmezliği riskini arttırmaktadır. Bu nedenle, bu hastalara HLA uyumu olsa bile kök hücre nakli aşamasında, ancak hazırlama rejimi sayesinde tam bir immün rekonstitüsyon sağlanabilmektedir (15).

AKİY’li hastaların yenidoğan döneminde tespit edilmesi, herhangi bir enfeksiyon gelişmeden HKHN yapılma şansı vermektedir (2, 5). Nitekim Brown ve arkadaşları (24) ailedeki AKİY tanılı indeks vakaların (*proband*) sonuçları ile AKİY şüphesiyle yenidoğan döneminde tarama yapıp erken tanı konulup HKHN yapılan kardeşlerinin sonuçlarını karşılaştırmış. Erken tanı ve tedavi edilen çocukların transplantasyon öncesi mortalitesi ve HKHN sonrası yaşa oranı belirgin olarak düşük saptanmıştır.

AKİY hastalarında tam uygun kardeş donör varlığında, allojenik HKHN %90 oranında iyi sonuçlar vermektedir (6). Bu hazırlama rejimi veya GvHH (Graft versus host hastalığı) profilaksi verilmeksizin çok iyi bir tedavi şansı sunan bir durumdur. Periferik hemostatik proliferasyon ve greftteki donöre ait matür ve bellek hücrelerinin antijen ilişkili yayılımına (*antigen-driven expansion*) bağlı olarak immün rekonstitüsyon oldukça hızlı oluşur. Böylece, T hücreleri HKHN sonrası erkenden 10-15 gün içerisinde ortaya çıkar ve 1-2 ay içerisinde normal düzeye ulaşır. Ancak haploidentik nakilde immün rekonstitüsyon daha geç (ortalama 6 hafta) oluşmaktadır (15).

AKİY hastalarında akraba dışı tam uygun donör kaynağı genellikle tam uygun kardeşten nakillere benzer sonuçlar verir. Ancak Avrupa ve Amerika sonuçları birbirinden farklıdır. Avrupa’dan yapılan çalışmada, akraba dışı tam uygun donörden yapılan HKHN’lerde 3 yıllık yaşam oranı %69 olarak bulunmuş. Haploidentik nakillerde benzer olarak başarı oranı %66 olarak bildirilmiştir (6). Amerika’dan yapılan



çalışmada ise yaşam oranı %80,5 saptanmıştır (25). Bu AKİY formlarının dağılımı farklılığı ve akraba dışı nakil gruplarındaki hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir. Akraba dışı nakillerde önemli bir problem tanı ile HKHN arasındaki sürenin uzun olmasıdır, hatta 4 ayı bulabilmektedir. Bu süre içerisinde hasta ciddi enfeksiyon ve komplikasyon geçirebileceği için tehlikeli olabilir. Bu durumda farklı alternatifler düşünülebilir (15).

Tam uygun donör yokluğunda, kord kanı ve ebeveynden haploidentik donörden HKHN iyi bir alternatif olabilir. Her ikisi de benzer yaşam oranları sağlamaktadır. Ancak kord kanı yüksek kök hücre ve B hücre rekonstitüsyon sağlamasına karşın akut ve kronik GvHH riski daha yüksektir (5).

Genel olarak son yıllarda, önceki yıllara kıyasla PİY hastalarında haploidentik HKHN sonrası yaşam oranları düzelmektedir. Bu durum erken tanı ve dünyanın bir çok yerinde spesifik tanı merkezlerinin varlığı ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, transplant yaşı ( $\geq 6$  ay), AKİY fenotipi (B- ve B+), alıcı/donör HLA uyumluluğu, nakil öncesi akciğer enfeksiyonu, uygun çevresel şartlar, antibiyotik profilaksisi ve T lenfosit depleasyonu gibi faktörler AKİY hastalarında nakil başarısı ile direkt ilişkili bulunmuştur (26).

Bir çok PİY'li çocuk transplantasyon için kliniklere başvurduğunda enfeksiyon veya organ toksisitesi ile başvurur. Bu çocuklarda, transplantasyon sonrası yeterli immün rekonstitüsyonu bozmayacak veya miks kimerizm sonucu primer hastalığın tekrarlamasına neden olmayacak en az yoğunlukta hazırlama rejiminin verilmesi temel amaç olmalıdır. Tam miyeloablative hazırlık rejimi ile karşılaştırılınca, düşük yoğunluklu hazırlık rejimi uzun dönemli potansiyel toksisiteyi azalttığı gibi HKHN sonrası erken dönemde de sonuçları daha başarılıdır (5). Son yıllarda 2 düşük yoğunluklu hazırlık

rejimi ile güzel sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda, çocuklar bir yaşından küçük bile olsalar, treosulfan ve fludarabin (FLU) veya siklofosamid (Cylo) ve alemtuzumab kombinasyonları ile transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalitenin azaldığı, %80'den fazla oranda hastalık-free yaşam oranı sağladığı gösterilmiştir (27).

### **2.2.2. AKİY-DIŞI Hastalıklarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

Bu grupta birbirinden farklı birçok hastalık vardır. Her bir hastalığın klinik bulguları, tanı ve tedavi süreçleri farklıdır. Bu bölümde sadece çalışmamızda HKHN yapılan AKİY-DIŞI hastalıklar ele alınacaktır. WAS trombositopeni, ağır egzema, otoimmünite ve malignensiye yatkınlık oluşturan kombine immün yetmezlik sendromudur. Moratti ve arkadaşlarının (28) çok merkezli, 1980-2009 yılları arasında HKHN yapılan 164 WAS hastanın sonuçlarını yayınladığı çalışmasında; tam uygun akraba dışı ve kardeş donörlerin başarı oranları benzer bulunmuştur. Genel olarak en iyi sağkalım oranını %84, ancak 2000 yılından sonra transplantasyon yapılanlarda ise %89 saptanmıştır. Hastaların büyük bir kısmına (%88) miyeloablative hazırlık rejimi verilmiş, sadece %7'sinde greft yetmezliği gelişmiştir. Son yıllarda WAS hastalarında, düşük yoğunluklu hazırlık rejimi ile %100 donör kimerizm elde edilmiştir (27). Yakın zamanda Shin ve arkadaşlarının (29) HKHN yapılan 47 WAS'lı hasta sonuçlarını yayınladığı çalışmada; 1990-2000 yılları arasında sağkalım oranı %62,5 bulunurken 2001-2009 yılları arasında ise belirgin farklı olarak %90,8 oranında bulunmuştur. Bu çalışmalar, diğer PİY'ler de olduğu gibi WAS'lı hastalarda da HKHN sonrası sağkalım oranlarının son yıllarda belirgin olarak arttığını göstermektedir.

MHC Klass II eksikliği, MHC klass II ekspresyonunu düzenleyen genlerdeki defekt sonucu oluşan, ağır CD4+ T hücre lenfopenisi ve bunun sonucu olarak ortaya

çıkan B hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Bu hastalıkta greft rejeksiyonu ilişkili mortalite, infeksiyon ve GvHH riski yüksek olduğundan ve sağkalım oranı %50'den düşük olduğundan transplantasyonun zor olduğu bilinegelmektedir. Ancak, son yıllarda aile içi tam uygun donör ve haploidentik donörün yanısıra akraba dışı donörlerden de başarılı şekilde nakiller yapılmıştır (sırasıyla %76 ve % 69) (5, 30).

DOCK-8 eksikliği, dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) genindeki mutasyonlar sonucu HİES'na neden olan otozomal resesif bir hastalık olarak 2009'da tanımlanmıştır (31). DOCK8 proteini aktin iskeletinin bir regülatör proteindir, eksikliğinde progresif lenfopeni, T hücre proliferasyon bozukluğu, defektif Th17 differansiyonu ile karakterize KİY ortaya çıkar. Yakın zamanda bu hastalıkta başarılı HKHN olguları yayınlanmaya başlanmış olup HKHN ile ilgili rasyonel yaklaşım ve deneyimler hızlı artmaktadır (5, 32, 33).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Pediatrik Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde Ekim 1997 - Ekim 2013 tarihleri arasında PİY tanısıyla HKHN yapılan 68 hasta çalışmaya alındı. Bazı hastalara birden fazla sayıda olmak üzere, 68 hastaya toplam 91 HKHN yapılmıştı. Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Altmış sekiz hastanın 40'ı ağır kombine immün yetmezlik (AKİY); 21'i kombine immün yetmezlik (KIY); 5'i Wiskott Aldrich Sendromu (WAS); 1'i Lökosit Adezyon Defekti-Tip I (LAD-1) ve diğer 1'i de Chediak Higashi Sendromu (CHS) tanısı almıştı. Olgular, immün yetmezliklerine, bir diğer deyiş ile primer hastalıklarına ilişkin özellikler homojen olmamakla birlikte; HKHN uygulamaları ve hazırlık aşamalarındaki benzerlikler dikkate alınarak, *AKİY* ve *AKİY-DIŞI* olarak 2 grup halinde ele alınarak incelendi. AKİY grubunu oluşturan (n=40) hastalar immün fenotipik özelliklerine göre sınıflandırıldığında: 17'si T-B-NK+, 14'ü T-B+NK+, 6'sı T-B+NK-, 3'ü ADA eksikliği idi. ADA eksikliği genetik olarak tanımlanan bu üç hastanın ikisinde immünfenotip T-B-NK- idi. Diğer bir hastada ise tanıda T-B-NK+ fenotip belirlenmişti.

AKİY-DIŞI grupta toplam 28 hasta yer aldı. Bunlardan 21'ini çeşitli kombine immün yetmezlikler, beş'ini WAS, bir'ini CHS ve bir'ini de LAD Tip 1 tanılı hastalar oluşturdu. AKİY-DIŞI grupta yer alan 21 kombine immün yetmezlikli hastanın: 6'sı MHC KlasII eksikliği, 5'i Omenn Sendromu, 3'ü DOCK-8 eksikliği, 3'ü PNP eksikliği,

1'i Cernunnos eksikliği, 1'i CD40L eksikliği, 1'i DNA Ligaz-IV defekti tanısı almışlardı. Diğer 1'i ise moleküler tanısı bilinmeyen bir KİY idi.

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

Yukarıda da belirtildiği üzere PİY nedeniyle kliniğimizde HKHN yapılan toplam 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Yine PİY tanısını kliniğimizde alan ve takip edilen, ancak yapılan donör taramasında aile içi donör bulunamadığından akraba dışı donörden başka bir merkezde nakil yapılan hastalar (n=4) bu çalışmaya alınmadı.

### **3.2. HKHN Hazırlık Süreci ve Uygulaması**

**Donör belirlenmesi:** Öncelikle sağlıklı kardeş(ler) ve ebeysinden; gerek görüldüğünde de hazırlanan aile ağacında genetik yakınlık olduğu belirlenen diğer aile bireylerinden EDTA içeren tüplere alınan 4-8 ml venöz kan örneklerinde, HLA KlasI (A,B,C) ve HLA KlasII (DR) allel ve antijenleri, yüksek rezolüsyonlu moleküler teknikler kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Doku Tipi Laboratuvarında belirlendi. Tüm hastalar için donör ile hasta arasında en az 8/8 antijen uygunluğu tespit edildiğinde “tam uygun donör” varlığı kabul edildi.

