

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF  
OLARAK İNCELENMESİ**

**DR. SEVİM BÜŞRA KORKMAZ**

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF  
OLARAK İNCELENMESİ**

**DR. SEVİM BÜŞRA KORKMAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. SEVGİ KELEŞ**

KONYA, 2022

## TEŞEKKÜR

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok Őey paylaştığım sevgili asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

**Haziran 2022**

**Dr. S. Büşra Korkmaz**

## ÖZET

### AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

**DR. SEVİM BÜŞRA KORKMAZ**

**UZMANLIK TEZİ, 2022**

Ağır kombine immün yetmezlik; lenfositlerin gelişim ve fonksiyonlarında bozuklukla giden primer immün yetmezlik olup bir pediatrik acildir. İlk 2 yaşta hematopoetik kök hücre nakli yapılmadığında mortal seyretmektedir. Bu çalışma ile son 20 yıllık süreçte kliniğimizde ağır kombine immün yetmezlik tanısı ile takip edilmiş olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda Ocak 2001-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk İmmunoloji-Alerji Bilim Dalı'nda ağır kombine immün yetmezlik tanısı ile 2 yaş altında başvurusu bulunan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru şikayetleri, fizik muayeneleri, laboratuvar tetkikleri, tedavileri değerlendirildi.

Çalışmaya 67 hasta dahil edilmiş olup olguların %53,7'si erkek (n=36) ve %46,3'ü kız (n=31) idi. Hastaların tanı yaş ortalaması  $6,30 \pm 5,65$  (1 - 24) ay, tanıda gecikme süresi ortalaması  $3,3 \pm 3,88$  (0 - 24) ay, toplam takip süresi ortalaması ise  $27,95 \pm 42,46$  (0 - 168) ay idi. En sık başvuru şikâyetleri öksürük (%29,05), ateş (%18,8) ve ishal – kusma (%18,8) idi. Oral moniliazis %62,5 (n = 40), organomegali (%69), egzamatöz döküntü (%65,5) ve tonsil hipoplazisi (%61,3) en sık saptanan fizik muayene bulgularıydı. Genetik mutasyon 34 (%50,7)

hastada bulundu. Adenozindeainaz enzim eksikliği en sık saptanan genetik defekti idi. Bunu artemis gen defekti, rekombinaz aktive edici genler 1/2 ve interlökin 2 reseptör gen defektleri izlemekteydi. Lenfopeni (%87,5) bu hastalarda en sık saptanan anormal laboratuvar bulgusu idi. Hastaların hepsi 2 yaş altında ağır enfeksiyon kliniği ile başvurmuş olup tüm hastaların altısı hariç (üçü ağır kombine immün yetmezlik, üçü kombine immün yetmezlik) hepsinde lenfosit sayısı 3000 /mm<sup>3</sup>'ün altında idi. 35 hastaya hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Hematopoetik kök hücre nakli olmayan ve bilgilerine ulaşılabilen 26 hastanın hepsinin (%100) öldüğü saptandı. Nakil olan 35 hastanın 15'i kaybedildi. Hayatta kalan hastaların sağ kalım süresi 53,60±45,75 ay idi.

Ağır kombine immün yetmezlik erken tanı ve tedaviyle sağ kalım oranı yüksek olan bir pediatrik acildir. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları altta yatan genetik defekte ve anneden geçen lenfositlerin varlığına bağlı değişkenlik göstermektedir. Her ne kadar ağır kombine immün yetmezlik için tanı kriteri olarak CD3<sup>+</sup> T lenfosit sayısının 300/mm<sup>3</sup> altında olması kabul edilse de bazı genetik defektlerde lenfopeni çok derin olmayabilir. İlk 2 yaş altında tekrarlayan enfeksiyon, oral moniliazis, egzamatöz döküntü ve açıklanamayan organomegali varlığı ile başvuran ve lenfosit sayısı 3000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda ağır kombine immün yetmezlik tanısı mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca 2 yaşından küçük hastalarda organomegali nedeni araştırılırken eğer lenfopeni de eşlik ediyorsa ağır kombine immün yetmezlik de akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağır kombine immün yetmezlik, lenfopeni, IgG düşüklüğü , çocuk

## **ABSTRACT**

### **RETROSPECTIVE EXAMINATION OF SEVERE COMBINED İMMÜNE DEFICIENCY PATIENTS**

**DR. SEVİM BÜŞRA KORKMAZ**

**SPECIALTY THESIS, 2022**

Severe combined immunodeficiency is a primary immune deficiency leading to impaired development and function of lymphocytes, and a pediatric emergency. It is mortal if hematopoietic stem cell transplantation is not performed in the first 2 years of age. The aim of this study was to retrospectively evaluate the clinical and laboratory findings of the patients who were followed up in our clinic with the diagnosis of severe combined immunodeficiency for the last 20 years.

In our study, the data of patients under the age of 2 with the diagnosis of severe combined immunodeficiency, who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Division of Pediatric Allergy and Immunology between January 2001 and December 2020, were retrospectively analyzed. The complaints at the admission, physical examinations, laboratory tests and treatments of the patients were evaluated.

67 patients were included in the study, of which 53.7% were male (n=36) and 46.3% were female (n=31). The mean age at the diagnosis of was  $6.30 \pm 5.65$  (1 - 24) months, the mean delay in the diagnosis was  $3,3 \pm 3,88$  (0 - 24) months, and the mean total follow-up period was  $27.95 \pm 42.46$  (0 - 168) months. The most common complaints were cough (29.05%), fever (18.8%), and diarrhea-vomiting (18.8%). The most common physical

examination findings were oral moniliasis 62.5% (n = 40), organomegaly (69%), eczematous rash (65.5%), and tonsil hypoplasia (61.3%). Genetic mutation was found in 34 (50.7%) of the patients. The most common genetic defect was adenosine deaminase enzyme deficiency, then followed by artemis gene deficiency, recombinae activating gene1/2, and interleukin 2 receptor gene defects. The most common abnormal laboratory finding was lymphopenia (87.5%) in these patients. All the patients under the age of 2 were admitted with the clinic of severe infection, and the lymphocyte count was below 3000/mm<sup>3</sup> in all patients, except for six (three severe combined immunodeficiency, and three combined immunodeficiency). Hematopoietic stem cell transplantation had been performed in 35 patients. It was determined that all the 26 patients (100%) who did not have hematopoietic stem cell transplant and whose information could be accessed died. Who suffered hematopoietic stem cell transplant of the 35 transplanted patients, 15 died. The survival time of the surviving patients was 53.60±45.75 months.

Severe combined immunodeficiency is a pediatric emergency with a high survival rate with early diagnosis and treatment. The clinical and laboratory findings of the patients vary depending on the underlying genetic defect and the presence of maternally transmitted lymphocytes. Although CD3<sup>+</sup> T lymphocyte count below 300/mm<sup>3</sup> is accepted as the criterion for the diagnosis of severe combined immunodeficiency, lymphopenia may not be very deep in some genetic defects. The diagnosis of severe combined immunodeficiency should be kept in mind in patients with a lymphocyte count lower than 3000/mm<sup>3</sup> who present with recurrent infection, oral moniliasis, eczematous rash, and unexplained organomegaly under the first 2 years of age. In addition, when investigating the cause of organomegaly in patients younger than 2 years of age, if lymphopenia is accompanied, the severe combined immunodeficiency should be kept in mind, too.

**Keywords:** Severe combined immunodeficiency, lymphopenia, low IgG, children

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER .....	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Primer İmmün Yetmezlikler.....	3
2.3. AKİY .....	7
2.3.1. Tanım ve Sıklık .....	7
2.3.2. Patofizyoloji .....	8
2.3.3. Sınıflandırma.....	11
2.3.4. Klinik Özellikler.....	14
2.3.5. Laboratuvar Bulguları .....	15
2.3.6. Yenidoğan Taraması.....	15
2.3.7. Tanı .....	16
2.3.8. Tedavi.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi .....	21
3.2. Olguların Değerlendirilmesi .....	21
3.3. İstatistiksel Analiz .....	23
4. BULGULAR .....	24
4.1. Çalışma Grubunun Demografik Verileri .....	24
4.2. Hastaların Genetik Özellikleri, Takip ve Tedavi Süreleri .....	25
4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları .....	28
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇLAR .....	44
7. KAYNAKLAR .....	45

## TABLULAR

### Sayfa

Tablo 2.1 Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2 Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular.....	5
Tablo 2.3 Primer immün yetmezlik düşündüren ek bulgular .....	5
Tablo 2.4. İmmün sistemde rol alan hücreler ve eksikliklerinde görülen enfeksiyonlar .....	6
Tablo 2.5. Ağır kombine immün yetmezlik genetik nedenleri ve özellikleri .....	13
Tablo 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri .....	24
Tablo 4.2 Hastaların genetik tanıları.....	26
Tablo 4.3 Hastaların başvuru şikâyetlerinin dağılımı .....	26
Tablo 4.4 Tüm hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı .....	27
Tablo 4.5 Hastalarda görülen enfeksiyonların dağılımı.....	28
Tablo 4.6 Hastaların laboratuvar bulguları .....	28
Tablo 4.7 Genetik defektlerine göre laboratuvar bulguları.....	29
Tablo 4.8 Hastaların immunoglobulin değerlerinin hematopoetik kök hücre nakli öncesi dağılımı..	31
Tablo 4.9 Hastaların başvuru PLAG değerleri .....	31
Tablo 4.10 Hastaların ağır kombine immün yetmezlik ve kombine immün yetmezlik durumlarına göre lenfosit ve PLAG karşılaştırması.....	32
Tablo 4.11 Hastaların ağır kombine immün yetmezlik ve kombine immün yetmezlik durumlarına göre PLAG mutlak değerleri.....	32
Tablo 4.12 Hastaların nakil olma durumlarına göre sağ kalımlarının değerlendirilmesi .....	33

## ŞEKİLLER

### Sayfa

Şekil 2.1. Ağır kombine immün yetmezlikte farklı genetik tiplerin sıklığı. ....	8
Şekil 2.2 T lenfosit farklılaşma aşamaları ve mutasyonlar. ....	9
Şekil 2.3 Ağır kombine immün yetmezlikte hücelere göre sınıflandırma ve genetik temeli .....	12
Şekil 4.1. Nakil olma durumlarına göre hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	34



## SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Adenozin deaminaz

AK: Adenilat kinaz

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik

BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*

CD: Cluster of differentiation (Yüzey farklılaşma antijeni)

CMV: Cytomegalovirus

DNA: Deoksiribo nükleik asit

ESID: European Society for Immunodeficiencies

GVHH: Graft versus host hastalığı

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

Ig: İmmunoglobulin

IL: interlökin

IL2RG: İnterlökin-2 reseptör gamma

IUIS: International Union of Immunological Societies Expert Committee

İVİG: İntravenöz immünoglobulin

JAK3: Janus kinaz 3

KİY: Kombine immün yetmezlik

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MLS: Mutlak lenfosit sayısı

NK: Natural killer

OR: Otozomal resesif

PLAG: Periferik lenfosit alt grupları

PİY: Primer immün yetmezlik

RAG : Rekombinasyon aktive eden gen

RTE: Recent thymic emigrant cell

TREC: T-cell Receptor Excision Circle



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) lenfositlerin gelişim veya fonksiyonlarında farklı nedenlerle oluşan bozuklukla karakterize, immün sistemin doğumsal defektler (IEI) içinde yer alan T hücre yetmezliklerinin en ağır formudur (Buckley ve ark. 2020). Kombine İmmün Yetmezlikler (KİY) olarak adlandırılan diğer T hücre yetmezliklerinde ise T hücre sinyal yollarında, T hücre reseptör genlerinin rearanjmanında mutasyon veya timik disfonksiyon sonucu oluşan parsiyel bir T hücre yetmezliği söz konusudur. KİY’de şikâyetlerin başlangıç yaşı daha geç olur ve lenfopeni daha hafiftir. Her ne kadar KİY’lerde klinik ve laboratuvar bulgular daha hafif olsa da bu hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular yenidoğan döneminden itibaren herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve hastalar ağır klinik tablolarla ilk iki yaş içinde tekrarlayan enfeksiyonlarla da başvurabilir. Bu durum T hücre yetmezliklerinin altta yatan genetik defektine, modifiye genlere ve epigenetik faktörlerine bağlı olarak farklı klinik ve laboratuvar bulgularla farklı yaşlarda başvurmasına neden olmaktadır (Vignesh ve ark. 2020). İlk insidans serisi 1950’lerde yayınlanmış olup tahmini insidansı 1/50.000-100.000’dir (Kanegane ve ark. 2017). Erkeklerde daha sık görülür (Justiz Vaillant ve Qurie 2021).

Doğumda tanı almayan AKİY’nin klasik semptomları, tekrarlayan ve giderek daha şiddetli hale gelen enfeksiyonlardır (Griffith ve ark. 2009). Hastalarda şikâyetler yenidoğan döneminden itibaren herhangi dönemde başlayabilmekte birlikte anneden geçen immunoglobulinlerin etkisiyle semptomların başlama yaşı gecikebilir. Bu durumda yaşamın ilk aylarında sağlıklı görünen bebeklerde ilerleyen aylarda immunoglobulin düzeyinin düşmesiyle fırsatçı ajanlar ile enfeksiyonlar, kronik ishal ve malnütrisyon görülür (Barron ve ark. 2011). Bu hastalarda canlı aşılarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar oluşturabilir (Buckley ve ark. 2020).