**HKH toplanması:** *Tam uyumlu HKHN'lerinde:* Kronik hastalığı ve aktif enfeksiyonu bulunmayan ve yaşı < 50 yıl olan donörlerin gerekli hazırlıkları yapıldıktan sonra, nakil günü sabahı ameliyathane koşullarında genel anestezi altında her iki spina ilika posteriorlardan çoklu girişim yapılarak ve her bir hasta için toplanan ürün volümü 10-20 ml/kg/ ve çekirdekli hücre sayısı >2x10<sup>8</sup> /kg olacak şekilde kemik iliği toplandı.

Az sayıdaki nakilde dönör kaynaklı nedenlerle (n=2) kemik iliği yerine periferik kan kök hücre kaynağı olarak kullanıldı. Bu durumda donöre 5 gün 10-12 µg/kg/gün (2 dozda) granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) s.c olarak uygulanarak CD34+ kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Kök hücreler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aferez Ünitesinde toplandı (Fresenius-AS-TEC 204 / COM.TEC., Germany). Donör ile hasta arasında major kan grubu uygunsuzluğu durumunda, ilgili literatür dikkate alınarak ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastaneleri, Serpil Akdağ Kan Merkezi'nde gerekli ön hazırlıklar yapılarak eritrosit deplesyonu uygulandı (34). Hastalara HKHN öncesi verilen hazırlama rejimleri ve GvHH profilaksisi yaklaşımlarında EBMT/ESID'in güncel "PIY'lerde HKHN Klavuzu" temel alındı.

*Yarı uyumlu (Haploidentik) nakillerde:* Periferik kandan "pozitif seleksiyon" yöntemi ile CD34+ hücreler seçilerek ve T lenfositler uzaklaştırılarak elde edilen HKH'ler hastaya infüze edildi. Kök hücre mobilizasyonu için HKHN öncesi, donöre 5 gün 10-12 µg/kg/gün (2 dozda) granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) s.c olarak uygulandı. Kök hücre toplaması ve T hücre deplesyonu işlemi Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Medikal Onkoloji Bölümü'nde (CliniMACS, Magnetic activated cell separation system, Miltenyi Biotec, Bergisch, Germany) yapıldı.

Her iki şartta da premedikasyonu (antipretik ve antihistaminik ajan ile) takiben, toplanan ürün santral venöz kateterden 2-4 saat içinde hastalara infüzyon şeklinde verildi.

Ağır kombine immün yetmezlikli 40 hastanın 10'nuna (%25) birden fazla HKHN (dört hastaya 2, dört hastaya 3 ve iki hastaya 4 defa) yapıldı. AKİY-DİŞİ hastalardan ikisine ikişer kez HKHN yapıldı. Toplam 68 hastaya 91 HKHN işlemi uygulandı.

**Nakil Süreci:** HKHN öncesi hasta ve donör hazırlıkları tamamlandıktan sonra hastalar anneleri ile birlikte Pediatrik Kök Hücre Nakli Ünitesi'ne tek kişilik izole ve hepafiltreli odalara alındı. Hastalara kandan yapılacak tetkik ve tedavilerini ağrısız ve düzenli bir şekilde sağlayabilmek için için santral venöz kateter takıldı. Tüm hastalara tanılarından sonra başlanan profilaktik antimikrobiyal tedaviler ve intravenöz immün globülin (IVIG) (400-600 mg/kg/doz) verilmeye devam edildi. Haftada 3 defa tüm kültürler alınarak ve CMV antijenemisi bakılarak mikroorganizma surveyansı yapıldı. CMV sayısı >400 kopya / $\mu$ L bulunduğu pozitif olarak kabul edildi.

### **3.3. Laboratuvar İncelemeleri**

Nakil öncesindeki, sürecindeki ve sonrasındaki tüm rutin tetkikler (tam kan sayımı, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve serum immunoglobulin düzeyleri gibi diğer gerekli laboratuvar incelemeleri) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarlarında yapıldı. Kimerizm incelemeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvar'ında; İmmün rekonstitüsyon izlemi (sayısal ve *in vitro* fonksiyonel çalışmalar) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, İmmünoloji Araştırma Laboratuvar'ında yapıldı

Serum immünglobulin düzeylerinin yaşa göre normal değerleri Tezcan İ. ve arkadaşlarının (35) çalışmasına göre belirlendi. Periferik kan lenfosit alt gruplarının normal değerleri için İkinciogulları A. ve arkadaşlarının (36) çalışması temel alındı.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin analizi için istatistik paket programı olan SPSS 20.0 versiyon kullanıldı (IBM SPSS Statistics for Windows, Ver 20.0, Armonk, NY; IBM Group). Sürekli

değişkenlerin normal dağılımı uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi ile kontrol edildi. Sürekli değişkenler median (min-max) olarak gösterildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması Pearson's Chi-Square veya Fisher's exact testleri ile analiz edildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Tanıları

Bu çalışmada Ekim 1997 - Ekim 2013 tarihleri arasında PİY tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Pediatrik Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde HKHN yapılan toplam 68 hastanın klinik ve laboratuvar verileri ile uzun süreli izlem sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bazılarına birden fazla sayıda olmak üzere toplam 91 HKHN işlemi yapılmıştı. Olgular, immün yetmezliklerine, diğer bir deyiş ile primer hastalıklarına ilişkin özellikler homojen olmamakla birlikte; HKHN uygulamaları ve hazırlık aşamalarındaki benzerlikler dikkate alınarak, *AKİY* ve *AKİY-DIŞI* olarak 2 grup halinde ele alınarak incelendi. Altmış sekiz PİY'li hastanın 40'nı *AKİY*, 28'ni *AKİY-DIŞI* (kombine immün yetmezlikler, WAS, CHS ve LAD Tip 1) hastalıklar oluşturdu. *AKİY*'li (n=40) hasta immün fenotipik özelliklerine göre sınıflandırıldığında: 17'si T-B-NK+, 14'ü T-B+NK+, 6'sı T-B+NK-, 3'ü ADA eksikliği (ikisi T-B-NK-, biri T-B-NK+) idi. *AKİY-DIŞI* (n=28) grupta; 21 kombine immün yetmezlik (6'sı MHC Klass II eksikliği, 5'i Omenn sendromu, 3'ü DOCK-8 eksikliği, 3'ü PNP eksikliği, 1'i Cernunnos eksikliği, 1'i CD40L eksikliği, 1'i DNA Ligaz-4 eksikliği ve 1'i moleküler tanısı bilinmeyen KİY), 5'i WAS, birer hasta da CHS ve LAD Tip 1 yer aldı (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** Primer immün yetmezlik nedeniyle HKHN yapılan hastaların tanıları

<b>Primer immün yetmezlik (n=68)</b>	<b>n (%)</b>
<b>AKİY</b>	<b>40 (100)</b>
T-B-NK+	17 (42,5)
T-B+NK+	14 (35)
T-B+NK-	6 (15)
ADA eksikliği	3 (7,5)
<b>AKİY-DIŞI</b>	<b>28 (100)</b>
<b>Kombine immün yetmezlikler</b>	<b>21 (75)</b>
MHC Klass II eksikliği	6 (21,5)
Omenn sendromu	5 (17,9)
DOCK-8 eksikliği	3 (10,7)
PNP eksikliği	3 (10,7)
Cernunnos eksikliği	1 (3,6)
CD40L eksikliği	1 (3,6)
DNA Ligaz-IV eksikliği	1 (3,6)
Moleküler tanısı olmayan	1 (3,6)
<b>WAS</b>	<b>5 (17,9)</b>
<b>CHS</b>	<b>1 (3,6)</b>
<b>LAD Tip 1</b>	<b>1 (3,6)</b>

#### 4.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri

AKİY ve AKİY-DIŞI hasta gruplarının demografik özellikleri **Tablo 3**'de sunulmaktadır. AKİY grubunda median tanı yaşı 3 ay olup yaş aralıkları 7 gün ile 8 ay arasında değişmekte idi. AKİY-DIŞI hastaların ise median tanı yaşı 11 ay olup yaş aralığı 1 ay ile 130 ay (10.8 yıl) idi. Gruplar arasında tanı yaşı bakımından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,0001$ ). AKİY grubunda yer alan 40 hastanın 15 (%37,5)'i kız, 25 (%62,5)'i erkek, AKİY-DIŞI grupta yer alan 28 hastanın 14 (%50)'ü kız, 14 (%50)'ü erkek idi. AKİY grubundaki hastaların 29 (%72,5)'unda, AKİY-DIŞI hastaların ise 22 (%78,6)'sinde ebeveyn akrabalığı vardı. AKİY'li 17 (%42,5), AKİY-DIŞI 12 (%42,9) hastanın öyküsünde kardeş ölümü vardı. AKİY ve AKİY-DIŞI grupları arasında

cinsiyet dağılımı, ebeveyn akrabalığı ve ölen kardeş öyküsü bakımından fark yoktu ( $p>0,05$ ). AKİY’li 8 (%20), AKİY-DIŞI 12 (%42,9) hastanın ailesinde PİY tanılı hasta öyküsü vardı ve bu bakımdan gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,042$ ). AKİY ve AKİY-DIŞI hastalarda median semptom başlama yaşları istatistiksel olarak farklı idi (sırasıyla;1 ay ve 2 ay:  $p=0,012$ ).

**Tablo 3:** AKİY ve AKİY-DIŞI hasta gruplarının demografik özellikleri

	AKİY (n=40)	AKİY-DIŞI (n=28)	P değeri
<b>Tanı yaşı, (ay)</b>			
Median	3	11	<b>&lt;0,0001</b>
Min-max	7 gün-8 ay	1-130 (10,8 yıl)	
<b>Cinsiyet, [n (%)]</b>			
Kız	15 (37,5)	14 (50,0)	0,3
Erkek	25 (62,5)	14 (50,0)	
<b>Ebeveyn akrabalığı, [n (%)]</b>			
Var	29 (72,5)	22 (78,6)	0,5
Yok	11 (27,5)	6 (21,4)	
<b>Ölen kardeş öyküsü, [n (%)]</b>			
Var	17 (42,5)	12 (42,9)	0,9
Yok	23 (57,5)	16 (57,1)	
<b>Ailede PİY öyküsü, [n (%)]</b>			
Var	8 (20,0)	12 (42,9)	<b>0,042</b>
Yok	32 (80,0)	16 (57,1)	
<b>Semptom başlama yaşı, (ay)</b>			
Median	1	2	<b>0,012</b>
Min-max	1 gün-6 ay	10 gün-12 ay	

#### 4.3. Donör Özellikleri

AKİY ve AKİY-DIŞI hasta gruplarında donör özellikleri Tablo-4 de verilmektedir. AKİY’li hastaların 10 (%25)’una tam uygun kardeşten, 8 (%20)’ine kardeş dışı tam uygun aile içi donörden olmak üzere toplam 18’ine HLA doku grubu

tam uyumlu donörden, 22 (%55)'sine yarı uygun (haploidentik) aile içi donörden HKHN yapıldı. 22 haploidentik nakilin 16'sı anneden, 6'sı babadan yapıldı. Haploidentik nakil grubundaki bir hasta babasıyla 5/6 uyumlu idi. AKİY-DIŞI hastaların 15 (%53,6)'ine tam uygun kardeşten, 10 (%35,7)'una tam uygun aile içi donör (5'i anne, 3'ü baba ve 2'si diğer akraba) olmak üzere toplamda 25'ine tam uygun donörden, 3 (%10,7)'üne (2'si Omenn sendromu, 1 MHC Klass II eksikliği) haploidentik donörden HKHN yapıldı.

**Tablo 4:** AKİY ve AKİY-DIŞI hasta gruplarında donör özellikleri

	AKİY	AKİY-DIŞI
<b>Donör, [n(%)]</b>		
Tam uygun kardeş	10 (25,0)	15 (53,6)
Tam uygun aile içi birey	8 (20,0)	10 (35,7)
Anne	5	5
Baba	1	3
Diğer (Amca, hala, teyze vb.)	2	2
Yarı uygun aile içi birey (haploidentik)	22 (55,0)	3 (10,7)
Anne	16	1
Baba	6	2
<b>Toplam</b>	40 (100)	28 (100)

#### 4.4. HKHN'in Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (AKİY)

AKİY grubuna uygulanan HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 5**'de sunulmaktadır. AKİY tanısı alan hastaların 18'ine tam uygun donörden, 22'sine haploidentik donörden HKHN yapıldı. T-B-NK+ 17 hastanın 9'una tam uygun, 8'ine haploidentik; T-B+NK+ 14 hastanın 6'sına tam uygun, 8'ine haploidentik; T-B+NK- 6 hastanın 2'sine tam uygun, 4'üne haploidentik; ADA eksikliği olan 3 hastanın birine tam uygun, 2'sine haploidentik HKHN yapıldı. Bu hastaların 28'ine sadece bir HKHN

(13 tam uygun, 15 haploidentik) yapılırken 12'sine birden fazla HKHN yapıldı. Birden fazla HKHN yapılanların 5'ı tam uygun, 7'si haploidentik idi. Altı hastaya ikişer, 4 hastaya üçer, 2 hastaya dörder defa HKHN uygulandı. Nakil sırasında, tam uygun nakil yapılan hastaların median yaşı 8 ay, haploidentiklerin ise 5,7 ay idi. Nakil öncesi hazırlık rejimi haploidentiklerin 8'ine, tam uygun nakillerin 1'ine verildi. Hazırlık rejimi olarak busulfan (BU) ve Cylo kullanıldı. GvHH profilaksisi için 14 (%35) hastaya siklosporin A (CsA), 1 (%2,5) hastaya CsA ve metotreksat (MTX) verildi.

HKHN öncesi prognoz üzerinde etkili olabilecek önemli klinik durumlar değerlendirildiğinde; AKİY grubunda 14 (%35) hastada (5'i tam uygun, 9'u haploidentik) CMV antijenemisi saptandı. 22 (%55) hastada (9'u tam uygun, 13'ü haploidentik) akciğer enfeksiyonu vardı. 5 (%12,5) hastanın (1'si tam uygun, 4'ü haploidentik) yoğun bakım ve 3 (%7,5) hastanın mekanik ventilasyon gereksinimi mevcut idi.

Tam uygun HKHN'de verilen median kök hücre volümü 100 ml, nükleer hücre sayısı  $6,4 \times 10^8$ , CD34+ hücre sayısı  $9,6 \times 10^6$  idi. Haploidentik HKHN'de verilen median kök hücre volümü 62,5 ml, CD34+ hücre sayısı  $24,7 \times 10^6$  idi. AKİY'li 40 hastanın 32 (%80)'sinde engrafman sağlanırken, 8 (%20) hastada engrafman oluşmadı. Engrafman elde edilemeyen olguların 1'i tam uygun, 7'si haploidentik nakil olan hastalardı. Lenfoid engrafman zamanı 7-17 gün; median 9. gün, haploidentik grupta ise 13-56 gün; median 18,5. gün idi ( $p < 0,0001$ ). Haploidentik nakillerde ise miyeloid engrafman zamanı 10-16 gün; median 13. gün olarak saptandı. Hazırlık rejimi verilen haploidentik HKHN'de median trombosit engrafman zamanı 11-40 gün; median 18. gün olarak bulundu.

**Tablo 5:** AKİY’de donör tipine göre HKHN’nin klinik ve laboratuvar özellikleri (n=40)

	n (%)	Tam uygun (n=18)	Yarı uygun (Haploidentik) (n=22)
<b>AKİY, [n(%)]</b>			
T-B-NK+	17 (42,5)	9	8
T-B+NK+	14 (35)	6	8
T-B+NK-	6 (15)	2	4
ADA eksikliği	3 (7,5)	1	2
<b>HKHN sayısı, [n(%)]</b>			
1x	28 (70)	14	16
2x	6 (15)	3	3
3x	4 (10)	2	2
4x	2 (5)	-	2
<b>HKHN yaşı, (ay)</b>			
Median		8	5,7
Min-max		3,5-36	1,5-13,5
<b>Hazırlama rejimi, [n(%)]</b>			
Var	9 (22,5)	1	8
Yok	31 (77,5)	17	14
<b>Kullanılan protokol, [n(%)]</b>			
BU/Cylo	9 (100)	1	8
<b>GvHH profilaksisi, [n(%)]</b>			
CsA	14 (35,0)	4	10
CsA + MTX	1 (2,5)	-	1
<b>HKHN öncesi CMV antijenemisi, [n(%)]</b>			
Var	14 (35,0)	5	9
Yok	26 (65,0)	13	13
<b>HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu, [n(%)]</b>			
Var	22 (55,0)	9	13
Yok	18 (45,0)	9	9
<b>HKHN öncesi YBÜ gereksinimi, [n(%)]</b>			
Var	5 (12,5)	1	4
Yok	35 (87,5)	16	18
<b>HKHN öncesi MV gereksinimi, [n(%)]</b>			
Var	3 (7,5)	-	3
Yok	37 (92,5)	16	18
<b>Verilen volüm, (ml)</b>			
Median		100	62,5
Min-Max		45-187	16-165
<b>Nükleer hücre sayısı, (x10<sup>8</sup>)</b>			
Median		6,4	-
Min-Max		2,6-24,0	
<b>CD34+ hücre sayısı, (x10<sup>6</sup>)</b>			
Median		9,6	24,7
Min-Max		2-31	3,1-67
<b>Engrafman, [n(%)]</b>			
Sağlanan	32 (80)	17	15
Sağlanamayan	8 (20)	1	7
<b>#Lenfoid engrafman zamanı, (gün)</b>			
Median		9	18,5
Min-Max		7-17	13-56
<b>*Miyeloid/Trombosit engrafman zamanı, (gün)</b>			
Median		-	13 / 18
Min-Max			10-16 / 11-40

**Tablo 5 (Devamı)**

	n (%)	Tam uygun (n=18)	Yarı uygun (Haploidentik) (n=22)
<b>HKHN sürecinde enfeksiyon, [n(%)]</b>			
Kanıtlanmış	29 (72,5)	12	17
Şüpheli	8 (20,0)	4	4
Yok	3 (7,5)	2	1
<b>HKHN sürecinde VOD, [n(%)]</b>			
Var	3 (7,5)	-	3
Yok	37 (92,5)	18	19
<b>HKHN sürecinde BCG disseminasyonu, [n(%)]</b>			
Var	17 (42,5)	8	9
Yok	23 (57,5)	10	13
<b>HKHN sürecinde engrafman sendromu, [n(%)]</b>			
Var	11 (27,5)	7	4
Yok	29 (72,5)	11	18
<b>HKHN sürecinde akut GvHH, [n(%)]</b>	18/40		
Grade I	10 (55,6)	3	7
Grade III	6 (33,3)	3	3
Grade III	2 (11,1)	1	1
<b>Kronik GvHH, [n(%)]</b>			
Gelişti	3 (7,5)	2	1
Gelismedi	37 (92,5)	17	21
<b>Sonuç, [n(%)]</b>			
Yaşayan	30 (75)	16 (88,9)	14 (63,6)
Kaybedilen	10 (25)	2 (11,1)	8 (36,4)
<b>HKHN sonrası izlem süresi, (ay)</b>			
Median		32	54
Min-max		3 ay-15 y	1 ay-9 y

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

#p<0,0001

HKHN sonrasında nakille ilişkili morbiditeler değerlendirildiğinde; hastaların 29 (%72,5)'ünde kanıtlanmış enfeksiyon (etken tespit edilmiş), 8 (%20)'inde klinik olarak enfeksiyon şüphesi saptanırken 3 (%7,5)'ünde herhangi bir enfeksiyon bulgusu ve verisi yoktu. Haploidentik nakil alan hastada 3 (%7,5) hastada hepatik veno okluziv hastalık (VOD) tespit edildi. 17 (%42,5) hastada (8'i tam uygun, 9'u haploidentik) BCG aşısına sekonder disseminasyon saptandı. 11 (%27,5) hastada (7'si tam uygun, 4'ü haploidentik) engrafman sendromu görüldü. HKHN sürecinde 18 (%45) hastada (7'si

tam uygun, 11'i haploidentik) akut GvHH gelişti. GvHH 10 hastada grade I, 6 hastada grade II, 2 hastada grade III düzeyinde idi. Toplam 3 hastada izlem sırasında kronik GvHH gelişti.

#### **4.5. HKHN'in Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (AKİY-DIŞI)**

AKİY-DIŞI hasta grubuna uygulanan HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 6**'da sunulmaktadır. AKİY-DIŞI hastaların 25'ine tam uygun donörden, 3'üne haploidentik donörden HKHN yapıldı. Haploidentik HKHN yapılan hastaların tanıları; 2'si Ommen sendromu, 1'i MHC Klass II eksikliği idi. Bu grupta yer alan hastalardan sadece 3'üne haploidentik donörden nakil yapılmış olduğundan tam uygun nakiller ile haploidentik nakiller arasında istatistiksel kıyaslama yapılmamıştır. Nakil sırasında, hastaların median yaşı 20 ay idi. 22 (%88) hastaya nakil öncesi hazırlık rejimi verildi, 3 (%12) hastaya herhangi bir hazırlama kemoterapisi verilmedi. Hazırlık rejimi olarak hastaların 11'ine BU ve Cylo, 5'ine BU ve FLU, 3'üne treosulfan ve FLU, 1'ine treosulfan ve Cylo, 2'sine ATG, BU ve FLU verildi. EBMT/ESID'in güncel "PİY'lerde HKHN Klavuzuna göre GvHH profilaksisi için 11 (%44) hastaya CsA, 12 (%48) CsA ve MTX, 1 hastaya CsA, MTX ve mikofenolat mofetil (MMF) verildi.

HKHN öncesi prognoz üzerinde etkili olabilecek önemli klinik durumlar değerlendirildiğinde; hastalarının 5(%20)'inde CMV antijenemisi pozitif saptandı. 3 (%12) hastada akciğer enfeksiyonu vardı, 2 (%8) hastanın yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinimi mevcut idi.