İlk 2 yaşta tekrarlayan ateş, enfeksiyon, pamukçuk, açıklanamayan büyüme geriliği, kronik ishal, canlı aşılarda [Bacillus Calmette-Guérin (BCG), rotavirüs aşısı veya su çiçeği aşısı gibi] neden olduğu ağır enfeksiyonlar ve aile öyküsü varlığı halinde hastada AKİY araştırılmalıdır. Yine ilk 2 yaşta açıklanamayan lenfopeni de AKİY açısından önemli bir laboratuvar bulgusudur. (Picard ve ark. 2015).

Günümüzde 15’ten fazla AKİY’e neden olan genetik defekt saptanmıştır. Kalıtım şekli otozomal resesif (OR), sporadik veya X'e bağlı olabilir (Justiz Vaillant ve Mohseni

2022). Bu mutasyonlar, T lenfositlerinin, primer veya sekonder olarak B lenfositlerinin, natural killer (NK) hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını engelleyerek lenfosit gelişimini ve işlevini bozar. AKİY'ler T, B ve NK hücrelerinin etkilenmesine göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırma altta yatan genetik defektin hangisi olabileceği konusunda bilgi vermesi açısından önemlidir (Erman ve ark. 2017).

AKİY pediatrik bir acildir. (Buckley ve ark. 2020). AKİY için tek küratif tedavi kök hücre naklidir (Neven ve ark. 2009). Kök hücre nakli yapılamayan olgular, ilk 2 yaşta enfeksiyonlarla kaybedilir (Buckley ve ark. 2020). Erken dönemde organ hasarı gelişmeden yapılan tanı ve tedavi HKHN başarısını da etkilemektedir. İlk 3 ayda tanı alıp HKHN yapılanlarda HKHN başarısı %94 olup, 3 aydan sonra tanı alıp tedavi olanlarda başarının azaldığı görülmektedir. Bu durum erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir (İkinciogullari ve ark. 2019).

Bu çalışmada, 2001-2020 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı'na başvuran, AKİY tanısı alan vakalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. AKİY'de tanıya götüren ve uyarıcı olan ip uçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda hastaların klinik bulguları, saptanan genetik mutasyonları, uygulanan tedavileri, uzun süreli izlemleri değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

İnsan yaşamının devam edebilmesi için çevresel antijen ve mikroorganizmaya karşı savunma sisteminin bütünlüğü gereklidir (Abbas ve ark. 2018). İmmün sistem kabaca humoral, hücresel, fagositer ve kompleman sistemden oluşur (Geha ve ark. 2007). Bu sistemleri oluşturan hücre veya komponentlerinin herhangi birinde oluşan genetik defektler tekrarlayan enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, maligniteye artmış yatkınlık ve otoimmünite ile karakterize primer immün yetmezlik (PİY) tablosuna neden olur (Erman ve Çipe 2020).

PİY'ler de kalıtım OR, otozomal dominant (OD) veya X'e bağlı olabilir (Bousfiha ve ark. 2020). İlk kez Bruton'un X'e bağlı agammaglobulinemiye 1952'de tanımlamasından sonra günümüze kadar 400'den fazla PİY tanımlanmıştır (Tangye ve ark. 2020). Çocukluk çağındaki immün yetmezliklerde erkek/kız oranı 5/1'dir (Hanımeli ve ark. 2010).

PİY'ler nadir görülen hastalıklar olup 10000-50000 doğumda 1 sıklıkta görülmektedir. Ancak son tanımlanan ve tanımlanacak PİY'ler ile sıklığı 1000-5000 doğumda bir olacağı öngörülmektedir (Tangye ve ark. 2020). Bununla birlikte akraba evliliğinin yüksek oranda görüldüğü toplumlarda özellikle OR kalıtılan formlarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Akraba evliliği olan toplumlarda PİY sıklığının 8,9 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir (Broides ve ark. 2017). Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü ve ulusal immünoloji derneklerinin uzmanlarından oluşan komite (IUIS), her iki yılda bir immün yetmezliklerin sınıflaması ve yeni saptanan genetik defektlerin bu sınıflandırmaya dahil edilmesi için bir araya gelmektedir. En son 2019 yılında yapılan sınıflamaya göre PİY on alt grupta incelenmektedir. Bu gruplar Tablo 2.1 görülmektedir (Tangye ve ark. 2020).

**Tablo 2.1 Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması (Tangye ve ark 2020)**

- 1- Kombine immün yetersizlikler
- 2- Sendromik kombine immün yetersizlikler
- 3- Antikor eksiklikleri
- 4- İmmün disregülasyon sendromları
- 5- Fagosit sistem defektleri
- 6- Doğal immün sistem defektleri
- 7- Otoinflamatuvar hastalıklar
- 8- Kompleman eksikliği
- 9- Kemik iliği yetmezliği
- 10- Primer immün yetmezliklerin fenokopileri

PİY'lerde en sık hastaneye başvuru nedeni tekrarlayan ateş ve enfeksiyonlardır. Bu sebeple tekrarlayan, tedaviye iyi yanıt vermeyen enfeksiyonlarda PİY'ler akılda bulundurulmalıdır. Bununla birlikte ilk enfeksiyon olsa bile, enfeksiyonun uygun tedaviye rağmen komplikasyonlarla seyretmesi durumunda da primer immün yetmezlikler akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca virulansı düşük mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, *Serratia marcescens*, *Pneumocytis jiroveci*, *Burkholderia cephalica* gibi) enfeksiyonlarda da PİY araştırılmalıdır (Walter ve ark. 2016). PİY'lerde bazen ilk bulgu bebeklik döneminde canlı aşılı takiben (BCG, suçiçeği, kızamık) yaygın ve fatal enfeksiyonlar da olabilmektedir. Bu sebeple canlı aşılı takiben görülen enfeksiyon veya komplikasyonlarda da PİY'ler akla gelmelidir (Stray-Pedersen ve ark. 2000).

Bir bireyde açıklamayan büyüme geriliğinin olması, tekrarlayan oral monilyazis, doku/organ apseleri ve ailede immün yetmezlik hikayesi gibi bulguların varlığı da immün yetmezlik için uyarıcı bulgudur (Buckley ve ark. 2020). Jeffrey Model Vakfı tarafından hem hekimlere hem ailelere yönelik PİY farkındalığını artırmak için uyarıcı 10 klinik bulgu belirlenmiştir. Bu uyarıcı bulgular Tablo 2.2'de sıralanmıştır (European Society for Immunodeficiencies, 2022). Bununla birlikte genetik alanındaki son dönemdeki gelişmeler ve PİY'e neden olduğu belirlenen yeni genetik defektler, PİY'lerde alerjik hastalıklar, otoinflamatuar hastalıklar ve otoimmün hastalıklarında ilk başvuru sebebi olabileceğini göstermiştir (Seidel ve ark. 2019). Bu sebeple birden fazla otoimmün hastalık varlığında, beklenenden daha erken yaşta malignite geliştiğinde veya ailevi malignite varlığında da PİY araştırılması önerilmektedir (Seidel ve ark. 2019). Genetik alanındaki ilerlemeler Jeffrey Model Vakfı tarafından belirlenen 10 uyarıcı bulguya yeni bulguların eklenmesi ihtiyacını doğurmuştur. PİY düşündürülen ilave bulgular Tablo 2.3' de özetlenmiştir (Keles, 2022). Bu uyarıcı bulgularla hedef, organ hasarı gelişmeden PİY'lerin erken tanısını koyma ve organ hasarı gelişmeden erken dönemde tedavi etmektir. Hastalığa neden olan genetik defektin belirlenmesi ise özellikle akraba evliliği olan ailelerde aileye genetik danışmanlık ve sağlıklı bebek sahibi olma imkanı vermesi açısından oldukça önemlidir (Hanımeli ve ark. 2010).

Otoinflamatuar hastalıklar ve immün disregülasyon sendromları immün sistemin aşırı veya düzensiz çalışması ile karakterize hastalıklardır. PİY fenokopileri (kopyaları) ise immün yetmezliği taklit eden, daha çok erişkin yaşta görülen ve immün sistem hücrelerine karşı otoantikör gelişimi sonucu oluşan hastalıklardır. PİY sınıflandırılmasında (Tablo 2.1) görüldüğü gibi bu üç hastalıkta PİY sınıflandırılmasına dahil edilmiştir (Tangye ve ark. 2020). Bu durum ise PİY'leri tanımlamak için daha farklı bir isimlendirme kullanım gerekliliğini

doğurmuştur. Bu sebeple günümüzde pek çok yazı ve derlemelerde bu hastalıkları tanımlarken “primer immün yetmezlik” yerine “immün sistemin doğumsal defekteri (inborn error of immunity)” kavramı kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu kavramın rutin kullanıma geçmesi belirli bir zaman alacaktır (Seidel ve ark. 2019).

**Tablo 2.2 Primer yetmezlik düşündürecek uyarıcı klinik bulgular (European Society for Immunodeficiencies, 2022)**

- 1- Yılda dörtten fazla otit
- 2- Yılda ikiden fazla sinüzit
- 3- İki aydan uzun süreli antibiyotik kullanımı
- 4- Yılda ikiden fazla pnömoni geçirme
- 5- Büyüme geriliği
- 6- Tekrarlayan cilt veya organ apseleri
- 7- Dirençli ağız içi veya deride mantar enfeksiyonu
- 8- Enfeksiyon kontrolü için intravenöz antibiyotik kullanımı gereksinimi
- 9- İkiden fazla derin doku enfeksiyonu veya sepsis geçirme
- 10- Ailede immün yetmezlik öyküsü

**Tablo 2.3 Primer immün yetmezlik düşündürülen ek bulgular (Keles, 2022)**

- 1- Sık karşılaşılan enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan, ağır enfeksiyonlar
- 2- Nadir görülen enfeksiyöz ajanlarla ağır enfeksiyonlar
- 3- Yaşla enfeksiyonların sıklık ve şiddetinin artması
- 4- Erken yaşta başlayan kronik ve antibiyotik tedavisine cevapsız ishal
- 5- Birden fazla romatizmal veya kronik iltihabi hastalığın birlikte olması

Primer immün yetmezliklerde etkilenen hücrenin savunma sistemimizde rol aldığı göreve, hücrenin sayısı ve fonksiyonunun etkilenme düzeyine göre hastalarda klinik bulguların başlangıç yaşı, geçirilen enfeksiyonların şiddeti ve enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar değişebilmektedir. İmmün sistemde rol alan hücreler, bunların görevleri ve eksikliklerinde ortaya çıkan klinik durum Tablo 2.4 'de özetlenmiştir (Abbas ve ark. 2018).

**Tablo 2.4. İmmun sistemde rol alan hücreler ve eksikliklerinde görülen enfeksiyonlar (Abbas ve ark. 2018)**

<b>İmmun yetmezlik tipi</b>	<b>Sık rastlanan enfeksiyon etkenleri</b>
T hücre yetersizlikleri	Piyojenik bakteriyel, enterik bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar
B hücre yetersizlikleri	Hücre içi mikroorganizmalarla enfeksiyonlar
Doğal immün sistem defektleri	Piyojenik bakteriyel ve viral enfeksiyonlar
Natural killer hücre eksiklikleri	Zarflı virüslere karşı enfeksiyona yatkınlık
Fagositer sistem eksiklikleri	Pnömonokok gibi kapsüllü bakterilere karşı enfeksiyona yatkınlık
Kompleman eksiklikleri	Neisseria türlerine karşı enfeksiyona yatkınlık

Hamilelik sürecinde plasental olarak bebeğe geçen immunoglobulin G (IgG), doğumdan sonra hayatın ilk 4-6 ayında yıkılarak kandan kaybolur. Bu sebeple humoral immün yetmezliklerde (B hücre yetmezlikleri) enfeksiyonlar genellikle 4-6 aydan sonra başlar ve bu hastalar çoğunlukla piyojenik mikroorganizmalarla (stafilokok, streptokok, vb.) sinopulmoner enfeksiyonlar ile hastanelere başvururlar. Fagositer sistem defektlerinde ise enfeksiyonlar doğumdan itibaren herhangi bir yaşta başlayabilir ve hücre içi mikroorganizmalarla enfeksiyonlara bu hastalarda sık rastlanmaktadır. Lenfadenit, tekrarlayan apse, deri enfeksiyonları bu hastalarda en sık görülen klinik bulgulardır. Kompleman eksiklikleri ise daha nadir görülen PİY olup, en sık görülen klinik bulgular Neisseria türleri ve piyojenik etkenlerle enfeksiyonlardır (Sütçü ve Somer 2015).

T hücreleri immün sistemin en önemli hücreleri olup bakteriyel, viral, fungal ve paraziter ajanlara karşı savunmada önemlidir. Bu sebeple T hücre yetmezliği olan bireylerde (hücrel immün yetmezlikde) enfeksiyonlar PİY'e neden olan genetik defektin T hücre sayı veya fonksiyonunda oluşturduğu yetersizliğin ağırlığına bağlı olarak bebeklik dönemi veya erken çocukluk çağında başlayabilir. Bu hastalarda sık geçirilen enfeksiyonlara bağlı olarak büyüme geriliğine de sık rastlanmaktadır. T hücre yetmezliklerinin en ağır formu AKİY olup bu hastalarda enfeksiyonlar yenidoğan döneminden itibaren herhangi bir dönemde başlayabilir ve ağır seyirlidir. Hastalar virus, bakteri, fungus veya fırsatçı mikroorganizmalardan herhangi biri ile enfeksiyon geçirebilir. Hastalar tanı konulmadığı takdirde ilk iki yaş içinde kaybedilir. Bu sebeple bu hastaların erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (Puck 2019).