**Tablo 6:** AKİY-DİŞİ grupta donör tipine göre HKHN'nin klinik ve laboratuvar özellikleri (n=28)

	Tam uygun (n=25)	Yarı uygun (Haploidentik) (n=3)
<b>Kombine immün yetmezlikler</b>		
MHC Klass II eksikliği	5 (20)	1 (33,3)
Omenn sendromu	3 (12)	2 (66,7)
DOCK-8 eksikliği	3 (12)	-
PNP eksikliği	3 (12)	-
Cernunnos eksikliği	1 (4)	-
CD40L eksikliği	1 (4)	-
DNA Ligaz-IV eksikliği	1(4)	-
Moleküler tanısı olmayan	1 (4)	-
<b>WAS</b>	5 (18)	-
<b>CHS</b>	1 (4)	-
<b>LAD Tip 1</b>	1 (4)	-
<b>HKHN sayısı, [n(%)]</b>		
1x	24 (96,0)	2 (66,7)
2x	1 (4,0)	1 (33,3)
<b>HKHN yaşı, (ay)</b>		
Median (Min-Max)	20 (4 ay-8,5 yıl)	2 (2-8)
<b>Hazırlama rejimi, [n(%)]</b>		
Var	22 (88)	2 (66,7)
Yok	3 (12)	1 (33,3)
<b>Kullanılan protokol, [n(%)]</b>		
BU/Cylo	11 (44)	2 (66,7)
BU/FLU	5 (20)	-
Treosulfan/FLU	3 (12)	-
Treosulfan/Cylo	1 (4)	-
ATG/BU/FLU	2 (8)	-
<b>GvHH profilaksisi, [n(%)]</b>		
CsA	11 (44)	1 (33,3)
CsA + MTX	12 (48)	1 (33,3)
CsA + MTX + MMF	1 (4)	1 (33,3)
<b>HKHN öncesi CMV antijenemisi, [n(%)]</b>		
Var	5 (20)	2 (66,7)
Yok	20 (80)	1 (33,3)
<b>HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu, [n(%)]</b>		
Var	3 (12)	3 (100)
Yok	22 (88)	-
<b>HKHN öncesi YBÜ gereksinimi, [n(%)]</b>		
Var	2 (8)	1 (33,3)
Yok	23 (92)	2 (66,7)
<b>HKHN öncesi MV gereksinimi, [n(%)]</b>		
Var	2 (8)	1 (33,3)
Yok	23 (92)	2 (66,7)
<b>Verilen volüm, (ml)</b>		
Median (Min-Max)	250 (40-450)	65 (60-80)
<b>Nükleer hücre sayısı, (x10<sup>6</sup>)</b>		
Median (Min-Max)	5,6 (2,2-63)	-
<b>CD34+ hücre sayısı, (x10<sup>6</sup>)</b>		
Median (Min-Max)	6,7 (2,7-15,5)	8,25 (8-77)
<b>Engrafman, [n(%)]</b>		
Sağlanan	22 (88)	1 (33,3)
Sağlanamayan	3 (12)	2 (66,7)

**Tablo 6 (Devamı)**

	<b>Tam uygun (n=25)</b>	<b>Yarı uygun (Haploidentik) (n=3)</b>
<b>Lenfoid engrafman zamanı, (gün)</b>		
Median (Min-Max)	12 (8-24)	13
<b>*Miyeloid /Trombosit engrafman zamanı, (gün)</b>		
Median	12,5 / 21	-
Min-Max	9-20 /12-52	-
<b>HKHN sürecinde enfeksiyon, [n(%)]</b>		
Kanıtlanmış	15 (60)	3 (100)
Şüpheli	3 (12)	-
Yok	7 (28)	-
<b>HKHN sürecinde VOD, [n(%)]</b>		
Evet	3 (12)	2 (66,7)
Hayır	22 (84)	1 (33,3)
<b>HKHN sürecinde BCG disseminasyonu, [n(%)]</b>		
Var	5 (20)	-
Yok	20 (80)	3 (100)
<b>HKHN sürecinde engrafman sendromu, [n(%)]</b>		
Var	7 (28)	-
Yok	18 (72)	3 (100)
<b>HKHN sürecinde akut GvHH, [n(%)]</b>	7/25	
Grade I	1 (14,3)	-
Grade III	5 (71,4)	3 (100)
Grade III	1 (14,3)	
<b>Kronik GvHH, [n(%)]</b>		
Gelişti	2 (8)	-
Gelismedi	23 (92)	3 (100)
<b>Sonuç, [n(%)]</b>		
Yaşayan	21 (88)	-
Kaybedilen	4 (12)	3 (100)
<b>HKHN sonrası izlem süresi, (ay)</b>	21/25	
Median	40	-
Min-max	1 ay-11 yıl	-

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

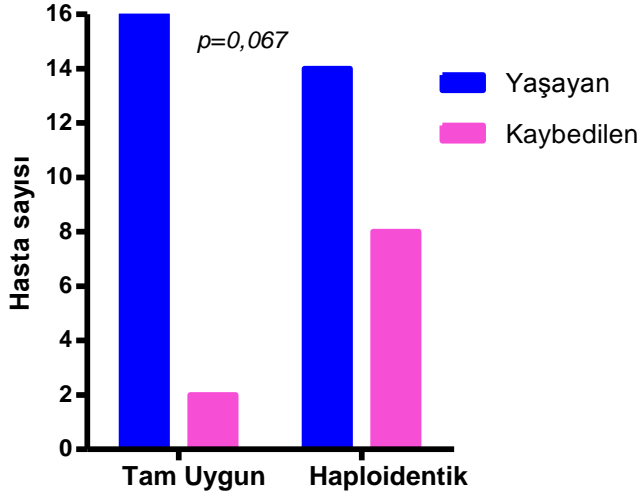
HKHN'de verilen median kök hücre volümü 250 ml, nükleer hücre sayısı  $5,6 \times 10^8$ , CD34+ hücre sayısı  $6,7 \times 10^6$  idi. 25 hastanın 22 (%88)'sinde engrafman sağlanırken, 3 (%12) hastada engrafman oluşmadı. Median lenfoid engrafman zamanı 12. gün, miyeloid engrafman zamanı 12,5. gün, trombosit engrafman zamanı da 21. gün idi.

Tam uygun nakil yapılan 25 AKİY-DİŞİ hastada HKHN sonrasında ortaya çıkabilecek nakille ilişkili morbiditeler değerlendirildi. Hastaların 15 (%60)'ünde kanıtlanmış enfeksiyon (etken tespit edilmiş), 3 (%12)'ünde klinik olarak enfeksiyon şüphesi saptanırken 7 (%28)'inde herhangi bir enfeksiyon bulgusu yoktu. Toplam 3 (%12) hastada VOD tespit edildi. Beş (%20) hastada BCG aşısına sekonder disseminasyon saptandı. Yedi (%28) hastada engrafman sendromu görüldü. HKHN sürecinde 7 (%28) hastada akut GvHH gelişti. GvHH gelişenlerin 1'i grade I, 5'i grade II ve 1'i grade III düzeyinde idi.

#### **4.6. HKHN Sonrası Sağkalım Oranları**

HKHN sonrası toplam 40 AKİY hastanın 30 (%75) yaşıyor, 10 (%25)'u kaybedildi. AKİY grubu donör kaynağına göre tam uygun kardeş, tam uygun aile içi donör ve haploidentik olarak sınıflandırıldı. Buna göre tam uygun kardeş donörden yapılan HKHN'lerde sağkalım oranı %90,9, tam uygun aile içi donörden %85,7 ve haploidentik donörden %63,6 bulundu. Yaşayan hastaların median takip süresi tam uygun HKHN'lerde 32 ay, haploidentik olanlarda ise 54 ay idi (**Tablo 5**). Haploidentik donörden yapılan nakillerle karşılaştırılınca, tam uygun donörden HKHN yapılan hastalarda sağkalım oranı istatistiksel düzeyde olmasa da yüksek saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (**Şekil 3**).

Aile içi tam uygun HKHN sonrası AKİY-DİŞİ 25 hastanın 21 (%84)'i yaşıyor iken 4 (%16)'u kaybedildi. Yaşayan hastaların median takip süresi 40 ay idi (**Tablo 6**). Haploidentik HKHN yapılan toplam 3 hasta (2 Omenn sendromu ve 1 MHC Klass II eksikliği) kaybedildi. Tanılarına göre hastaların yaşam oranları **Tablo 7**'da gösterilmektedir.

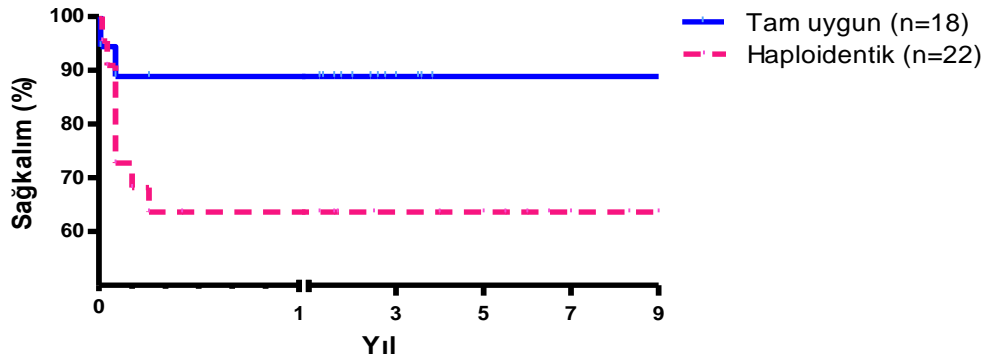


Şekil 3: AKİY hastalarının donör tipine göre sağkalım oranları

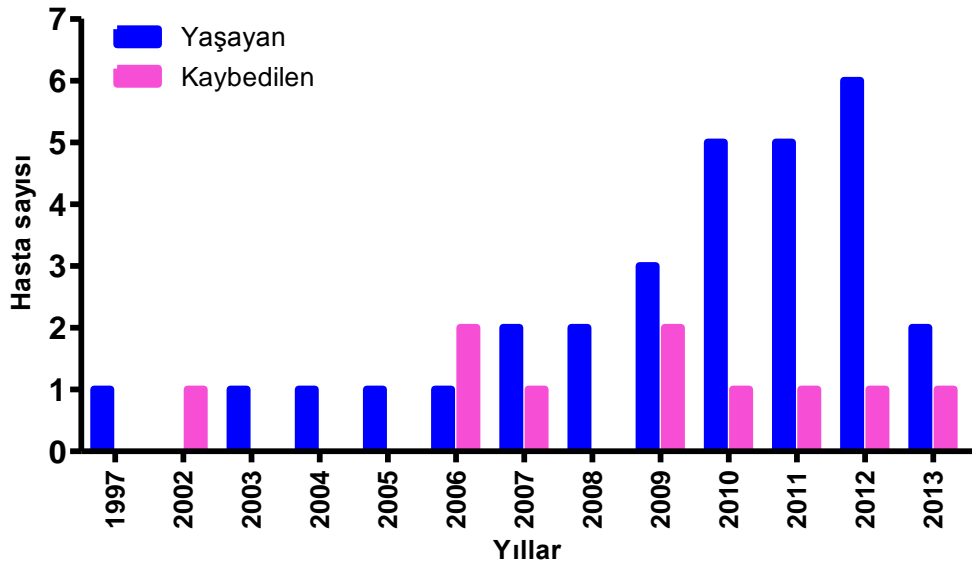
Tablo 7: Tanılarına göre hastaların sağkalım oranları

	Yaşayan	Kaybedilen
<b>AKİY (n=40) fenotip, [n(%)]</b>		
T-B-NK+, (n=17)	13 (76,5)	4 (23,5)
T-B+NK+, (n=14)	11 (78,6)	3 (21,4)
T-B+NK-, (n=6)	5 (83,3)	1 (16,7)
ADA eksikliği, (n=3)	1 (33,3)	2 (66,7)
<b>AKİY-DIŞI (n=28), [n(%)]</b>		
MHC Klass II eksikliği, (n=6)	4 (66,7)	2 (33,3)
WAS, (n=5)	5 (100,0)	-
Omenn sendromu, (n=5)	2 (40,0)	3 (60,0)
DOCK-8 eksikliği, (n=3)	3 (100,0)	-
PNP eksikliği, (n=3)	3 (100,0)	-
Cernunnos eksikliği, (n=1)	1 (100,0)	-
CD40L eksikliği, (n=1)	1 (100,0)	-
DNA Ligaz-IV eksikliği, (n=1)	-	1 (100,0)
Chediak Higashi sendromu, (n=1)	1 (100,0)	-
LAD Tip 1, (n=1)	1 (100,0)	-
Moleküler tanısı olmayan, (n=1)	-	1 (100)

Tam uygun ve haploidentik donörden HKHN yapılan AKİY hastaların izlem süreleri boyunca sağkalım oranları **Şekil 4**'te gösterildi. Aynı zamanda AKİY hastalarının HKHN sonrası yıllara göre sağkalım oranları **Şekil 5**'da belirtildi. 2007 yılından itibaren HKHN yapılan hasta sayılarındaki artış, kaybedilen hasta sayılarında da azalma dikkati çekmektedir.