## 2.3. AKİY

### 2.3.1. Tanım ve Sıklık

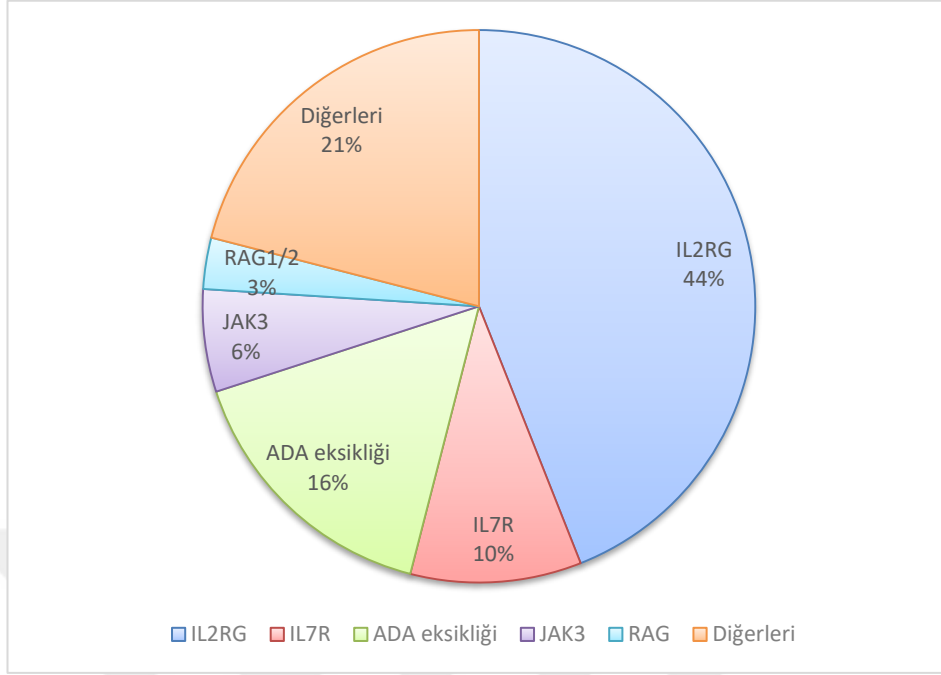
AKİY'ler T ve B lenfosit yokluğu ile giden adaptif (sonradan kazanılmış) bağışıklık fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğu PİY'lerdir. AKİY'ler PİY'lerin en ağır formu olup tanı konulmadığı takdirde hastalar ilk iki yaşta %95 oranında ölürlere (Buckley ve ark. 2020).

Ogden Bruton tarafından 1952 yılında tanımlanan Bruton hastalığı ilk tanımlanan PİY olup 1993 yılında genetiği saptanmıştır (Bruton 1952). Bruton hastalığı tanımlanmasını takiben Hitzig tarafından 1971 yılında ailevi alenfositoz ve agamaglobulinemi ile giden fatal bir konjenital immün yetmezlik tanımlanmış, X'e bağlı geçiş gösteren AKİY veya Swiss tip agamaglobulinemi olarak adlandırılmıştır (Hitzig ve ark. 1971). Giblett ve arkadaşları tarafından 1972'de adenozeaminaz (ADA) eksikliği ile primer immün yetmezliğe sebep olan ilk genetik defekt saptanmıştır (Giblett ve ark. 2012).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) on bir eyalette yapılan AKİY yenidoğan taramasında AKİY sıklığı 1/58.000-80.000 bulunurken, Kızılderili toplumu olan Navajo toplumunda AKİY sıklığı 1/2000 olarak bulunmuştur (Fischer ve ark. 2015, Currier ve Puck 2021, Hale ve ark. 2021). Bununla birlikte özellikle AKİY'lerin OR kalıtılan tipleri akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir (Fischer ve ark. 2015). Konya'da bir yılda doğan canlı bebek sayısının aynı yıl tanı alan AKİY vaka sayısına oranlanması ile AKİY sıklığı 1/10.000 olarak bulunmuştur (Yorulmaz ve ark. 2008).

AKİY'de kalıtım şekli X'e bağlı, OR veya sporadik olabilir. ABD'de yapılan çalışmalarda AKİY'li vakaların yarısı X'e bağlı geçiş gösteren AKİY olduğu görülmüştür. Yine bu ülkede yapılan çalışmalarda yenidoğan taraması ile aile öyküsü olmayan ve OR geçiş gösteren AKİY sayısında artış görülmüştür. Ancak halen OR formların ABD'de daha nadir görüldüğü bildirilmektedir (Fischer ve ark. 2015).

Yüz altmış hastanın takip edildiği bir çalışmada AKİY'lerin görülme sıklıkları; interlökin 2 reseptör gama (IL2RG) mutasyonu %44, interlökin-7 reseptör alfa geni (IL7R $\alpha$ ) mutasyonu %10, ADA eksikliği %16, janus kinaz 3 geni (JAK3) mutasyonu %6, rekombinasyon aktive eden genlerde (RAG1/2) mutasyon %3 ve %21 oranında diğer genetik defektler saptanmıştır (Kalman ve ark. 2004). Bu çalışmada genetik defektlerin saptanma oranları Şekil 2.1' de özetlenmiştir.

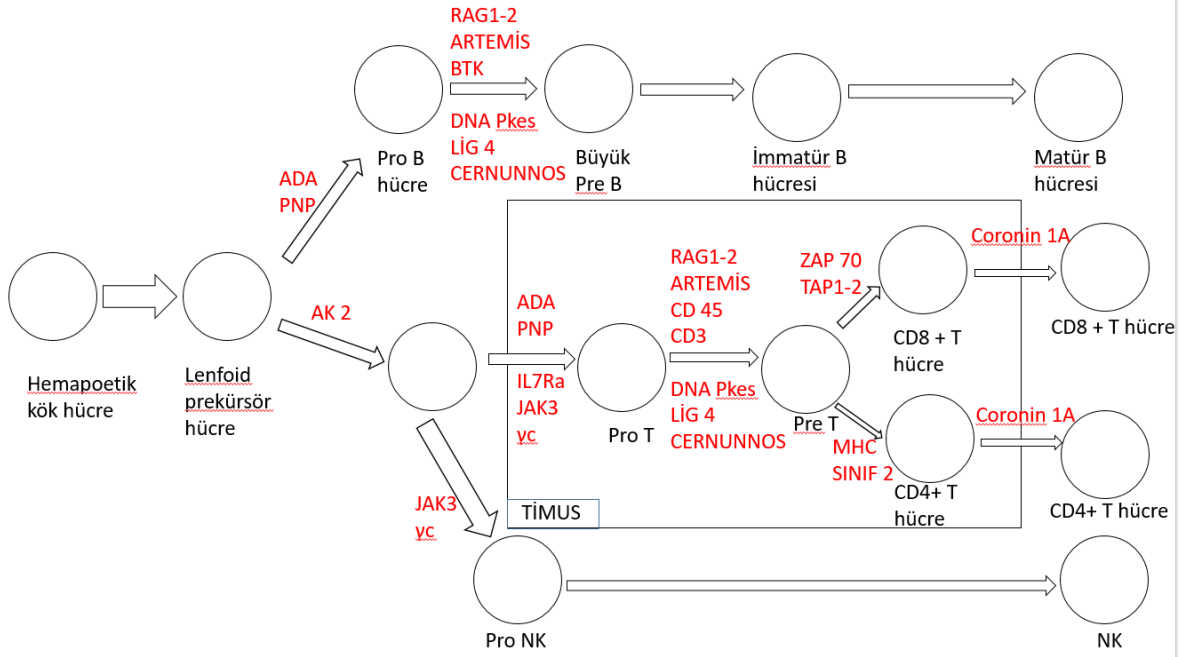


**Şekil 2.1.** Ağır kombine immün yetmezlikte farklı genetik tiplerin sıklığı (Kalman ve ark. 2004).

\*RAG1/2: Rekombinasyon aktive eden gen 1/2, JAK3: Janus kinaz 3 geni, ADA: Adenozindeaminaz, IL7R: , İnterlökin-7 reseptör geni, IL2RG: İnterlökin 2 reseptör gama

### 2.3.2. Patofizyoloji

AKİY'e neden olan on beşten fazla genetik defekt tanımlanmıştır. Bu genlerden herhangi birindeki mutasyonla T lenfositlerin ve bazı tiplerde B lenfosit ve NK hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını engelleyerek lenfosit gelişimini ve fonksiyonlarını bozar. Bazı mutasyonlar ve etkilediği farklılaşma basamağı Şekil 2.2'de gösterilmiştir (Abbas ve ark. 2018). Bu hastalarda B lenfositleri normal olsa bile T hücre yokluğu veya fonksiyonel bozukluğu nedeniyle antikor üretimi ciddi oranda etkilenmektedir. Bununla birlikte ilk 4-5 ayda anneden transplasental olarak geçen IgG düzeyinin normal olabileceği unutulmamalıdır (Erman ve ark. 2017).



Şekil 2.2 T lenfosit farklılaşma aşamaları ve mutasyonlar (Abbas ve ark. 2018).

\* ADA: Adenozindeaminaz, PNP: pürin nükleozid fosforilaz, AK2: Adenilat kinaz 2, BTK: bruton tirozin kinaz, DNA PKes : DNA protein kinaz katalitik alt ünitesi eksikliği, Lig 4: Ligaz 4, γc: gama zincir, JAK3: Janus kinaz 3 geni, IL7Rα: İnterlökin-7 reseptör alfa, RAG1/2: Rekombinasyon aktive eden gen 1/2, ZAP 70: zeta zincir ilişkili protein tirozin kinaz 70, TAP1-2: Transport ilişkili protein1-2, MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

AKİY, kan ve lenfoid dokularda endojen T lenfosit yokluğu ile karakterize PİY'lerdir. Ancak maternal T hücre varlığında T lenfosit yokluğu gizlenebilir. Bu klasik form olup tipik AKİY olarak isimlendirilmektedir. Tipik AKİY; beş farklı mekanizma ile meydana gelebilir (Fischer ve ark. 2015).

**1. Hemopoetik kök hücrelerin apoptozu:** Retiküler disgenezi bu gruptandır. Adenilat kinaz enzimini kodlayan adenilat kinaz 2 (AK2) genindeki mutasyon sonucu oluşur. Bu enzim mitokondriyal ADP-ATP dönüşümünde rol aldığı için eksikliğinde progenitör hücreler hayatta kalamaz. OR kalıtılıp çok nadir görülür. En ağır AKİY tipi olup hematopoetik sistem de etkilenir. Nötropeni, lenfopeni ve trombositopeni görülebilir. Sensörinöral işitme kaybı eşlik edebilir (Fischer ve ark. 2015). Bu nedenle ilk 1 yaşta lenfopeniye eşlik eden nötropeni ve trombositopeni varlığında hastalarda hematolojik malignitelerin yanında AKİY'de düşünülmalıdır.

- 2. Pürin metabolizmasındaki bozukluklar:** ADA ve pürin nükleozid fosforilaz eksikliği bu gruptandır. Eksikliklerinde pürin metabolitlerinin birikmesiyle progenitor hücreler apoptoza uğrar (Chinn ve Shearer 2015, Fischer ve ark. 2015). ADA enzim eksikliğinde ağır lenfopeni mevcut olup T, B ve NK hücreleri çok düşüktür. ADA enzim eksikliği tüm sistemleri etkileyip bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açabilir. Enzim replasman tedavisi, kök hücre nakline kadar ADA eksikliği olan hastalara geçici olarak verilen bir tedavidir. Enzim replasman tedavisi ile koruyucu bağışıklık sağlansa da zamanla lenfosit sayılarında ve mitojenik proliferatif yanıtlarında azalma meydana gelir. Tedavisinde ilk tercih hemapoetik kök hücre naklidir. Bu gruptan pürin nükleozid fosforilaz eksikliğinde derin T hücre lenfopenisi nadiren görülür (Chinn ve Shearer 2015, Fischer ve ark. 2015). IUIS tarafından pürin nükleozid fosforilaz eksikliği AKİY olarak kabul edilmemektedir (Tangye ve ark. 2020).
- 3. Sitokin bağımlı sinyalleşmedeki bozukluklar:** Ortak gama zincir ( $\gamma$ ) geni mutasyonu, JAK3 mutasyonu ve IL7Ra mutasyonu bu gruptandır. IL2RG'deki mutasyon sonucu meydana gelen  $\gamma$  eksikliğinde altı sitokin reseptörü (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21) etkilenir. X'e bağlı kalıttır. En yaygın AKİY tipidir. JAK3; IL reseptörlerinin  $\gamma$  zinciri ile bağlantılı bir protein kinazdır. IL2RG ile aynı fenotipte olup OR kalıtımla geçen formudur. Her ikisinde de NK hücre eksikliği görülür. ILR7 $\alpha$  mutasyonu; timusta T hücre seçiminde bozukluğa yol açar. Sadece T hücre eksikliği görülür. OR kalıttır (Chinn ve Shearer 2015, Fischer ve ark. 2015).
- 4. Antijene özgü T ve B hücre reseptörlerinin hatalı üretimi:** RAG1/2 mutasyonu, Artemis gen defekti, DNA (deoksiribonükleik asit) protein kinaz katalitik alt ünitesi eksikliği (PRKDC), ligaz 4 eksikliği ve cernunnos eksikliği bu gruptadır. T ve B hücreleri olmayıp NK hücreleri mevcuttur. Homolog olmayan bağlanmayı sağlayan genlerdeki mutasyonlar radyasyona duyarlılığı artırır. T ve B hücreleri, gelişimleri sırasında antijene özgü reseptör kodlayan DNA'yı yeniden düzenler. V(D)J rekombinasyonu olarak bilinen bu mekanizma, reseptör çeşitliliğine ve antijenlere karşı özgüllüğe izin vererek adaptif bağışıklık sağlar. Başarısız V(D)J rekombinasyonu apoptozla sonuçlanır. Rekombinasyon; RAG1 ve RAG2 genleri ile genomik DNA'nın parçalanması ve oluşan serbest uçların halka oluşturmasıyla başlar. Eksize edilen DNA epizom oluşturur. Kalan genomik DNA, V(D)J rekombinasyonunu tamamlamak için homolog olmayan bağlanmayla DNA onarımını yapar. RAG1/2 ile oluşturulan halkalar DNA onarım proteinleri Ku 70, Ku 80, PKCS ve artemis tarafından açılır. Ligaz 4, XRCC4 ve XLF

(Cernunnos) proteinleri ile DNA ligasyonu gerçekleştirilir. Artemis, RAG1/2 , PKCS, ligaz 4 ve cernunnos'teki mutasyonlar AKİY'e neden olmaktadır. Ku 70, Ku 80 ve XRCC4 eksikliğinin insanda AKİY'e neden olduğu gösterilmemiştir (Chinn ve Shearer 2015, Fischer ve ark. 2015). Bununla birlikte Artemis ve RAG1/2 genlerindeki mutasyonlar bazen atipik AKİY tablosuna da neden olabilmektedir (Fischer ve ark. 2015).