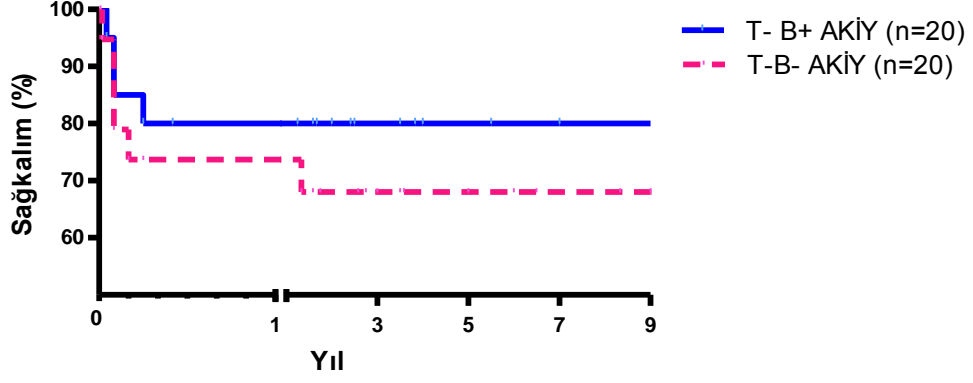


**Şekil 4:** AKİY (n=40) hastalarının HKHN sonrası izleminde sağkalım oranları

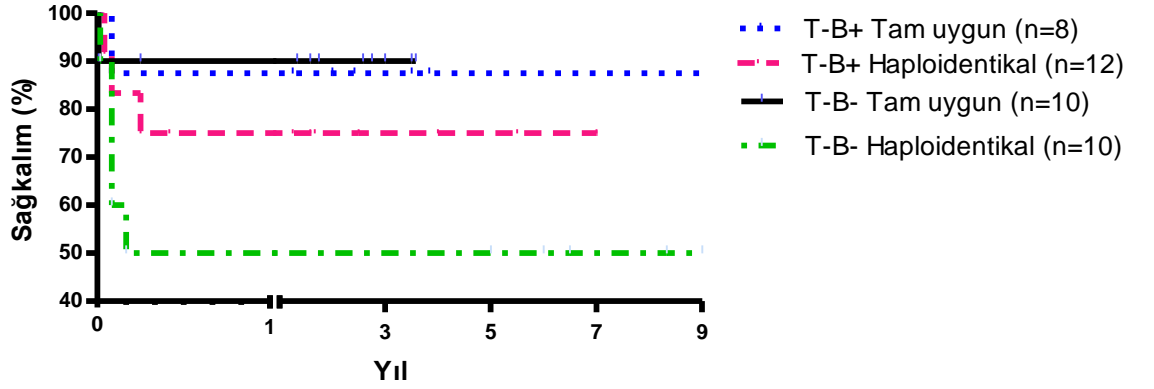


**Şekil 5:** AKİY (n=40) hastalarının HKHN sonrası yıllara göre dağılım ve sağkalım oranları

AKİY'li hastaların takip süresince immün fenotiplerine göre (T-B+ ve T-B-) ve immün fenotip ve donör tiplerine göre sağkalımları **Şekil 6** ve **7**'de verilmektedir.

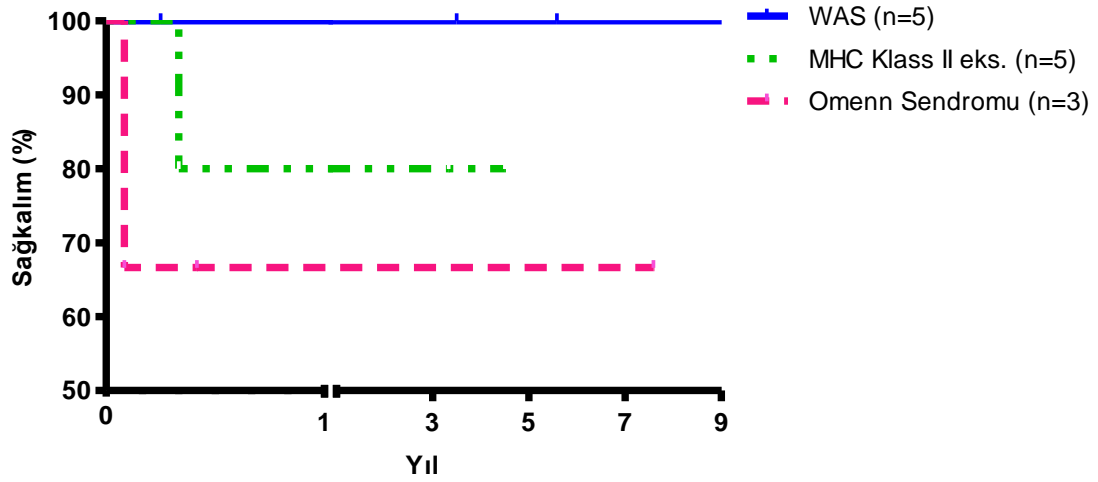


**Şekil 6:** AKİY hastalarının izlem süresi boyunca immün fenotiplerine göre sağkalımları



**Şekil 7:** AKİY hastalarının izlem süresi boyunca donör tipi ve immün fenotiplerine göre sağkalımları

AKİY-DİŞİ hastalardan tam uygun donörlerden HKHN yapılan WAS, MHC Klass II eksikliği ve Omenn sendromlu olguların izlemi boyunca yaşam oranları **Şekil 8**'de gösterilmektedir.



**Şekil 8:** Tam uygun donörden HKHN yapılan WAS, MHC Klass II eksikliği ve Omenn sendromu hastaların izlem süresince sağkalım oranları

AKİY hastalarında bazı faktörlerin yaşam oranları üzerine etkisi incelendi. Altı aydan küçük tanı konulan hastalarda sağkalım oranı 6 aydan büyük tanı konulanlara göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,012$ ). HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu olan, yoğun bakım veya mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastaların sağkalım oranları belirgin düşük idi ( $p<0,05$ ). İmmün fenotip, donör tipi, CMV antijenemisi, hazırlama rejimi durumu, BCG aşısı, BCG disseminasyonu varlığı ve HKHN yapılma yaşının ölüm oranı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ( $p>0,05$ ) (**Tablo 8**).

**Tablo 8:** AKİY tanılı hastalarda, hastalık ve HKHN ile ilişkili faktörlerin sağkalıma etkisi

<b>AKİY (n=40)</b>	<b>Yaşayan (n=30)</b>	<b>Kaybedilen (n=10)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Tanı yaşı, n (%)</b>			
≤6 ay (n=38)	30 (78,9)	8 (21,1)	<b>0,012</b>
>6 ay (n=2)	-	2 (100,0)	
<b>AKİY fenotip, [n(%)]</b>			
T-B- (n=20)	14 (70,0)	6 (30,0)	0,4
T-B+ (n=20)	16 (80,0)	4 (20,0)	
<b>HKHN yaşı, n (%)</b>			
≤6 ay (n=19)	14 (73,7)	5 (26,3)	0,8
>6 ay (n=21)	16 (76,2)	5 (23,8)	
<b>Donör, [n(%)]</b>			
Tam uygun (n=18)	16 (88,9)	2 (11,1)	0,067
Yarın uygun (haploidentik) (n=22)	14 (63,6)	8 (36,4)	
<b>Hazırlama rejimi, [n(%)]</b>			
Aldı (n=8)	6 (75,0)	2 (25,0)	1,0
Almadı (n=32)	24 (75,0)	8 (25,0)	
<b>HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu, [n(%)]</b>			
Var (n=22)	13 (59,1)	9 (40,9)	<b>0,010</b>
Yok (n=18)	17 (94,4)	1 (5,6)	
<b>HKHN öncesi YBÜ gereksinimi, [n(%)]</b>			
Var (n=5)	-	5 (100,0)	<b>&lt;0,0001</b>
Yok (n=35)	30 (85,7)	5 (14,3)	
<b>HKHN öncesi MV gereksinimi, [n(%)]</b>			
Var (n=3)	-	3 (100,0)	<b>0,002</b>
Yok (n=37)	30 (81,1)	7 (18,9)	
<b>HKHN öncesi CMV antijenemi, [n(%)]</b>			
Var (n=14)	9 (64,3)	5 (35,7)	0,2
Yok (n=26)	21 (80,8)	5 (19,2)	
<b>BCG aşısı, [n(%)]</b>			
Yapılan (n=23)	19 (82,6)	4 (17,4)	0,1
Yapılmayan (n=17)	11 (64,7)	6 (35,3)	
<b>HKHN sürecinde BCG disseminasyonu, [n(%)]</b>			
Var (n=17)	15 (88,2)	2 (11,8)	0,09
Yok (n=23)	15 (65,2)	8 (34,8)	



## 5. TARTIŞMA

Primer immün yetmezliklerde hedef erken ve doğru tanı, yeterli tedavidir. Hekimler arasında farkındalık düzeyinin ve tanısal araçlara ulaşmadaki olanakların artması PİY hastalarının tanı ve tedavi süreçlerini olumlu biçimde etkilemektedir. Bu nedenle, akraba evliliklerinin sık olduğu, tanı ve tedavi süreçlerinin henüz optimal düzeyde olmadığı, hastaların ciddi komplike bir şekilde başvurabildiği, çok farklı ve çeşitli PİY tiplerinin sık olarak görüldüğü ülkemizde geniş bir seride yaptığımız HKHN sonrası bu değerlendirme sonuçlarının oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yer alan 68 hasta, tanılarına göre, AKİY ve AKİY-DİŞİ olmak üzere 2 grupta toparlandı. AKİY tanılı 40 hastanın 20'si (%50) T-B+, diğer 20'si (%50) T-B- immünofenotipi göstermekteydi. Bu hastalardan 3'ünde ADA eksikliği genetik olarak tanımlandı. Diğer 37 hastada tanıya yönelik moleküler genetik çalışmalar henüz tamamlanmamıştır. AKİY-DİŞİ grubun büyük kısmını (28 hastanın 21'i) KİY'li hastalar oluşturdu. KİY'lerin başlıca tanıları MHC Klass II eksikliği (n=6), Omenn Sendromu (n=5), DOCK-8 eksikliği (n=3) ve PNP eksikliği (n=3) şeklindeydi. Birer hasta da Cernunnos eksikliği, CD40L eksikliği, DNA Ligaz-4 eksikliği ve moleküler tanısı bilinmeyen (genetik incelemeleri devam ediyor) hastalardan oluşmaktaydı. Bu grupta KİY dışında 5 hasta WAS, birer hasta CHS ve LAD Tip 1 yer aldı.