- 5. T hücre yüzeyinde bulunan T hücre reseptör kompleksi alt birim eksikliği:** Yüzey farklılaşma antijeni (CD) 45, CD3δ, CD3ε ve CD3ζ eksiklikleri bu gruptandır. OR kalıtlı ve nadir görülür. Ayrıca T hücrelerinin timustan çıkışının bozulmasına neden olan coronin1A eksikliği de nadir görülen AKİY nedenidir. Bu grup T hücreleri eksik olup B ve NK hücreleri mevcuttur (Chinn ve Shearer 2015, Fischer ve ark. 2015).

**Atipik AKİY;** atipik klinik ve immunolojik bulgularla ile giden, tipik AKİY genlerinde hipomorfik mutasyonları sonucu oluşan bir tablodur. Bu hipomorfik mutasyonlar sonucu az sayıda T lenfosit üretilebilir. Ancak bu T hücreleri enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaz ve immün yetmezlik kliniği gelişir. Klinik bulguların ortaya çıkışı tipik AKİY'e göre daha geç olur (Chinn ve Shearer 2015).

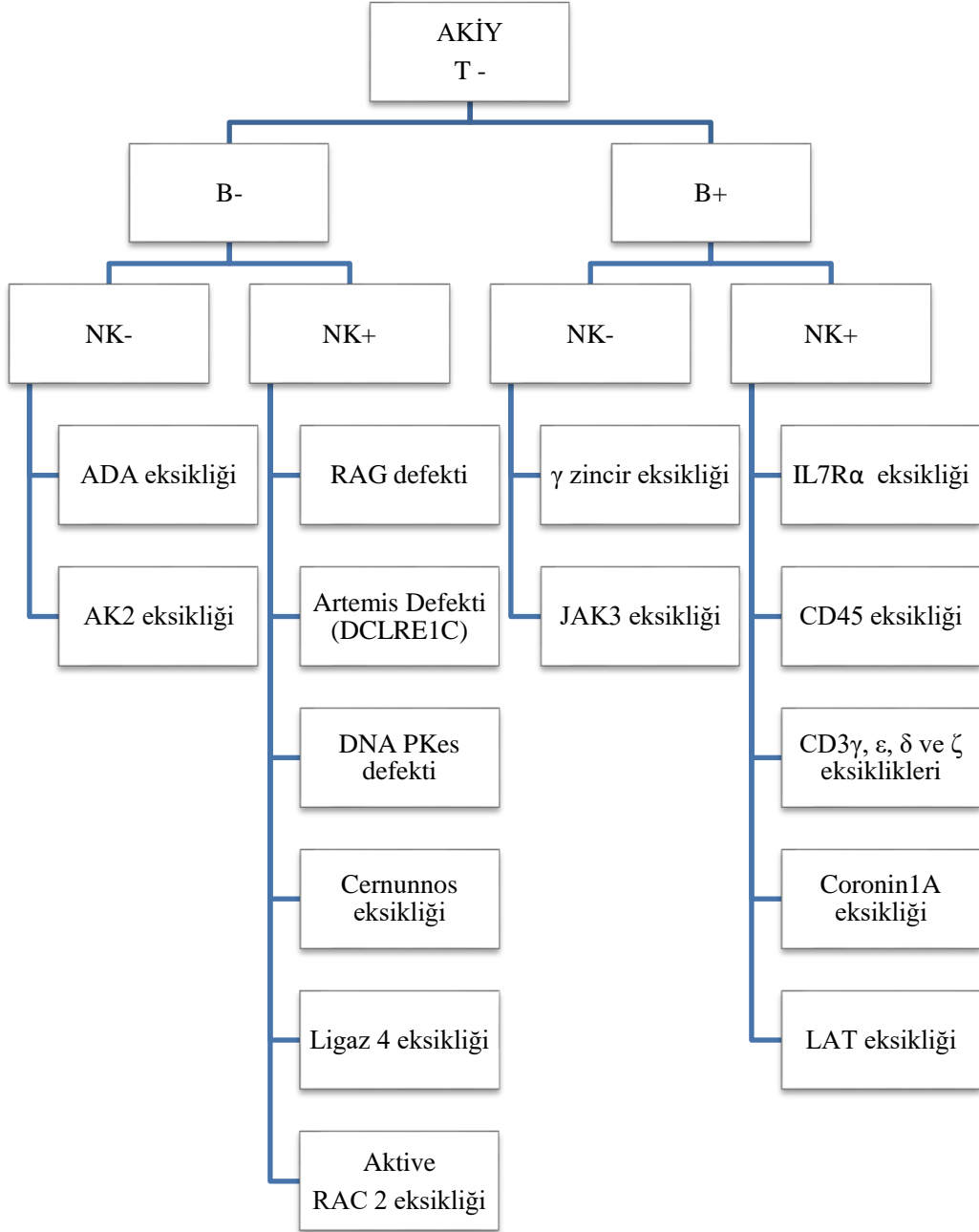
Hipomorfik RAG1/2 mutasyonları çeşitli fenotiplere sebep olmaktadır. Bunlardan biri omenn sendromu olarak adlandırılan; deri döküntüsü, lenfadenopati, hepatosplenomegali, eozinofili ve yüksek immunoglobulin E ile giden fenotiptir. Bu duruma omenn sendromu denilmektedir. Omenn sendromu; RAG1/2 mutasyonu, artemis gen defekti, ligaz 4 eksikliğinde görülebilir. Bu nedenle T ve B hücrelerinin olmadığı NK hücrelerinin olduğu AKİY'li hastalar Omenn sendromu gelişimi açısından yakın takip edilmelidir (Chinn ve Shearer 2015, Fischer ve ark. 2015).

IL2RG defektinde, ADA enzim ve RAG1/2 eksikliğinde hipomorfik mutasyonlar sonrası atipik AKİY gelişme olasılığı yüksektir (Fischer ve ark. 2015). RAG mutasyonu ve artemis gen defekti olan bazı hastalarda; hafif T hücre yetmezliği ve öncelikle giden OR geçişli atipik AKİY fenotipinde olan kıkırdak saç hipoplazisi görülebilir (Fischer ve ark. 2015).

### **2.3.3. Sınıflandırma**

İmmün yetmezlik sınıflaması IUIS tarafından yeni tanımlanan genetik defektlerle birlikte her 2 yılda bir güncellenmektedir. En son yapılan 2019 güncellemesine göre AKİY B hücre

ve NK hücre varlığı-yokluğuna göre sınıflandırılmaktadır (Tangye ve ark. 2020). Bu sınıflama Şekil 2.3’de gösterilmiştir. AKİY’de genetik nedenleri ve özellikleri Tablo 2.5’de sunulmaktadır (Tangye ve ark. 2020).



**Şekil 2.3** Ağır kombine immün yetmezlikte hücelere göre sınıflandırma ve genetik temeli (Tangye ve ark. 2020)

\*NK: Natural killer hücre, ADA: Adenozin deaminaz, RAG: rekombinasyon aktive eden genler, DNA PKes : DNA protein kinaz katalitik alt ünitesi eksikliği, AK : Adenilat kinaz, IL7R α: İnterlökin 7 reseptör alfa, RAC2: Ras ilişkili C3 botulinum toksin substrat 2, LAT: linker for activation of T cells, JAK 3: Janus Kinaz 3

**Tablo 2.5.** Ağır kombine immün yetmezlik genetik nedenleri ve özellikleri (Tangye ve ark. 2020)

Hastalık	Sorunlu Gen	Kalıtım	İlişkili Bulgular
$\gamma$ c eksikliği	IL2RG	X'e bağlı	NK sayısında düşüklük
ADA enzim eksikliği	ADA	OR	NK sayısında düşüklük, nörolojik bulgu, işitme kaybı, kostakondral anomaliler
IL7R $\alpha$ eksikliği	IL7R	OR	Normal NK sayısı
RAG1 eksikliği	RAG1	OR	Normal NK sayısı, greft reddi riskinde artma
RAG2 eksikliği	RAG2	OR	Normal NK sayısı, greft reddi riskinde artma
JAK3 eksikliği	JAK3	OR	NK sayısında düşüklük
Artemis eksikliği	DCLRE1C	OR	Radyasyon duyarlılığı
CD45 eksikliği	PTPRC	OR	Normal NK sayısı, normal $\gamma/\delta$ T hücre
CD3 delta eksikliği	CD3D	OR	Normal NK sayısı, $\gamma/\delta$ T hücre yokluğu
CD3 epsilon eksikliği	CD3E	OR	Normal NK sayısı, $\gamma/\delta$ T hücre yokluğu
CD3 zeta eksikliği	CD3Z	OR	Normal NK sayısı, $\gamma/\delta$ T hücre yokluğu
Cernunnos/XLF eksikliği	NHEJ1	OR	Radyasyon duyarlılığı, mikrosefali ve gelişimsel bozukluklar
Coronin-1A eksikliği	CORO1A	OR	Timus görülebilir, Epstein Barr virus ilişkili B hücre proliferasyonu eşlik edebilir
Ligaz 4 eksikliği	LIG4	OR	Radyasyon duyarlılığı, mikrosefali ve gelişimsel bozukluklar
DNA PKcs eksikliği	PRKDC	OR	Radyasyon duyarlılığı, mikrosefali
LAT eksikliği	LAT	OR	AKİY/KİY olabilir, otoimmünite, splenomegali, adenopati
Aktive RAC2 eksikliği	RAC2	OD	Tekrarlayan viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, nötropeni, lenfoproliferasyon
Retiküler disgenезis	AK2	OR	Sağırılık, nötropeni, trombositopeni ve lenfopeni

\*NK: Natural killer hücre,  $\gamma$ c: gama zincir, ADA: Adenozin deaminaz, RAG: rekombinasyon aktive eden genler, DNA PKcs: DNA protein kinaz katalitik alt ünitesi eksikliği, AK: Adenilat kinaz, IL7R  $\alpha$ : İnterlökin 7 reseptör alfa, RAC2: Ras ilişkili C3 botulinum toksin substrat 2, LAT: linker for activation of T cells, JAK 3: Janus Kinaz 3, AKİY: ağır kombine immün yetmezlik, KİY: kombine immün yetmezlik, CD: Cluster of Differentiation

#### 2.3.4. Klinik Özellikler

AKİY, hücrel ve humoral immün sistemlerde meydana gelen bozukluk sonucu erken süt çocukluğu döneminde semptomları ortaya çıkan en ağır PİY formudur. Viral, bakteriyel, fungal ve protozoal her türlü mikroorganizma ile enfeksiyonlar görülebilir. *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, aspergillus türleri, Varicella zoster, Parainfluenza tip 3, Respiratuvar sinsityal virüs, Adenovirus, Cytomegalovirus (CMV) gibi fırsatçı mikroorganizmalarla ölümcül enfeksiyonlar görülebilir (Buckley ve ark. 2020, Justiz Vaillant ve Mohseni 2022).

Sağlıklı yenidoğanlarda görülebilen oral moniliazis AKİY'li hastalarda basit tedavilerle düzelmemesi ve tekrarlaması sebebiyle dikkati çeker. Tekrarlayan ishal, akciğer enfeksiyonları ve oral moniliazis en sık görülen enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların tekrarlaması, büyüme geriliği ve malnütrisyona neden olur. Oral polio, rotavirus, varicella ve BCG gibi canlı aşılardan yaygın ve fatal enfeksiyona neden olabilir (Derelli ve ark. 2004, Justiz Vaillant ve Mohseni 2022).

Bu hastalarda lenf bezleri, tonsiller, adenoidler ve peyer plakları yoktur ya da çok az gelişmiştir. Akciğer grafisinde timus yokluğu tipiktir. Ancak Coronin1A ve CD3 delta mutasyonlarında timus vardır (Buckley ve ark. 2020, Justiz Vaillant ve Mohseni 2022).

T hücre fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle allojenik hücreleri reddetme yeteneğinin olmaması üzerine transplasental olarak geçebilen maternal lenfositler veya postnatal dönemdeki kan ve kan ürünleri transfüzyonu sonucu kazanılan lenfositler uzaklaştırılmaz ve hastalarda graft versus host hastalığı (GVHH) gelişebilir. Kan ürünleri sonrası görülen GVHH, transfüzyondan 2-4 hafta sonra görülür. Ağır seyrederek ve tedaviye dirençlidir. Bu nedenle kan ürünleri CMV negatif olmalı, lökosit filtresinden geçmiş ve ışınlanmış olarak kullanılmalıdır (Derelli ve ark. 2004, Chinn ve Shearer 2015).

Özellikle hastalar altta yatan genetik defekte bağlı farklı kliniklerle başvurabilir. ADA enzim eksikliğinin geç başlangıçlı tipi vardır. Geç başlangıçlı ADA enzim eksikliği ileri yaşlarda da görülebildiği için açıklanamayan lenfopeni ve tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak hepatik, renal, kognitif bulgularla gelebilir. Cernunnos ve ligaz 4 eksikliğinde; mikrosefali, retiküler disgenezide; sensörinöral sağırılık ve iskelet anomalileri görülebilir (Fischer ve ark. 2015).

### 2.3.5. Laboratuvar Bulguları

Klinik özellikleri ile AKİY'den şüphelenilen hastalarda ilk tam kan sayımı ve periferik yayma ile değerlendirme yapılmalıdır. İlk yaşta lenfosit sayısının 3000/mm<sup>3</sup>'ün altında olması lenfopeni olarak kabul edilir (Buckley ve ark. 2020). AKİY'li hastalarda periferde T hücre sayısı çok düşük (<500/mm<sup>3</sup>) olduğu veya hiç olmadığı için mutlak lenfosit sayısı (MLS) genellikle düşüktür, yani hastalarda lenfopeni mevcuttur. B hücre sayısının yüksekliğine veya transplental yolla geçen maternal lenfosit engraftmanına bağlı olarak MLS normal de olabilir. Klinik şüphe varsa lenfopeni olmasa da maternal engraftmanı ayırt etmek için hastalarda akım sitometrik olarak CD45RA ve CD45RO oranına bakılmalıdır. Yenidoğanlarda CD45RA eksprese eden "naive" T hücrelerinin oranı fazlayken, maternal engraftman olan hastalarda CD45RO eksprese eden hafıza T hücrelerinin oranı çok fazladır (Müller ve ark. 2001). Akciğer grafisinde timus gölgesinin izlenememesi tanıyı destekler (Buckley ve ark. 2020).

AKİY'de altta yatan genetik defekte bağlı olarak B hücreleri bulunabilir. Ancak T hücre bozukluğu nedeniyle B hücreleri antikor üretmez. Bu nedenle antikor düzeyi ölçümü de yardımcı bir testtir (Fischer ve ark. 2015). Serum Ig düzeyleri genellikle düşük saptanır. Anneden geçen IgG sebebiyle ilk 6 ayda yalancı yükseklik görülebilir (Buckley ve ark. 2020).

Akım sitometri ile lenfosit alt grupları ölçülmesi ve mitojenlerle in vitro lenfoproliferatif yanıtın değerlendirilmesi tanıda önemli. Periferik lenfosit alt grupları değerlendirilmesi ile T, B, NK hücre sayısı ve AKİY tipi belirlenir. Akım sitometride CD19 sayısı 400 hücre/mm<sup>3</sup>'ten fazlaysa B pozitif, 50 hücre/mm<sup>3</sup>'ten azsa B negatif; NK sayısı 100 hücre/mm<sup>3</sup>'ten fazlaysa NK pozitif, 40 hücre/mm<sup>3</sup>'ten azsa NK negatif olarak sınıflandırılır (Pai ve ark. 2014). Maternal engraftmandan şüphelenilen hastalarda ise akım sitometri ile CD45RO<sup>+</sup> T hücre oranına bakılmalıdır. Bu oranın yüksek olması maternal engraftmanı göstermede yardımcıdır (Müller ve ark. 2001).

### 2.3.6. Yenidoğan Taraması

Yenidoğan taraması ciddi ve tedavi edilebilir kalıtsal bozuklukları semptom gelişmeden tespit edip, tedavi başarısını artırmayı hedefler (Fischer ve ark. 2015). AKİY, tanı ve tedavinin gecikmesi ile ilk iki yaşta ölümcül olan kalıtsal hastalıktır (Buckley ve ark. 2020). Bazı AKİY'li hastalar ilk başta lenfopenik olmayabilir. Bu durum tanıda gecikmeye

neden olur. B ve NK hücreleri pozitif olan, maternal engrafmanı olan ve atipik AKİY'li hastalarda bu durum söz konusudur (Puck 2019). İki bin on yılında ABD'nin tüm eyaletlerde gözden kaçan AKİY vakalarının tanısının daha erken konulması için AKİY için yenidoğan tarama programı başlatılmıştır (Puck 2019).

ABD'de AKİY için yenidoğan taraması için en uygun testin T-cell Receptor Excision Circle (TREC) olduğu gösterilmiştir. TREC testi T hücre reseptörü oluşumu sırasında gelişen V(D)J rekombinasyonundan sonraki halka DNA artıklarını ölçen bir testtir. TREC kopya sayısında düşüklük yetersiz otolog T hücre üretimini düşündürür (Fischer ve ark. 2015, Puck 2019). İki bin on dört yılında yapılan çalışmalarda atipik ve tipik tüm AKİY'ler bu tarama ile tespit edilmiş, tarama ile gözden kaçıp sonradan tanı konulan sadece iki bebek olmuştur. Tanı konulan bebekler erken HKHN'ye yönlendirilip, bu bebeklerde yüksek sağ kalım görülmüştür. Ek olarak bu tarama programı ataksi telenjiektazili hastalarında erken tanısına da yardımcı olabileceği görülmüştür (Puck 2019). Bununla birlikte henüz ülkemizde TREC testi yenidoğan tarama programına dahil edilmemiştir.

### **2.3.7. Tanı**

Erken süt çocukluğu döneminde başlayıp, lenfopeniye eşlik eden tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme gelişme geriliği, kronik ishal varlığı, canlı aşılarla yan etkiler görülmesi, ailede akrabalık öyküsü, ailede kardeş ölüm öyküsü ile fizik muayenede oral moniliazis, açıklanamayan döküntü varlığı, lenf bezleri ve tonsil yokluğu durumlarında AKİY akılda bulundurulmalıdır (Heimall J 2019). AKİY tanı kriterleri aşağıda gösterilmiştir (Heimall J 2019, European Society for Immunodeficiencies, 2022):

Kesin tanı;

İki yaşından küçük hastalarda; ya  $CD3^+$  T hücre sayısının  $300 \text{ mm}^3$  altında olması ya da  $300 \text{ mm}^3$  üstüdeyken naive  $CD3^+ CD45RA^+$  T hücre'nin yokluğuna eşlik eden aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı ile;

1. X'e bağlı IL2RG'de mutasyonu olan erkek hasta
2. X'e bağlı IL2RG haricinde AKİY'e neden olan mutasyonu olan hasta
3. ADA enzim aktivitesinin %2 den az olması veya ADA geninde homozigot mutasyonunun gösterilmesi
4. Maternal T hücre engrafmanınının gösterilmesi ile konur.

Olası tanı;

2 yaşından küçük hastalarda; ya MLS  $3000\text{mm}^3$  altındayken  $\text{CD3}^+$  T hücre sayısının %20'den düşük ve mitojenlere proliferatif yanıt %10'un altında olması ya da maternal engrafman varlığında şüphelenilmelidir.

Ağır kombine immün yetmezliklerin ve T hücre yetmezliklerin tanımlanması ve sınıflandırılmasında European Society for Immunodeficiencies (ESID) ve International Union of Immunological Societies (IUIS) arasında farklılıklar vardır. IUIS  $\text{CD3}^+$  T hücre sayısı  $300/\text{mm}^3$  ve altında olduğunda AKİY olarak kabul ederken diğer T hücre yetmezliklerini Kombine immün Yetmezlikler (KİY) olarak sınıflandırmaktadır. ESID ise; a) maternal T lenfositlerin varlığı b) mutlak lenfosit sayısının  $3000/\text{mm}^3$ 'den az olması ile birlikte  $\text{CD3}^+$  T hücre sayısı %20'den düşük olması ve c) bunlardan birine eşlik eden AKİY'e neden olan genetik mutasyonların varlığında AKİY tanımını kullanmaktadır. ESID; AKİY sınıflandırmasında eğer genetik mutasyon bilinmiyorsa olası AKİY olarak kabul ederek olgulara tanı konulana kadar AKİY gibi yaklaşılması gerektiğini önermesi açısından olguların gözden kaçmasını önlemektedir. Bununla birlikte ESID'de diğer T hücre yetmezlikleri için bir tanımlama yapılmamaktadır. Bu durum özellikle AKİY olmayan hastaları tanımlamada ve bu hastalara yaklaşımda karmaşaya yol açmaktadır (Tangye ve ark. 2020) (European Society for Immunodeficiencies, 2022) .

### 2.3.8. Tedavi

AKİY yaşamı tehdit eden bir hastalık olduğu için AKİY'den şüphelenilen hastalarda hızlıca önlemler alınmalıdır. Hastalar izole edilmelidir (Fischer ve ark. 2015). Rotavirus, kızamık-kabakulak-kızamıkçık, BCG aşısı, oral polyo gibi canlı aşılar uygulanmamalıdır (McCusker ve ark. 2018). Eğer tanı almadan BCG aşısı uygulanmış ise antitüberküloz tedavi için izoniazid ve rifampisin başlanmalıdır (Altiner 2016).

**Profilakside;** *Pneumocystis jirovecii* pnömonisine karşı ko-trimaksazol, mukokutanöz kandidiazis için flukanazol başlanmalıdır. Bu hastalarda T hücre bozukluğuna bağlı akut faz reaktanlarında yeterince yükseklik olmayabileceği unutulmamalıdır. Akut enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde erken ve agresif şekilde tedaviye başlanmalıdır (McCusker ve ark. 2018). Ağır bakteriyel veya viral enfeksiyonları önlemek için 2-3 haftada

bir, intravenöz veya subkutan Ig replasmanı 400-600 mg/kg'dan yapılmalıdır (McCusker ve ark. 2018).

Kan transfüzyonu gerekirse kişiye zarar verebilecek T hücrelerini engellemek için ışınlanmış ve CMV negatif kan ürünleri verilmelidir. CMV enfeksiyonundan korumak için anne eğer CMV pozitif ise bebek emzirilmemelidir (Fischer ve ark. 2015).

İki yaş altında CD4 sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup>'ten düşük olan hastalara kış mevsimlerinde *solunum sinsityal virus*'den korumak için *solunum sinsityal virusun* monoklonal antikoru olan palivizumab verilebilir (Papadopoulou-Alataki ve ark. 2012). İzolasyon, düzenli takip, profilaksi başlanması, enfeksiyonların erken tedavisi ve intravenöz immunoglobulin (İVİG) replasmanı ile kök hücre nakli öncesi kalıcı organ hasarını azaltıp, uzun dönemde olumlu etkileri görülür (Rivers ve Gaspar 2015).

**HKHN;** AKİY pediatrik acil olup kesin tedavisi hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'dir. İlk 3,5 ay içerisinde yapılırsa başarı oranı daha yüksektir (McCusker ve ark. 2018). HKHN'de amaç işlevsel olmayan hücre serisinin sağlam hücre serisi ile değiştirip immün sistemi yeniden oluşturmaktır. Nakil sonrası immün sistem kademeli olarak tekrar oluşur. Doğal immün sistem ilk aylarda oluşurken adaptif immün sistem birkaç yıl içinde meydana gelir. Nakil sonrası yeterli T hücre oluşumunu; CD3<sup>+</sup> T hücre sayısının 1000 hücre/mm<sup>3</sup>'ten fazla, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T hücre sayısının 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ten fazla ve uyarılmış lenfosit proliferasyon yanıtının %30'un üstünde olması gösterirken, yeterli B hücre oluşumunu IgA düzeyinin normal olması ve İVİG ihtiyacının kalmaması gösterir (Pai ve ark. 2014).

HKHN ilk kez ikiz olmayan human lökosit antijen uyumlu vericiden 1968'de yapılmıştır. Human lökosit antijen uyumsuz nakil ise 1977 yılında uygulanmıştır. 2000 yılı sonrası human lökosit antijen uyumlu verici ile sağ kalım artmıştır (Chinn ve Shearer 2015). HKHN'nin en önemli komplikasyonu GVHH'dir. Donörün nakil öncesi uzaklaştırılmayan T hücrelerinin, alıcının antijen sunan hücreleri tarafından aktive edilmesi ile oluşan ve apoptozla giden bir immün reaksiyondur. Nakilden sonraki ilk yüz günde meydana gelirse akut, sonrasında meydana gelirse kronik GVHH denir (Ferrara ve ark. 2009). Akut GVHH sıklığı nakil tam uyumlu donörden yapılmışsa %35-45, tam uyumlu olmayan donörden yapılmışsa %60-80'dir (Ferrara ve ark. 2009). Akut GVHH'de en sık ve ilk tutulan organ cilt olup makülopapüler döküntü görülebilir. Gastrointestinal sistem tutulumunda sekreter

ishal, kusma, karın ağrısı oluşabilir. Karaciğer tutulumunda kolestatik hiperbilirubinemi ortaya çıkabilir (Flowers ve ark. 2011). Kronik GVHH tam uyumlu donörle yapılmışsa %30-50, tam uyumlu olmayan donörle yapılmışsa %60-70 sıklıkta görülebilir. Gözde kuruluk ve fotofobi, akciğerde bronşiolitis obliterans, karaciğerde hiperbilirubinemi, ciltte liken planus ve skleroderma benzeri bulgular ve gastrointestinal tutulumda ağız kuruluğu, disfaji, kilo kaybı, malabsorbsiyon görülebilir (Bhushan ve Collins 2003).

GVHH tedavisinde kılavuzlar yanıt veren her hastada yüksek doz prednizolon tedavisi önermektedir. Ancak hastaların %40-50'si steroidde yanıtlıdır. İkinci basamak tedavide ise standart rejim olmayıp klinisyen tercihi ve toksisitesine göre karar verilir (Kaviany ve Kitko 2021). Kronik GVHH ise geç morbidite ve mortalitenin nedeni olup nüks sıklığıdır. Kronik GVHH tedavisinde patofizyolojik yollara yönelik immunsupresif tedaviler araştırılmaktadır (DeFilipp ve ark. 2021).