Literatürde PİY'li hastaların HKHN sonuçlarını değerlendiren çok sayıda çalışma vardır (6, 28, 29, 37-40). Ancak en geniş seri Gennery ve arkadaşları (6) tarafından 2010 yılında raporlanmıştır. Avrupa'daki 37 merkezde 1968-2005 yılları arasında HKHN yapılan PİY'li hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bu

çalışmada toplam 699 AKİY, 783 AKİY-DİŞİ hasta yer almıştır. AKİY grubunda T-B+ fenotipi tanımlanan hastalar, AKİY-DİŞİ grupta ise WAS'lu hastalar egemen grubu oluşturmuştur.

Batı literatüründe AKİY'ler arasında  $\gamma$ c zincir defektinden kaynaklanan T-B+ fenotipin baskın olduğu bilinmektedir (6, 39). Nitekim Gennery ve ark. (6) tarafından raporlanan çok merkezli çalışmada da bu özellik göze çarpmaktadır. Çalışmamızda ise AKİY grubunu oluşturan T-B+ ile T-B- fenotipli hastalarımızın sayısı benzerdir. Bilindiği gibi günümüze kadar tanımlanmış T-B- AKİY'lerin tümünden otozomal resesif kalıtılan hatalı genler sorumludur ve yaklaşık %70'ini RAG1 ve RAG2 defektleri oluşturmaktadır (1, 15). Nitekim Ülkemizde akraba evliliği sıklığının yüksekliğine bağlı olarak, çoğunluğunu T-B- fenotipin oluşturduğu otozomal resesif AKİY tipleri daha sık görülmektedir (41). Buna karşı batılı toplumlarda ise X'e bağlı geçiş gösteren fenotipler (T-B+) siktir. AKİY-DİŞİ hasta grubumuza baktığımızda büyük kısmını başta MHC Klas II eksiklikli ve Omenn sendromlu hastalar olmak üzere çeşitli kombine immün yetmezliklerin oluşturduğunu; kombineler dışındaki hastalar içinde ise başlıca WAS'lu hastaların bulunduğunu görmekteyiz. (6, 38, 39).

Çalışmamızda yer alan AKİY hastaların median tanı yaşı 3 ay, AKİY-DİŞİ hastaların 11 ay idi. Neven ve arkadaşlarının (40) HKHN yapılan 90 AKİY'li hastada yaptığı çalışmada, bizim verilerimize benzer olarak hastaların median tanı yaşı 4 ay olarak bildirilmiştir. AKİY'li hastalar çok daha erken semptom verdiklerinden AKİY-DİŞİ hastalardan daha erken tanı almaktadırlar. Nitekim çalışmamızda AKİY hastalarının semptom başlama yaşı AKİY-DİŞİ'na göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0,012$ ). Bilindiği üzere AKİY periferik kanda T hücre yokluğu ile karakterize, klinik olarak çok ciddi seyirli ve doğal seyri itibarı ile doğumu takiben bir

yıl içinde ölümlerle sonuçlanan, prognozu en ağır PİY hastalığıdır. Buna karşın KİY'ler periferik kanda bir miktar otolog T hücrelerinin var olduğu, hem klinik hem de moleküler özellikler bakımından oldukça heterojen bir gruptan oluşmaktadır. Ayrıca çalışma grubumuz içinde sadece KİY'ler değil, doğal seyri KİY'lere kıyasla çok daha iyi olan WAS, CHS hastaları da yer almaktadır. Gruplar arasındaki tanı yaşı farklılığının tüm bu nedenlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

PIY'lerde hemen daima enfeksiyonlara ilişkin semptomlar ön plandadır. En ağır seyirli PİY olan AKİY, diğer immün yetmezliklere göre daha erken semptom vermektedir. Nitekim semptomların başlama yaşı bakımından da gruplar arasında anlamlı fark belirlenmiştir. Diğer yandan, bu veri, semptomların hekimlerce dikkate alınarak doğru şekilde yorumlanmasının erken tanı için ne denli önemli olduğunu yansıtmaktadır.

AKİY ve AKİY-DIŞI grupta cinsiyet, ebeveyn akrabalığı oranı, kardeş ölüm öyküsü varlığı bakımından fark yoktu. Ebeveyn akrabalığı hastalarımızın büyük bir kısmında (AKİY'de %72,5; AKİY-DIŞI'nda %78,6) vardı. Nitekim Konya'da yapılan bir çalışmada da, AKİY'li hastaların %84'inde ebeveyn arasında akrabalık saptanmıştır (4).

Çalışmamızda AKİY ve AKİY-DIŞI gruplarda kardeş ölüm öyküleri benzer bulunmasına (sırasıyla %42,7 ve %42,9) rağmen, ailede daha önce PİY tanısı alan hasta varlığı AKİY grubunda daha düşük bulundu (AKİY ve AKİY DIŞI gruplarda sırasıyla %20 ve %42,9; p=0,042). Bu farklılığın, AKİY'in ağır prognozlu doğal seyri ve ülkemizdeki farkındalık düzeyinin (özellikle geçmiş yıllarda) önemli ölçüde düşük olması nedeniyle aile içindeki önceki AKİY'li bebeklerin tanı alamadan kaybedilmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

AKİY'li hastalarda öncelikle genotip uyumlu kardeşten sonra da fenotip uygun aile içi donörden HKHN yapılması ilk tercih edilen seçenektir. Ancak aile içi tam uygun donör bulunamadığı durumda karşımıza iki seçenek çıkmaktadır. 1) Akraba dışı tam uygun donörden HKHN'in klinik başarısı tam uygun aile içi donörden nakil ile benzer düzeyde olmasına rağmen nakil süreci (tam uygun donör temini) ortalama 4 aya kadar uzayabildiğinden AKİY'li hastalar için çoğu zaman iyi bir seçenek olmamaktadır. 2) Haploidentik nakil ciddi bir alternatif olmaktadır (5, 15). Çalışmamızda AKİY hastalarının 18'ine tam uygun aile içi donörlerden, 22'sine haploidentik (anne veya baba) donörden kök hücre nakli yapıldı. Gennery ve arkadaşlarının (6) çalışmasında AKİY'li hastaların yaklaşık 2/3'üne haploidentik nakil yapılmıştır. Aile içi tam uygun nakil sayıları ile akraba dışı tam uygun nakil sayıları ise benzerdir. Çalışmamızda tam uygun donör oranının Gennery ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha fazla olması, hasta grubumuzda akraba evliliği oranının yüksekliği ve ailedeki çocuk sayısının fazlalığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Hasta grubumuzda yüksek akraba evliliğine rağmen tam uygun donör sayısı yarı uygunlardan düşüktür (sırasıyla 18 ve 22). Özetle, aile içi tam uygun donör bulunamadığında, AKİY'li hastaların tedavisinde haploidentik nakil iyi bir seçenektir.

Çalışmamızda, 25 AKİY-DIŞI hastanın 22'sine aile içi tam uygun donörden nakil yapıldı. Sadece 3 hastaya (2 Omenn sendromu, 1 MHC Klass II eksikliği) haploidentik nakil yapıldı. AKİY dışındaki PİY'lerde haploidentik nakil başarısı düşüktür.

Çalışmamızda AKİY hastalarını tam uygun aile içi donör (n=18) ve haploidentik (n=22) olarak gruplandırıldı. Buna göre tam uygun grupta sağkalım oranı yaklaşık %88,9, haploidentik grupta ise %63,6 saptandı. Tam uygun nakil yapılan grup, tam

uygun kardeş (n=11) ve tam uygun aile içi donör (n=7) olarak ayrıldığında sağkalım oranları sırasıyla %90,9 ve %85,7 olarak saptadık. AKİY'li hastalarımızda, tam uygun aile içi donörden nakil yapılanlarda immün rekonstitüsyon, haploidentik nakillere göre daha erken sağlandı (sırasıyla median 9 gün, 18,5 gün).

PİY hastalarının HKHN sonuçlarını değerlendiren literatürde en büyük seri olan Gennery ve arkadaşlarının (6) çalışma sonuçlarına göre, 2000-2005 yılları arasında tam uygun kardeş donörden nakil yapılan AKİY hastalarında 3 yıllık sağkalım oranı %90, tam uygun aile içi donörden yapılanlarda ise %83 bulunmuştur. Haploidentik donörlerden yapılan HKHN'lerde 3 yıllık sağkalım oranı %66, akraba dışı tam uygun donörlerde ise %69 olarak saptanmıştır. 1994 öncesi ile karşılaştırıldığında, 1995 ve sonrası dönemde yapılan HKHN'lerde sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur. Haploidentik ve akraba dışı tam uygun HKHN'lerde son yıllarda sağkalım oranları artsa da, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Ancak haploidentik HKHN'lerde zamanla sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (p=0,005). Tam uygun kardeşten yapılan HKHN'lerde 10 yıllık sağkalım oranı diğer donör gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,0001). 2000-2005 yılları arasında yapılan haploidentik ve akraba dışı tam uygun HKHN'lerde, sağkalım oranları arasında fark saptanmamış.

Dinardo ve arkadaşlarının (38) 1986-2010 arasında tek merkez deneyimlerini sunduğu çalışmalarında; AKİY (n=25) hastalarında sağkalım oranını %88 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada 9 hastaya rekürren HKHN gereksinimi olduğu belirtilmektedir. Bizim AKİY grubumuzda (n=40) 12 hastaya (5'i tam uygun, 7'si haploidentik) mükerrer HKHN yapıldı. Çalışmamızda tam uygun nakillerde mükerrer nakil gereksiniminin hastaların immün fenotipinin T-B- olması ve greft yetmezliği

ile,haploidentiklerde ise T-B- fenotipe ek olarak nakil öncesi hazırlama rejimi kullanılmaması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Mitchell ve arkadaşlarının (39) 1992-2008 yılları arasında HKHN yapılan 135 PİY’li hasta sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada, toplam AKİY (n=65) hastalarında sağkalım oranını %79 olarak saptanmıştır. Neven ve arkadaşları (40) tek merkezde yaptığı 90 AKİY hastanın HKHN sonrası uzun dönem sonuçlarını yayımlandığı çalışmada, 2 yıllık sağkalım oranını donör tipine bakılmaksızın %63 bulunmuştur. Al-Ghoniaum (42) tarafından yapılan çalışmada, 1993-2006 arasında HKHN yapılan hastaları değerlendirmiştir. Buna göre AKİY (n=110) hastalarının yaşam oranı tam uygun nakillerde %80, haploidentik nakillerde ise %71 olarak bulunmuştur.