**Gen tedavisi;** ilk olarak 1999 yılında IL2RG tanısı alan 10 hastada denendi. Ancak bu hastalardan altı tanesinde lösemi gelişmişti. Birinci nesil vektörlerin etkinliği kanıtlanmıştır ancak genotoksosite göstermiştir. Ardından ikinci nesil vektörler kullanılmış, genotoksitesi azaltılmıştır. İkinci nesil vektörlerle IL2RG eksikliği olan 13 hastaya yapılan gen tedavisi sonrası ikisi hariç hepsinde T hücreleri yeniden yapılandırılmıştır (Fischer ve Hacein-Bey-Abina 2020).

ADA enzim eksikliğinde gen tedavisi ile tedavi edilen 42 hastanın 31'inde gen tedavisi başarılı olmuş ve bunlarda lösemi gelişmemiştir. Bu durum ADA eksikliğinin genotoksisiteye karşı koruduğunu düşündürmektedir. İkinci nesil vektör kullanılışından sonra geçen süre kısa olup uzun süreli takipleri gerekmektedir. RAG1, RAG2 ve Artemis eksiklikleri için de gen tedavisi deneyleri başlatılması planlanmaktadır (Chinn ve Shearer 2015, Fischer ve ark. 2015, Fischer ve Hacein-Bey-Abina 2020).

**Enzim replasman tedavisi;** ADA gen mutasyonu olan hastalara haftada 2 kez PEG-ADA verilir. Maliyeti yüksek ve hücresel bağışıklıkta iyileşme değişkendir. (Fischer ve ark. 2015). Kök hücre nakline kadar ADA eksikliği olan hastalara geçici olarak verilen bir tedavidir. Ancak başarılı tedavilerden sonra bile ;

- JAK 3 ve  $\gamma c$  eksikliğinde kronik *human papilloma virusa* bağlı cilt enfeksiyonları
- Artemis gen defektinde diş bozuklukları ve büyüme gelişme geriliği

- ADA eksikliği, coronin 1A, ligaz 4 ve cernunnos eksikliklerinde kognitif bozukluklar
- IL7a eksikliğinde barsak hastalıkları görülebilmektedir (Fischer ve ark. 2015).

Günümüzde AKİY’de artık sadece hayatta kalma oranlarını takip etmek yeterli değildir. Tedavi sekelleri ve hastalık; hastalar ve aileleri üzerindeki psikososyal etkileri ile gerek hasta gerekse ailelerin yaşam kalitesi bozulabilir. Bu nedenle ayrıntılı değerlendirmeler ve komplikasyonlar için takip ve tedaviler yaşam boyu devam etmelidir (Fischer ve ark. 2015).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamızda Ocak 2001-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmunoloji Bilim Dalı'na 2 yaş altında başvurup AKİY tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. AKİY tanısı ile takip edilen 73 hastadan üç tanesinin HKHN öncesi verileri olmadığı için, bir hastanın ilk takip dosyası bulunamadığı için, iki hastanın da klinik ve laboratuvar bulgularının AKİY ile uyumlu olmadığı görüldüğü için çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen hastalardan on hastanın mutlak CD3<sup>+</sup> T lenfosit sayısı 300/mm<sup>3</sup> üstünde görüldü. Ancak iki hastada maternal engraftman tespit edildi. Kalan sekiz hasta klinik olarak AKİY ile uyumlu olması sebebiyle atipik AKİY kabul edildi. Sekiz tanesi saptanan genetik defektine göre daha önce AKİY grubunda değerlendirilirken en son IUIS (2019) sınıflamasına göre kombine immün yetmezlik (KİY) grubunda yer alıyordu. Hastaların klinik ve takipleri sırasındaki bulguları AKİY ile uyumlu olduğu için ve diğer AKİY'lerle kıyaslama yapmak için çalışmaya dahil edildi.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı 2001 yılında kurulmuş olup kurulduğu yıldan itibaren bölgemizdeki hekim ve aileleri PİY'ler konusunda bilgilendirmek için farkındalık toplantıları düzenlenmiştir. Bu toplantılarla bölgemizdeki farkındalık durumundaki değişimleri değerlendirebilmek için, 10 yıllık süreçlerde (2010 yılı öncesi ve sonrası) tanı konan hastaların sayı ve tanı yaşında bir değişiklik olup olmadığı da değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, genetik mutasyonları, tanı yaşları, tanıda gecikme süreleri, hastaların klinik takip özellikleri, geçirdikleri enfeksiyonlar, laboratuvar bulguları, tedavileri ve nakil bilgileri incelendi.

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'ndan 18.12.2020 tarih ve 2020/2969 sayılı karar ile etik onay alındı.

#### 3.2. Olguların Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, genetik mutasyonları, tanı yaşları, tanıda gecikme süreleri, hastaların klinik özellikleri, geçirdikleri enfeksiyonlar, laboratuvar bulguları, tedavileri ve nakil bilgileri incelendi.

Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımı ile lenfopeni ve nütropeni mevcudiyeti, nefelometrik olarak IgA, IgM, IgG, IgE serum değerleri, akım sitometri ile periferik kan lenfosit alt grupları ölçümü değerlendirildi. IgG alt gruplarının yaşlara göre normal referans değerleri olarak; Aksu ve arkadaşlarının (2006) 500'den fazla sağlıklı Türk çocuğunda yapmış olduğu çalışma referans olarak kabul edildi. Bakılan laboratuvar tetkiklerinden PLAG; flowsitometri cihazı BD FACScanto II ile akım sitometrik yöntemle ölçüldü. Mutlak T, B, NK hücre sayıları hesaplanması; mutlak lenfosit sayısı X % PLAG değeri/100 ile bulundu. Normal PLAG değerleri için İkinciogulları ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışma referans alındı. Yaşa göre normal değerlerine bakılarak kaydedildi. Lenfopeni sınırı Nelson'a göre ; 3000/mm<sup>3</sup> olarak belirlendi (Buckley ve ark. 2020).

Tanı kriterleri olarak;

AKİY için (Heimall J 2019, European Society for Immunodeficiencies, 2022):

Kesin tanı;

İki yaşından küçük hastalarda; ya CD3<sup>+</sup> T hücre sayısının 300 mm<sup>3</sup> altında olması ya da 300 mm<sup>3</sup> üstüneyken naive CD45RA<sup>+</sup> T hücre'nin yokluğuna eşlik eden aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı ile;

1. X'e bağlı IL2RG'de mutasyonu olan erkek hasta
2. X'e bağlı IL2RG haricinde AKİY'e neden olan mutasyonu olan hasta
3. ADA enzim aktivitesinin %2 den az olması veya ADA geninde homozigot mutasyonunun gösterilmesi
4. Maternal T hücre engrafmanının gösterilmesi ile konur.

Olası tanı;

2 yaşından küçük hastalarda; ya MLS 3000mm<sup>3</sup> altındayken CD3<sup>+</sup> T hücre sayısının %20'den düşük ve mitojenlere proliferatif yanıt %10'un altında olması ya da maternal engrafman varlığında şüphelenilmelidir. Atipik AKİY için; T hücrelerinin kalitatif ve kantitatif eksikliğinin şiddetine bağlı olarak tanı konuldu. KİY için; belirgin tanı kriter olmayıp AKİY kadar ağır seyretmeyen lenfopeni ve klinik varlığında tanı konuldu.

Ağır kombine immün yetmezliklerin ve T hücre yetmezliklerin tanımlanması ve sınıflandırılmasında European Society for Immunodeficiencies (ESID) ve International

Union of Immunological Societies (IUIS) arasında farklılıklar vardır. IUIS CD3+ T hücre sayısı  $300/\text{mm}^3$  ve altında olduğunda AKİY olarak kabul ederken diğer T hücre yetmezliklerini Kombine immün Yetmezlikler (KİY) olarak sınıflandırmaktadır. ESID ise; a) maternal T lenfositlerin varlığı b) mutlak lenfosit sayısının  $3000/\text{mm}^3$ 'den az olması ile birlikte CD3+T hücre sayısı %20'den düşük olması ve c) bunlardan birine eşlik eden AKİY'e neden olan genetik mutasyonların varlığında AKİY tanımını kullanmaktadır. ESID; AKİY sınıflandırmasında eğer genetik mutasyon bilinmiyorsa olası AKİY olarak kabul ederek olgulara tanı konulana kadar AKİY gibi yaklaşılması gerektiğini önermesi açısından olguların gözden kaçmasını önlemektedir. Bununla birlikte ESID'de diğer T hücre yetmezlikleri için bir tanımlama yapılmamaktadır. Bu durum özellikle AKİY olmayan hastaları tanımlamada ve bu hastalara yaklaşımda karmaşaya yol açmaktadır (Tangye ve ark. 2020) (European Society for Immunodeficiencies, 2022).

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı kullanarak analiz edilmiştir. Değişkenler, frekans "n", yüzde "%", aritmetik ortalama "ort", standart sapma "SS", medyan (min-maks) olarak özetlendi. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çok gözlü tablolarda %20'den fazla hücrede beklenen değer beşten küçük olduğu durumlarda Fisher's exact testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları q-q plot, skewness, kurtosis ve Shapiro-Wilk ile değerlendirildi. Araştırma değişkenlerinin normallik varsayımını karşılamadığı görüldü. Bağımsız ikili grupların analizinde Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grupların analizinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Hastaların sağkalım durumlarını incelemek için tekli Cox orantısal hazard modeli kullanıldı ve yaşam zamanı eğrilerini incelemek için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Araştırmada anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olduğu durumlar kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Demografik Verileri

Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın yaş ortalaması  $6,30 \pm 5,65$  (1 - 24) [Ortalama  $\pm$  SS (Min-Max)] ay olup hastaların %53,7'si erkek (n=36) ve %46,3'ü kız (n=31) idi. AKİY'li hastaların %52,5'u erkek (n=31) ve % 47,4'ü kız (n=28) idi. KİY'li hastaların ise %62,5'u erkek (n=5), %37,5 kız (n=3) idi. Hastaların 19 tanesinin (%31,1) boyu, 36 tanesinin (%56,3) kilosunu ve 20 tanesinin (%37,7) baş çevresi 3 persentil altındaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik/Klinik veriler (N= değerlendirilen hasta sayısı)	n (%)
Cinsiyet (N=67)	
Erkek	36 (53,7)
Kız	31 (46,3)
Başvuru zamanı (N=67)	
2000-2010 arası	30 (44,8)
2011 ve sonrası	37 (55,2)
Kombine immün yetmezlik tipi (N=67)	
AKİY	51 (76,1)
Atipik AKİY	8 (11,9)
KİY	8 (11,9)
Hematopoetik kök hücre nakli (N=67)	
Var	35 (52,2)
Yok	32 (47,8)
Son durum (N=54)	
Sağ	23 (42,5)
Ölü	31 (57,4)
Anne baba akrabalık (N=66)	
Var	60 (90,9)
Yok	6 (9,1)
Ailede primer immün yetmezlik hikayesi (N=59)	
Var	17 (28,8)
Yok	18 (30,5)
Şüpheli	24 (40,7)

Hastaların tanı yaşı ortalaması  $6,30 \pm 5,65$  (1 - 24) ay olup; semptom başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre ortalaması (tanıda gecikme süresi)  $3,3 \pm 3,88$ , ortancası 2,0 (0 - 24) aydı. AKİY'li hastalarda tanı yaşı ortalaması  $5,95 \pm 5,41$  (1 - 24) ay olup; tanıda gecikme süresi  $3,29 \pm 3,99$ , ortancası 2,0 (0 - 24) aydı. KİY'li hastalarda ise tanı yaşı ortalaması  $8,88 \pm 7,02$  (2 - 24) ay olup; tanıda gecikme süresi  $3,93 \pm 3,33$ , ortancası 5,0 (0 -

8) ay bulundu. Toplam takip süresi ortalaması ise  $27,95 \pm 42,46$  (0 - 168) ay olarak bulundu. Hastalar 10 yıllık süreçte 2010 yılı öncesi ve sonrasında tanı alma yaşı ve tanıda gecikme süresi açısından değerlendirildiğinde ise 2010 öncesi 30, sonrasında ise 37 hastaya AKİY tanısı konulmuş olup tanı konulan hasta sayısında artış görüldü. Semptomdan tanıya kadar geçen sürenin verisi olan 57 hastadan 2000-2010 tarihleri arasında başvuran 24 hastanın tanıda gecikme süresi ortalaması  $3,41 \pm 4,94$ , ortancası 1,58 (0,23-24,00) aydı. 2011 ve sonrasında başvuran 33 hastanın tanıda gecikme süresi ortalaması ise  $3,34 \pm 2,99$ , ortancası 2,00 (0,0-10,50) aydı. İstatistiksel olarak bakıldığında 10 yıllık süreçte tanıda gecikme süresi açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $p < 0,554$ ).

#### **4.2. Hastaların Genetik Özellikleri, Takip ve Tedavi Süreleri**

67 hastanın hepsi de ilk iki yaşta tekrarlayan ağır enfeksiyon şikâyeti ile başvurmuştur. Bu sebeple kliniğimizde AKİY tanısı almıştır. Hastalar lenfosit sayılarına ve 2019 IUIS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde sekiz tanesi KİY sınıflamasına giriyordu. AKİY tanılı 59 hastanın %55,9 (n=33)'u T-B-, %27,1 (n=16)'i T-B+ fenotipte saptandı. On hastanın mutlak  $CD3^+$  T lenfosit sayısı  $300/mm^3$  üstünde olması ve klinik olarak AKİY ile uyumlu olması sebebiyle atipik AKİY kabul edildi. Atipik AKİY hastalarının dosyaları tekrar incelendiğinde bu hastalardan iki tanesinde bakılan  $CD45RO^+$  T hücre oranı yüksek bulundu. Bu durum maternal engrafman varlığını düşündürmekteydi. Ayrıca tüm hastaların 34'ünde genetik defekt saptanmış olup yedisinde KİY'e neden olan genetik defekt saptandı. AKİY'li hastaların 27'sinde (%45,7), KİY'li hastaların ise 7'sinde (%87,5) genetik mutasyon veya akım sitometrik olarak moleküler defekt (ZAP70 ve MHC Class II eksikliği) saptandı. ADA eksikliği en sık saptanan genetik defekt olup bunu DCLRE1C, RAG1/2 ve IL2R defekti izlemekteydi. Hastalarda saptanan genetik defektlerin detayları ise Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2** Hastaların genetik tanıları

Saptanan Genetik mutasyonlar	İmmün yetmezlik tipi	Kalıtım Tipi	n (%)
ADA Eksikliği	AKİY	OR	6 (10)
Artemis Defekti	AKİY	OR	5 (8,5)
RAG 1/2 Mutasyonu	AKİY	OR	5 (8,5)
IL-2 Res Defekti	AKİY	X	4 (6,7)
MHC Class 2 Eksikliği	KİY	OR	4 (50)
Ligaz 4 Eksikliği	AKİY	OR	3 (5,1)
JAK3 Delesyonu	AKİY	OR	3 (5,1)
FCHO1 Defekti	KİY	OR	2 (25)
PGM-3 Mutasyonu	AKİY	OR	1 (1,6)
ZAP 70 Eksikliği	KİY	OR	1 (12,5)

\*IL2R: İnterlökin 2 reseptör, ADA: Adenozin deaminaz, RAG: rekombinasyonu aktive eden genler, JAK 3: Janus Kinaz 3, MHC: Majör histokompatibilite kompleksi, PGM 3: phosphoglucomutase 3, FCHO1 : F bar domain only protein 1, ZAP 70: Zeta-chain-associated protein kinase 70, AKİY: ağır kombine immün yetmezlik, KİY: kombine immün yetmezlik, OR:otozomal resesif, X: X'bağlı kalıtım

**Tablo 4.3** Hastaların başvuru şikâyetlerinin dağılımı

Başvuru şikâyetleri	n (%)
Öksürük	34 (30,3)
Ateş	21 (18,8)
İshal-kusma	21 (18,8)
Oral moniliyazis	13 (11,6)
Döküntü	12 (10,7)
Kilo alamama	7 (6,3)
Topuk kanında immün yetmezlik şüphesi	1 (0,9)
Koltuk altında beze	1 (0,9)
Sık hastalanma	1 (0,9)
Kardeşinde immün yetmezlik öyküsü	1 (0,9)

Hastalar başvuru şikâyetleri açısından değerlendirildiğinde en sık bildirilen şikâyetler öksürük (%30,3), ateş (%18,75), ishal-kusma (%18,75), oral moniliyazis (%11,6) ve döküntüydü (%11,6). Bazı hastalarda aynı anda birden fazla şikâyet mevcuttu. Hastalar başvuru şikâyetleri açısından değerlendirildiğinde AKİY'li hastalarda en sık bildirilen şikâyetler öksürük (%50), ateş (%32,8), ishal-kusma (%32,8), oral moniliyazis (%19) ve egzematöz döküntüydü (%17,2). KİY'li hastalarda ise öksürük (%62,5), ateş (%25,0), ishal-

kusma (%25,0), oral moniliazis (%25) ve egzematöz döküntü (%25,09) sıklığı bu şekilde bildirildi. Hastaların başvuru anındaki şikâyetlerinin dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4** Tüm hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı

Fizik muayene bulguları (n= değerlendirilen hasta sayısı)	n (%)
Organomegali (n=62)	
Var	40 (69)
Yok	18 (31)
Egzamatöz döküntü (n=29)	
Var	19 (65,5)
Yok	10 (34,5)
Oral moniliazis (n=64)	
Var	40 (62,5)
Yok	24 (37,5)
Tonsil dokusu (n=31)	
Var	12 (38,7)
Yok/ Hipoplazik	19 (61,3)
Sendromik yüz görünümü (n=34)	
Var	13 (38,2)
Yok	21 (61,8)
Anormal akciğer dinleme bulguları (n=59)	
Var	28 (47,5)
Yok	31 (52,5)

Yapılan fizik muayenede hastalarda birden fazla patolojik bulgu mevcuttu. Hastaların en sık saptanan patolojik fizik muayene bulgusu organomegali (%69) olup bunu egzamatöz döküntü (%65,5), oral moniliazis (%62,5) ve tonsil dokusu hipoplazisi (%61,3) takip etmekteydi (Tablo 4.4). AKİY'li hastalarda en sık saptanan patolojik fizik muayene bulgusu organomegali (%61), egzamatöz döküntü (%63), oral moniliazis (%58,9) ve tonsil dokusu hipoplazisi (%66,7) idi. KİY'li hastalarda ise organomegali (%37,5), egzamatöz döküntü (%25), oral moniliazis (%87,5) ve tonsil dokusu hipoplazisi (%12,5) görüldü.

Hastaların geçirdikleri enfeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde en sık sepsis, pnömoni ve CMV enfeksiyonu geçirdikleri saptandı. Altı hastada (%8,9) CMV enfeksiyonu ve sepsis, beş hastada ise (%7,4) sepsis ile pnömoni birlikte görüldü. Hastaların geçirdikleri enfeksiyonları Tablo 4.5'da özetlenmiştir. AKİY ve KİY'li hastaların geçirdikleri enfeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde AKİY'li hastalarda en sık sepsis (%30,5), pnömoni (%27,1) ve CMV enfeksiyonu (%22) geçirdikleri saptandı. KİY'li hastalarda ise sepsis (%62,5), pnömoni (%12,5) ve CMV enfeksiyonu (%37,5) geçirdikleri saptandı.

**Tablo 4.5** Hastalarda görülen enfeksiyonların dağılımı

Geçirilen Enfeksiyonlar	n (%)
Sepsis	23 (34,3)
Pnömoni	17 (25,3)
Sitomegalovirus enfeksiyonu (CMV)	16 (23,8)
Viral üst solunum yolu enfeksiyonu	13 (19,4)
Akut gastroenterit	9 (14,3)
Menenjit	1 (1,4)
Tüberküloz lenfadeniti	1 (1,4)
Kızamık	1 (1,4)

Aşı bilgileri incelendiğinde BCG aşısı 38 hastaya (%70,4) yapılmıştı. Bir hastanın başvuruda olan tüberküloz lenfadeniti dışında takipte 1 hastada daha tüberküloz lenfadenitine rastlanmıştır. BCG veya canlı aşılarla bağlı yan etki başka hastada rapor edilmemiştir.

### 4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Hastaların tam kan sayımları değerlendirildiğinde lenfopeni hastaların %87,5'inde (n=56) mevcut olup beklendiği gibi en sık saptanan anormal bulgu idi. Hastaların %14,9'unda (n=10) pansitopeni görüldü. AKİY'li hastaların %94,9'unda (n=56) mevcut olup ortancası 876/mm<sup>3</sup> (100-5860) görüldü ve beklendiği gibi en sık saptanan anormal bulgu idi. Hastaların %14,9'unda (n=10) pansitopeni görüldü. KİY'li hastalarda ise %37,5'unda (n=3) lenfopeni görüldü. KİY'li hastalarda pansitopeni ise %12,5'unda (n=1) görüldü. Hastaların tam kan sayımı sonuçları Tablo 4.6'de verilmiştir.

**Tablo 4.6** Hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	n (%)	Düşük/ Yüksek	Medyan	Min - Maks	Referans değerleri
Lökosit (n=67)	22 (32,8)	Düşük	5500	470 - 26800	4,000-10,000
Nötrofil (n=64)	13(20,3)	Düşük	3220	200 - 12600	1500-7300
Lenfosit (n=64)	56 (87,5)	Düşük	965	100 - 9200	3000-5500
Eozinofil (n=59)	11 (18,3)	Yüksek	43	0 - 6470	200-600
Hemoglobin (n=67)	35 (52,2)	Düşük	10	5,20 - 15,80	12,0-17,2
Platelet (n=66)	42 (63,6)	Düşük	302,500	15,000 – 1205,000	150,000-400,000

**Tablo 4.7** Genetik defektlerine göre laboratuvar bulguları

Genetik defekler	ADA eksikliği	RAG1/2	DCLRE1 C (artemis)	IL2RG	Ligaz 4 eksikliği	JAK3	FCHO1	MHC class 2 eksikliği	p
Başvuru yaşları-Ortanca (Min-Max) (ay)	2,5 (1-4)	6,0 (3-33)	5,0 (3-24)	3,5 (3-5)	7,0 (2-11)	2,0 (2 – 8)	31,0 (11 – 51)	6,0 (3-12)	0,09
Tanıda gecikme- Ortanca (Min-Max) (ay)	1,5 (0- 2,5)	3,0 (0-6,0)	3,0 (2-4,5)	1,5 (1-4)	1,0 (0,5-8)	2,8 (1,6-4,0)	8	6,0 (1-7)	0,489
MLS- Ortanca (Min- Max) (/mm <sup>3</sup> )	208,0 (100- 1600)	1700,0 (1280-1870)	400,0 (100-930)	1790,0 (1070 – 5860)	200,0 (193 – 800)	1115,0 (400 – 2340)	1300,0 (1100 – 1500)	1100,0 (300- 3400)	0,021
CD3 <sup>+</sup> T Ortanca (Min- Max)(%)	0,0 (0 - 830)	210,0 (0 – 612)	0,0 (0 – 224)	0,0 (0 - 791,8)	100,0 (81 – 240)	93,60 (0 – 324,0)	763,50 (627 – 900)	264,00(192 – 2754)	0,11

\*IL2RG: interlekin 2 reseptör gen defekti, ADA: Adenozin deaminaz, JAK 3: Janus Kinaz 3, RAG: rekombinasyon aktive eden genler, MHC: Majör histokompatibilite kompleksi eksikliği, FCHO1 : F bar domain only protein 1, CD: Cluster of differentiation

Çalışmamızda lenfopeni değeri için  $3000/\text{mm}^3$  altında olması kabul edildi. Tüm hastalarımızı değerlendirdiğimizde kliniğimizde AKİY tanısı alan 67 hastamızın IUIS kriterlerine göre 49'u (73%), ESID kriterlerine göre ise 21'i (31%) kesin AKİY, 25'i (37%) ise muhtemel AKİY tanı kriterlerini karşılıyordu. Bununla birlikte bir hasta hariç hastaların hepsi ağır enfeksiyon kliniği ile başvurmuş ve 47'si iki yaş altında ağır enfeksiyonlarla kaybedilmişti. 67 hasta içinde 6 hasta hariç hepsinde mutlak lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$ 'un altında idi. Geri kalan altı hastanın sadece birinde maternal engrafman varlığı değerlendirmesi yapılmış ve hastada maternal engrafman mevcuttu. Bununla birlikte IUIS kriterlerine göre AKİY tanısı alan 59 hastanın üçü hariç geri kalan hepsinde lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$  ve altında idi. Genetik tanısı bilinen 27 AKİY'li hastanın 21'i ESID kriterlerine göre kesin AKİY tanı kriterlerini karşılıyordu. Genetik mutasyonu bilinen diğer 6 hastada ya CD3+T hücre oranı ya da hastaların mutlak lenfosit oranları bildirilen kriterlerin üstünde idi. Geri kalan 32 hastanın 25'i ESID'e göre muhtemel AKİY kriterlerini taşıyordu. Geri kalan 7 hasta ise CD3+T hücre oranı ya da hastaların mutlak lenfosit oranları ile AKİY tanı kriterini tam olarak karşılamıyordu. IUIS kriterlerine göre KİY tanısı alan sekiz hastanın beşinde lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$  altında olup iki hastada maternal engrafman mevcuttu. Bu hastalar ESID tanı kriterlerine göre muhtemel AKİY tanı kriterlerini taşımasına rağmen biri çok düşük CD8+T hücre oranı nedeni ile ZAP70 eksikliği tanısı aldı. Diğer hastada ise genetik mutasyon bilinmiyordu. AKİY ve KİY tanılı hastalarda saptanan genetik defektlerine göre başvuru yaşları, tanıda gecikme ve başvuru lenfosit sayıları ve anormal laboratuvar bulguları Tablo 4.7 'de özetlenmiştir. ADA eksikliği, ligaz 4 eksikliği ve artemis defektinde lenfopeni daha ağır olduğu dikkati çekmekteydi. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında RAG1/2 mutasyonu olan hastalardaki MLS ortanca değeri artemis gen defekti olanlara göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,021$ ).

Timus değerlendirilmesi için 44 hastaya akciğer filmi çekilmişti. Akciğer filminde hastaların 22 tanesinde (%48,9) infiltrasyon görüldü. Akciğer filmi çekilen 44 hastada (%65,6) timus varlığına ait bilgi olup, 39 hastada (%58,2) timus dokusu görülmedi. Kalan beş hastanın genetik defektleri belirlenmemiş olup bu hastalarda timus hipoplazik görülmektedir.

HKHN öncesi hastaların 39 (%60,9)'unda IgG, 46 (%71,9)'sında IgM, 34 (%53,1)'ünde IgA değerleri düşüktü (Tablo 4.8) HKHN yapılan 35 hastanın 23'ünde

(%65,7) nakil öncesinde IgG değeri düşüktü. Nakil sonrası İVİG tedavisi kesilebilen 16 hastanın IgG değeri normale döndü.