Bu konuda ülkemizden de çalışmalar mevcuttur. Kliniğimizden Çipe ve arkadaşlarının (37) 2000-2010 yıllarında arasında 18 PİY’li hastada (15 AKİY, 2 Omenn Sendromu ve 1 MHC Klass II eksikliği) yapılan 30 HLA haploidentik HKHN sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada; 15 AKİY olgunun 10’unda HKHN sonrası tam immün rekonstitusyon sağlanmıştır. 5 AKİY, 2 Omenn sendrom ve 1 MHC Klass II eksikliği olan olgular HKHN sonrası izlemde kaybedilmiştir. Çalışmamızda Çipe ve arkadaşlarının haploidentik nakil yapılan 18 hasta da yer almaktadır. Başka bir çalışmada, Arpacı ve arkadaşlarının (43) 2000-2005 yılları arasında 21 hastaya (16 AKİY, 2 Osteopetrozis, 1 MDS, 1 Amegakaryotik trombositopeni ve 1 Aplastik anemi) T-hücre depleasyonu yapılarak yapılan toplam 28 haploidentik periferel HKHN’yi raporladığı çalışmada; engrafman oranı %66,6 ve 6 yıllık sağkalım oranı % 32 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sağkalım oranının düşük olması; çalışma grubunun heterojen olmasından, hastaların farklı merkezlerde nakil olmaları ve izlemlerinin farklı

olmasından kaynaklanmaktadır. Ölüm nedenleri greft yetmezliği, nakil ilişkili mortalite ve ağır GvHH (sırasıyla, %33,4; %14,2; %8,3) olarak raporlanmıştır.

Hastalarımızın sağkalım oranları Gennery ve arkadaşlarının (6) çalışmasındaki en iyi sağkalım oranlarının sağlandığı 2000-2005 yıllarındaki oranlar ile bire bir örtüşmektedir. Donör tipine göre sağkalım oranları klasik bilgiye uygun olarak yani; tam uygun kardeşten yapılan HKHN'lerde en iyi, haploidentik olanlarda en düşük saptadık. Tam uygun donörden yapılan HKHN'lerdeki sağkalım oranları yüksek olsa da, istatistiksel farklılık oluşmaması olgu sayılarımızın azlığı ile açıklanabilir.

Gennery ve arkadaşlarının çalışmasında (6), AKİY hastalarında median transplantasyon yaşı istatistiksel anlamlı olmasa da, 2000-2005 yıllarında, eski yıllara oranla küçülmüştür. 2000-2005 yılları arasında HKHN yapılan hastalar için; tam uygun kardeşten 4,9 ay, tam uygun aile içi bireylerden 4,2 ay ve haploidentik olanlarda ise 7,5 ay olarak bulunmuştur. Bu durum, erken tanı konulabilmesi ve uygun donör tespitinin daha erken yapılabilmesi ile ilişkilendirilmiş. 6 aydan küçük transplantasyon yapılan AKİY hastaların sağkalım oranı >12 aydan yapılanlara göre daha yüksek bulunmuş ( $p=0,0008$ ). B+ AKİY hastalarının yaşam oranı B- gruba göre anlamlı düzeyde iyi saptanmış ( $p<0,0001$ ). HKHN öncesi akciğer problemi varlığı sağkalımı kötüleştirilmiş. Aynı zaman da sepsis, karaciğer bozukluğu, meninjal enfeksiyon ve malnütrisyon varlığı HKHN sonrası sonuçları negatif yönde etkilediği gösterilmiş. İzolasyon yapılması, profilaktik olarak trimetoprim-sulfametaksazol kullanımı sağkalım oranında düzelme sağlamış. HKHN öncesi hazırlama rejimi kullanımının yaşam oranı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiş. Sonuç olarak AKİY hastalarının HKHN sonrası yaşam üzerine pozitif yönde etki eden faktörler; transplantasyon yaşı, AKİY alt grubu, alıcı-

donör uyumluluğu, HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu, izolasyon şartlarının sağlanması ve antibiyotik profilaksi kullanımını olarak bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda, HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu varlığı yoğun bakım ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi olan AKİY hastalarımızda sağkalım oranlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk. Literatürde belirtildiği gibi, çalışmamızda da akciğer enfeksiyonu varlığı HKHN sonrası sağkalım oranlarını etkilemektedir. Yine literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda, eski yıllarla karşılaştırıldığında AKİY hastalarının sağkalım oranlarının son yıllarda daha yüksek olduğunu saptadık. Bu durum erken tanı konulması, uygun takip koşullarının sağlanması ve HKHN hakkında yıllar içerisinde gelişen bilgi ve deneyimlerle ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Gennery ve arkadaşlarının (6) çalışmasında AKİY grubunun yaklaşık 2/3'nü T-B+ grup oluşturmakta ve B+ grubun daha iyi prognoza sahip olduğu saptanmıştı. Farklı olarak, bizim çalışma grubumuzda B+ hastaların sayısı ile B- hastaların sayıları eşitti. Gennery ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında, prognoz üzerinde negatif etkili fenotip olan B- hasta oranı çalışma grubumuzda fazla olmasına rağmen yaşam oranlarımız benzerdir.

Transplantasyon yaşının AKİY hastalarında yaşam oranlarını etkilediği bildirilmektedir (6). Çalışmamızda transplantasyon yaşı 6 aydan küçük olanlar ile büyük olanların yaşam oranları arasında fark saptamadık. Ancak tanı yaşı 6 aydan küçük olan hastaların yaşam oranlarını 6 aydan büyük olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. Bu bulgu, tanı sonrası hastaların izolasyon koşullarının sağlanması, uygun ve agresif antibiyotik tedavisi ve IVIG desteğinin önemine işaret etmektedir.



Literatür bulgularına benzer olarak hazırlama rejimi kullanımı AKİY hastalarında HKHN sonrası yaşam oranı üzerine etkili bulunmadı. BCG disseminasyonu olan hastalarda yaşam oranı istatistiksel düzeyde anlamlı olmasa da düşük saptandı.

Gennery ve arkadaşlarının (6) 783 AKİY-DİŞİ hastaların HKHN sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada; tüm AKİY-DİŞİ hastalarda sağkalım oranı % 79 bulunmuştur. 1995 yılından sonra transplantasyon yapılan WAS sayısında artış kaydedilmiş. AKİY-DİŞİ hastaların sağkalım oranlarının 2000-2005 periyod içerisinde belirgin olarak düzeldiği belirlenmiş ( $p=0,0001$ ). Donör tiplerine göre sağkalım oranları değerlendirildiğinde; aile içi tam uygun donörden yapılan HKHN'lerde sağkalım oranı en yüksek saptanmış. Akraba dışı tam uygun donörden nakillerde sağkalım süresi aile içi tam uygun donöre göre daha iyi bulunmuş. Yine AKİY hastalarının tersine, 2000-2005 yıllarında akraba dışı tam uygun nakillerde yaşam oranı haploidentik nakillere göre daha iyi saptanmış. Hatta akraba dışı ve kardeşten yapılan tam uygun nakillerde yaşam oranları benzer olduğu bulunmuştur. Yapılan tek yönlü varyans analizinde, 10 yıllık yaşam oranları WAS (%71), fagositik (%63) ve familyal hemafagositik (%58) bozukluklarda, T lenfosit bozukluklarına (%47) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi bulunmuş ( $p<0.0001$ ). Ancak multivariate analizde herhangi bir fark görülmemiş. Yaşam oranı üzerinde etkili olan faktörler incelenmiş. Buna göre AKİY-DİŞİ hastalarda, donör tipi (haploidentik donörde yaşam oranları en düşük), HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu varlığı, malnütrisyon ve transplantasyon süresince trimetropim-sulfometakzasol profilaksi kullanımı etkili olarak tespit edilmiş.

Dinardo ve arkadaşları (38) 1986-2010 arasında tek merkez klinik deneyimlerini sunduğu çalışmada; AKİY-DİŞİ ( $n=14$ ) PİY'li hastalarda sağkalım oranı %86 olarak saptanmıştır. Mitchell ve arkadaşları (39) iki merkezin sonuçlarını değerlendirdiği

çalışmada HHKHN sonrası sağkalım oranları; WAS'da (n=27) %81, KGH'da (n=16) %69 olarak bulunmuştur. Al-Ghoniaum (42) tarafından yapılan çalışmada, tam uygun nakil yapılan hastalarda sağkalım oranları; MHC antijen eksikliklerinde (n=35) % 80, WAS'da (n=10) %100, LAD (n=6) %83 ve KGH (n=7) %86 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda AKİY-DİŞİ hastaların toplam sayısı 28'dir. Alt tanı gruplarında hasta sayılarımızın az olduğunu söyleyebiliriz. WAS (n=5) hastalarında yaşam oranı % 100, MHC Klass II eksikliğinde (n=6) % 66,7, Omenn sendromunda (n=5) %40, DOCK-8 eksikliği (n=3) %100 ve PNP eksikliği (n=3) %100 olarak saptadık. Tam uygun donörden nakil yapılan DNA Ligaz-4 eksikliği ve moleküler tanısı olmayan iki hasta, HKHN öncesi genel durumu kötü (sepsis) olduğundan kaybedildi. Aynı şekilde tam uygun donörden nakil yapıp kaybedilen Omenn sendromu ve MHC Klass II eksikliği tanılı 2 hastada da HKHN öncesi genel durumu bozukluğu ve sepsis vardı. AKİY-DİŞİ haploidentik donörden HKHN yapılan 3 hastada da kaybedildi. Literatürde AKİY-DİŞİ hastalarda haploidentik nakillerde yaşam oranı oldukça düşük bildirilmektedir. Bu grup hastalarda haploidentik HKHN iyi bir tercih değildir.

HKHN uygulanan 68 PİY'li hastanın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışma, ülkemizde, bu alanda yapılan en geniş ve kapsamlı çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır. Türk-KİT verilerine göre Türkiye'de PİY'li hastalarda şimdiye kadar yaklaşık 300 HKHN yapılmıştır (henüz yayınlanmamış bilgi). Bunların 91'i kliniğimizde yapılmıştır.

Sonuç olarak, PİY akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemiz için ciddi sağlık problemi olarak kabul edilmelidir. HKHN PİY'li hastaların büyük çoğunluğu için kanıtlanmış tek küratif tedavidir. Bu çalışmamız, gelişmiş ülkelerin verilerine benzer düzeyde ülkemizde de, AKİY'li hastalar başta olmak üzere PİY'li hastalarda güvenli ve

başarılı bir şekilde HKHN'in yapılabildiğini ortaya koymaktadır. PİY hastalarına yaklaşımda, erken tanı konulması, zamanında uygun tedavi edilmesi ve uygun çevresel koşullarda izlem başlıca hedefler olmalıdır. ABD'de yapıldığı gibi ülkemizde de AKİY'lerin erken tanınması ve komplike olmadan HKHN yapılabilmesi için öncelikle pilot bölgelerde, sonrasında da ulusal düzeyde yenidoğan tarama programının uygulamaya konulmasına gereksinim vardır. PİY'de daha başarılı HKHN sonuçlarının elde edilebilmesi için donanımlı merkezlere ve moleküler genetik destekli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin değişik komponentlerinin gelişimi ve/veya fonksiyonlarında defektler sonucu ortaya çıkan, klinik ve immünolojik olarak heterojen bir grup hastalıktır. Antikor eksiklikleri ve kompleman defektleri hariç hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) PİY’de kanıtlanmış tek küratif tedavidir. 1997-2013 yılları arasında kliniğimizde 91 HKHN yapılan 68 PİY’li hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada; PİY hastalık tipine göre nakil başarı oranlarını tespit etmek, hastaların klinik durumları ve donör tipinin nakil başarısı üzerine etkilerini saptamak, nakil sırasında gelişen komplikasyonların ilişkili olduğu durumları belirlemek ve uzun süreli izlemlerini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Bazı hastalara birden fazla sayıda olmak üzere toplam 91 HKHN işlemi yapıldı. Altmış sekiz PİY’li hastanın 40’nı AKİY (15 kız, 25 erkek; median tanı yaşı: 3 ay), 28’ni AKİY-DIŞI hastalıklar (14 kız, 14 erkek; median tanı yaşı: 11 ay) oluşturdu. AKİY’lerin AKİY’li (n=40) hasta immün fenotipik özelliklerine göre sınıflandırıldı; 17’si T-B-NK+, 14’ü T-B+NK+, 6’sı T-B+NK-, 3’ü ADA eksikliği idi. AKİY-DIŞI (n=28) grupta; 21 kombine immün yetmezlik (6’sı MHC Klass II eksikliği, 5’i Omenn sendromu, 3’ü DOCK-8 eksikliği, 3’ü PNP eksikliği, 1’i Cernunnos eksikliği, 1’i CD40L eksikliği, 1’i DNA Ligaz-IV eksikliği ve 1’i moleküler tanısı olmayan), 5’i WAS, birer hasta da CHS ve LAD Tip 1 idi.

HKHN sonrası hem AKİY hem de AKİY-DIŞI hastalarda sağkalım oranı %75 bulundu. AKİY grubu donör kaynağına göre sınıflandırıldı; tam uygun kardeş donörden yapılan HKHN’lerde yaşam oranı %90,9, tam uygun aile içi donörden %85,7 ve haploidentik donörden %63,6 bulundu. Haploidentik nakillerle karşılaştırılınca, tam

uygun donörden HKHN yapılan hastalarda sağkalım oranı istatistiksel düzeyde olmasa daha yüksek saptandı (p=0,067). AKİY-DİŞİ grupta; haploidentik nakil yapılan 3 hasta (2 Omenn sendromu ve 1 MHC Klass II eksikliği) kaybedildi. Tam uygun nakil yapılan 25 AKİY-DİŞİ hastanın 4'ü kaybedildi, sağkalım oranı %88 bulundu. AKİY-DİŞİ hastalarda sağkalım oranları; WAS (n=5) %100, MHC Klass II eksikliği (n=6) %66,7, Omenn sendromu (n=5) %40, DOCK-8 eksikliği (n=3) %100, PNP eksikliği (n=3) %100 idi. Her birinden tek bir hastalık olan Cernunnos eksikliği, CD40L eksikliği, CHS, LAD Tip 1 tanılı hastalar yaşamasına karşın DNA Ligaz-IV defekti ve moleküler tanısı olmayan birer hasta kaybedildi.

AKİY hastalarında bazı faktörlerin sağkalım oranı üzerine etkisi incelendi. Tanı yaşı  $\leq 6$  ay olanlar, HKHN öncesi akciğer enfeksiyonu olanlar, yoğun bakım ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi olanların sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. İmmün fenotip, donör tipi, CMV antijenemisi, hazırlama rejimi durumu, BCG aşısı, BCG disseminasyonu varlığı ve HKHN yapılma yaşına göre gruplandırılığında sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmadı.

Sonuç olarak, bu kapsamlı çalışmamız, gelişmiş ülkelerin verilerine benzer düzeyde ülkemizde de, AKİY'li hastalar başta olmak üzere PİY'li hastalarda güvenli ve başarılı bir şekilde HKHN'in yapılabildiğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer immün yetmezlikler, hematopoetik kök hücre nakli, sağkalım oranı, haploidentik, tam uygun donör

## ABSTRACT

Primary immunodeficiency (PID) is a group of clinically and immunologically heterogeneous diseases characterized by impairment in the development and function of the immune system. Except for antibody deficiency and complement defects, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the single best curative treatment defined for PID so far. In the current study we aimed to assess the role of PID type, donor type and clinical status on HSCT success rates, to determine factors related to post-transplantation complications and to observe and document long term outcomes.

We retrospectively reviewed the records of a total of 91 HSCTs procedures performed in 68 patients diagnosed with PID between 1997 and 2013. Of the 68 patients, 40 (15 female, 25 male, median diagnosis age: 11-months) had severe combined immunodeficiency (SCID) and 28 (14 female, 14 male; median age of diagnosis: 11-months) had non-SCID. Patients with SCID were classified according to immune phenotypic characteristics: Seventeen were T-B-NK+, 14 T-B+NK+, 6 T-B+NK- and 3 were ADA deficiency. In the non-SCID group (n=28); 21 had combined immunodeficiency, (6 had MHC class II deficiency, 5 Omenn syndrome, 3 DOCK-8 deficiency, 3 PNP, 1 Cernunnos, 1 CD40L, 1 DNA Ligaz-IV deficiency and 1 did not have a molecular diagnosis ), 5 had WAS, 1 CHS and 1 had LAD Type 1.

The survival rates following HSCT, in both SCID and non-SCID patients were 75%. When classified according to the source of donor, patients who had a HLA-matched sibling donor (MSD) in the SCID group had a 90,9% survival rate post transplantation, those who had a matched related donor (MRD) had 85,7% and those who received a haploidentical donor had 63,6% survival rates. Patients who received

HSCT from full- matched donors had, although not significant, higher survival rates than patients who received haploidentical transplants ( $p=0,067$ ).

In the non-SCID group there were 3 patients with haploidentical transplants (2 Omenn syndrome and 1 MHC Class II deficiency). Four of the remaining 25 patients died although they received HSCT from full-matched donors (12%). Survival rates in the non- SCID group was 100% for patients who had WAS ( $n=5$ ), 66,7% for MHC class II deficiency ( $n=6$ ), 40% for Omenn syndrome ( $n=5$ ) , 100% for DOCK-8 deficiency ( $n=3$ ) and 100% for PNP deficiency ( $n=3$ ) . While patients with Cernunnos, CD40L, and CHS defect as well as LAD Type 1 diagnosis survived those with DNA Ligase-IV defect and without a molecular diagnosis died.

We assessed several potential risk factors associated with survival in SCID patients. Patients with a diagnosis age under 6 months, patients with a pre-existing pulmonary infection, patients requiring intensive care and/or mechanical ventilation had significantly lower survival rates. Survival rates did not significantly differ between groups when patients were classified according to several distinctive factors such as immune phenotype, donor type, presence or absence of CMV antigenemia, BCG vaccination or BCG dissemination and age at HSCT.

To conclude, our results, consistently with the literature from developed countries, demonstrated that HSCT is a safe and efficient procedure in patients with PID and particularly with SCID.

**Key words:** Primary immunodeficiencies, hematopoietic stem cell transplantation, survival rate, haploidentical, fully matched donor

## KAYNAKLAR

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S182-194.
2. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:622-627.
3. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;2:54.
4. Yorulmaz A, Artac H, Kara R, Keles S, Reisli I. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astim Allerji Immunoloji* 2008;6:127-134.
5. Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol* 2013;20:501-508.
6. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, Amrolia PJ, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:602-610 e601-611.
7. Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:314-323.
8. Basturk B, Sari S, Aral A, Dalgic B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr* 2011;53:364-368.



9. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol* 2013;33:74-83.
10. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:15-23.
11. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, Pires L, Nahum A, Dalal I, Grunebaum E. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:177-183.
12. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. New York, NY: Oxford University Press; 1999.
13. Kovanen PE, Leonard WJ. Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev* 2004;202:67-83.
14. Blackburn MR, Kellems RE. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol* 2005;86:1-41.
15. Cavazzana-Calvo M, Andre-Schmutz I, Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol* 2013;160:146-152.
16. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, Demerens-de Chappedelaine C, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet* 2009;41:106-111.
17. Shiow LR, Paris K, Akana MC, Cyster JG, Sorensen RU, Puck JM. Severe combined immunodeficiency (SCID) and attention deficit hyperactivity disorder

- (ADHD) associated with a Coronin-1A mutation and a chromosome 16p11.2 deletion. *Clin Immunol* 2009;131:24-30.
18. Yuksek M, Ikinogullari A, Dogu F, Elhan A, Yuksek N, Reisli I, Babacan E. Primary immune deficiency disease awareness among a group of Turkish physicians. *Turk J Pediatr* 2010;52:372-377.
  19. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 Suppl 1:S11.
  20. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-1366.
  21. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366-1369.
  22. Roifman CM, Fischer A, Notarangelo LD, de la Morena MT, Seger RA. Indications for hemopoietic stem cell transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:261-262.
  23. Buckley RH. The multiple causes of human SCID. *J Clin Invest* 2004;114:1409-1411.
  24. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, Veys P, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011;117:3243-3246.

25. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, Dalleria D, Atkinson A, Reid B, Notarangelo LD, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006;295:508-518.
26. Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, Fasth A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-560.
27. Slatter MA, Rao K, Amrolia P, Flood T, Abinun M, Hambleton S, Nademi Z, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience. *Blood* 2011;117:4367-4375.
28. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, Mazzolari E, Fischer A, Ochs HD, Cant AJ, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood* 2011;118:1675-1684.
29. Shin CR, Kim MO, Li D, Bleesing JJ, Harris R, Mehta P, Jodele S, et al. Outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1428-1435.
30. Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, Bleesing JJ, Scurlock A, Veys P, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC class II deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:226-232.
31. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, Matthews HF, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009;361:2046-2055.

32. Al-Mousa H, Hawwari A, Alsum Z. In DOCK8 deficiency donor cell engraftment post-genoidental hematopoietic stem cell transplantation is possible without conditioning. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1244-1245.
33. Gatz SA, Benninghoff U, Schutz C, Schulz A, Honig M, Pannicke U, Holzmann KH, et al. Curative treatment of autosomal-recessive hyper-IgE syndrome by hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:552-556.
34. Raimondi R, Soli M, Lamparelli T, Bacigalupo A, Arcese W, Belloni M, Rodeghiero F. ABO-incompatible bone marrow transplantation: a GITMO survey of current practice in Italy and comparison with the literature. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:321-329.
35. Tezcan I, Berkel A, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-656.
36. İkinciogullari A, Kendirli T, Dogu F, Egin Y, Reislı I, Cin S, Babacan E. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr* 2004;46:125-130.
37. Cipe FE, Dogu F, Aytekin C, Yuksek M, Kendirli T, Yildiran A, Bozdogan G, et al. HLA-haploidentical transplantations for primary immunodeficiencies: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2012;16:451-457.
38. Dinardo L, Brown V, Perez E, Bunin N, Sullivan KE. A single-center study of hematopoietic stem cell transplantation for primary immune deficiencies (PID). *Pediatr Transplant* 2012;16:63-72.
39. Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, Tiedemann K, Shaw P, Teague L, Fraser C, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary

immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:338-343.

- 40.** Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, Mahlaoui N, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood* 2009;113:4114-4124.
- 41.** Kutukculer N, Gulez N, Karaca NE, Aksu G, Berdeli A. Novel mutations and diverse clinical phenotypes in recombinaase-activating gene 1 deficiency. *Ital J Pediatr* 2012;38:8.
- 42.** Al-Ghonaïum A. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: King Faisal Specialist Hospital experience from 1993 to 2006. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 Suppl 1:S53-S56.
- 43.** Arpacı F, Tezcan I, Kuzhan O, Yalman N, Uçkan D, Kurekci AE, İkinciogulları A, et al. G-CSF-mobilized haploidentical peripheral blood stem cell transplantation in children with poor prognostic nonmalignant disorders. *Am J Hematol* 2008;83:133-136.