**Tablo 4.8** Hastaların immunoglobulin değerlerinin hematopoetik kök hücre nakli öncesi dağılımı

	Düşük	Normal	Yüksek
IgG n (%)	39 (60,9)	19 (29,7)	6 (9,4)
IgA n (%)	34 (53,1)	26 (40,6)	4 (6,3)
IgM n (%)	46 (71,9)	15 (23,4)	3 (4,7)
IgE n (%)	-	-	4 (6,5)

Hastaların başvuru anındaki PLAG değerleri Tablo 4.9’de verilmiştir. Beklendiği gibi hastaların çoğunluğunda T hücreleri hem orantısal hem de mutlak değerleri düşüktü. Hastaların %59,5’unda (n=25) CD3<sup>+</sup>T, %87,9’unda (n=58) CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T, %46,2’sinde (n=30) CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T, %31,3’ünde (n=20) CD16-56<sup>+</sup> NK ve %65,6’sında (n=42) CD19<sup>+</sup> B hücre oranı düşük olarak bulundu.

**Tablo 4.9** Hastaların başvuru PLAG değerleri

PLAG değerleri	n	Ortanca (%)	Min - Maks (%)	Referans değerleri %	Ortanca (/mm <sup>3</sup> )	Min-Max (/mm <sup>3</sup> )	Referans değerleri /mm <sup>3</sup>
CD3 <sup>+</sup> T	65	14,00	0,00-92,00	51-79	139,50	0,00-5612	2400-8100
CD4 <sup>+</sup> T	65	6,90	0,00-93,00	26-55	54,00	0-4144	500-5300
CD8 <sup>+</sup> T	65	12,50	0,00-78,00	9-35	110,77	0-4048	600-4300
CD16-56 <sup>+</sup> NK	64	13,00	0,00-95,00	4-28	132,00	0-1776,5	200-1700
CD19 <sup>+</sup> B	64	3,00	0,00-95,00	12-44	21,00	0-5567	300-3600
CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CD31 <sup>+</sup> T	11	6,40	0,00-58,40				

\*CD: Cluster of differentiation, NK: Natural killer, CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> T: Recent thymic emigrant cell

AKİY ve KİY olan hastalarda PLAG değerleri kıyaslandığında KİY’lilerin AKİY’lilere göre total T (CD3<sup>+</sup>T), yardımcı T (CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>) hücre oranının ve MLS değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10** Hastaların ağır kombine immün yetmezlik ve kombine immün yetmezlik durumlarına göre lenfosit ve PLAG karşılaştırması

PLAG		n	Ortanca	Min - Maks	*p
MLS (hücre/mm <sup>3</sup> )	AKİY	56	876,0	100 - 5860	<b>0,025</b>
	KİY	8	2115,0	300 - 9200	
CD3 <sup>+</sup> T (%)	AKİY	58	11,00	0 - 92	<b>&lt;0,001</b>
	KİY	8	60,50	24 - 81	
CD4 <sup>+</sup> T (%)	AKİY	58	5,00	0 - 93	<b>0,004</b>
	KİY	8	16,00	9 - 79	
CD8 <sup>+</sup> T (%)	AKİY	58	10,45	0 - 78	0,090
	KİY	8	28,50	2 - 70	
CD19 <sup>+</sup> B (%)	AKİY	57	3,00	0 - 95	0,210
	KİY	8	11,80	0 - 57	
CD16-56 <sup>+</sup> NK (%)	AKİY	57	28,00	0 - 95	0,053
	KİY	8	7,00	0 - 14	
CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CD31 <sup>+</sup> T (%)	AKİY	9	6,40	0 - 22	0,436
	KİY	2	32,15	5,9 - 58,4	

\*Mann Whitney U Testi

AKİY'li ve KİY'li hastalarda mutlak total T (CD3<sup>+</sup>T), mutlak yardımcı T (CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>), mutlak NK (CD16-56<sup>+</sup>) sayıları Tablo 4.11.' de gösterilmiştir. Timustan yeni göçen naif T hücre oranına (recent thymic emigrant cell) sadece dokuzu AKİY olmak üzere 11 hastada bakılmıştı. RTE bakılan dokuz AKİY'li hastanın sekizinde RTE oranı %20'nin altında iken RTE bakılan iki KİY'li hastadan sadece birinde (FHCO1 eksikliği) RTE oranı düşüktü.

**Tablo 4.11** Hastaların ağır kombine immün yetmezlik ve kombine immün yetmezlik durumlarına göre PLAG mutlak değerleri

		n	Ortanca	Min-Max	*p
CD3 <sup>+</sup> T (/mm <sup>3</sup> )	AKİY	58	96,8	0 - 1738	<b>&lt;0,001</b>
	KİY	8	1542,0	192 - 5612	
CD4 <sup>+</sup> T (/mm <sup>3</sup> )	AKİY	58	46,0	0 - 2883	<b>0,001</b>
	KİY	8	376,5	66 - 4144	
CD8 <sup>+</sup> T (/mm <sup>3</sup> )	AKİY	58	52,0	0 - 1254	<b>0,013</b>
	KİY	8	147,5	136 - 4048	
CD19 <sup>+</sup> B (/mm <sup>3</sup> )	AKİY	57	15,0	0 - 1776,5	0,097
	KİY	8	275,0	0 - 736	
CD16-56 <sup>+</sup> NK (/mm <sup>3</sup> )	AKİY	57	144,0	0 - 1776,5	0,484
	KİY	8	54,0	0 - 736	

\*Mann Whitney U Testi

Takip edilen tüm hastaların %91'ine (n=61) başlangıçta trimetoprim-sülfametaksazol, İVİG ve flukanazol profilaksileri başlanmıştı. Tüm hastaların %20,8'ine (n=14) asiklovir profilaksisi; %23,8'ine de (n=16) CMV DNA pozitifliği olması üzerine

gansiklovir tedavisi uygulanmıştı. BCG aşılması yapılan 38 hastadan 11'ine (%28,9) tüberküloz profilaksisi verilmişti.

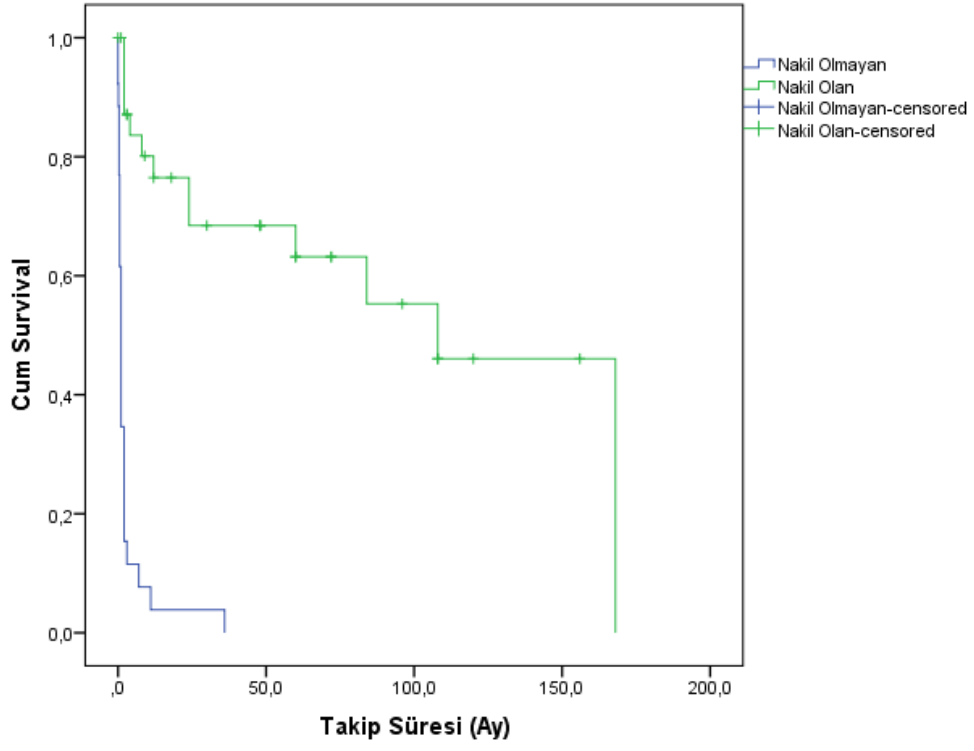
Takip edilen hastaların İVİG alma süresi ortalaması  $38,48 \pm 44,97$ , ortancası 12,0 (1 - 156) aydı. HKHN yapılabilen 35 hastanın nakil sonrası İVİG alma süresi ortalama  $28,33 \pm 43,86$ , ortancası 0,0 (1 - 156) ay olarak görüldü. HKHN sonrası 16 hastanın İVİG tedavisi sonradan kesilebildi. On dokuz hasta HKHN sonrası İVİG tedavisi almaya devam etti. Bu hastalarda İVİG'e devam edilme nedeni B hücre ve immunglobulin değerlerinde düşüklük idi. HKHN sonrası İVİG alan hastaların hepsinde T hücre oranları ve fonksiyonları normale gelmişti.

AKİY'li hastaların 30 (%50,8)'u ve KİY'li hastaların 5 (%62,5)'i olmak üzere toplam 35 hastaya bir yaş altında HKHN yapıldı. Nakil olmayan 32 hastadan 6 hastanın yaşam bilgilerine ulaşamadı. Kalan 26 hastanın tümünde ölüm ağır enfeksiyonlar sonucu gerçekleşti. Ortalama sağ kalım süresi  $2,96 \pm 7,14$  ay, ortancası 1,00 (0-36,0) ay olarak tespit edildi. Ortalama sağ kalım süresi AKİY'li hastalarda  $59,47 \pm 46,53$  ay, ortancası 60,00 (0-156) ay , KİY'li hastalarda  $20,33 \pm 24,58$  ay, ortancası 12,00 (1-48) ay olarak tespit edildi. Nakil olan 35 hastadan 13 AKİY'li ve ikisi KİY'li olmak üzere 15 tane hasta nakil sonrası ölmüştü. Bu ölen hastalardan iki tanesinin nakilden ne kadar süre sonra öldüğü bilgisine ulaşamadı. Diğer 13 hastada AKİY'li ortalama sağ kalım süresi  $15,82 \pm 36,16$  ay, ortancası 2,00 (0-168) ay KİY'li  $5,75 \pm 5,18$  ay, ortancası 5,00 (1,0-12,0) ay idi. Diğer 13 hastada ortalama sağ kalım süresi  $38,46 \pm 52,20$  ay, ortancası 12,00 (0-168) ay idi. Bu hastalarda ölüm nedenleri enfeksiyon olarak raporlanmıştı. Sağ kalan 20 hastanın ortalama sağ kalım süresi  $53,60 \pm 45,75$  ay, ortancası 48 (0-156) ay bulundu. Nakil olan hastaların sağ kalım süresi nakil olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksekti. Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda nakil olmayan bir hastada ölüm riskinin nakil olana göre 11,31 kat (%95 GA= 4,96-25,79) olduğu bulundu (Tablo 4.12, Şekil 4.1).

**Tablo 4.12** Hastaların nakil olma durumlarına göre sağ kalımlarının değerlendirilmesi

	<b>Toplam vaka sayısı</b>	<b>Ölüm Sayısı</b>	<b>Sağ kalım n (%)</b>	<b>*p</b>
Hayır	26	26	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
Evet	33	13	20 (60,6)	
Toplam	59	39	20 (33,9)	

\*Kaplan Meier



Şekil 4.1. Nakil olma durumlarına göre hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2001- Aralık 2020 tarihleri arasında AKİY tanısı ile takip edilmiş 67 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmadaki amacımız 20 yıllık süreçte hastaların başvuru nedenlerinin, klinik ve immünolojik özelliklerinin belirlenmesi, tanıya götüren semptomlarının başlangıç zamanı ile tanısı arasında geçen sürenin belirlenmesi ve 10 yıllık periyotlarda tanı yaşı ve tanıda gecikme süreleri arasında bir değişiklik olup olmadığını değerlendirmektir.

AKİY ilk 2 yaşta tanı konulup tedavi edilmediği takdirde ölümcül olan bir immün sistemin doğumsal defektidir. İmmün sistemin doğumsal defektleri içinde en ağır seyirli olup HKHN bu hastalar için pek çok ülke için uygulanabilen tek küratif bir tedavi seçeneğidir. HKHN ilk 3 ay içinde yapıldığında başarı şansı %95'lere kadar yükselmektedir. Bununla birlikte gerek ESID, gerek IUIS gerekse diğer dernekler arasında AKİY tanı kriterlerinde farklılıklar vardır. Yirmi yıllık izlemimizde AKİY tanısı alan 67 hastamızın IUIS kriterlerine göre 49'u (73%), ESID kriterlerine göre ise 21'i (31%) kesin AKİY, 25'i (37%) ise muhtemel AKİY tanı kriterlerini karşılıyordu. Bununla birlikte bir hasta hariç hastaların hepsi ağır enfeksiyon kliniği ile başvurmuş ve nakil olmayan hastaların biri hariç hepsi ilk iki yaş altında ağır enfeksiyonlarla kaybedilmiş yani klinik olarak AKİY ile uyumlu hastalardı. Bu sebeple ilk iki yaşta ağır enfeksiyon kliniği ile başvuran hastalara AKİY tanısı dışlanana kadar klinik olarak AKİY gibi yaklaşılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Kendi kohortumuzu değerlendirdiğimizde 67 hastanın 61'inde (%91), IUIS kriterine göre AKİY tanısı alan 59 hastanın ise 56'sında (%95)'inde lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$ 'ün altında bulundu. Bu durum ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde lenfopeni için alt sınırın ilk iki yaş için  $3000/\text{mm}^3$  olarak kabul edilmesi ve eğer hastalar iki yaşta ağır enfeksiyon kliniği ile geliyorsa lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$  üstünde bile olsa kesin tanı konulana kadar hastaya AKİY gibi yaklaşılması gerekliliğini göstermektedir. Bazı genetik defektlerde özellikle hipomorfik mutasyonlarda lenfopeninin çok derin olmayabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda tanı yaş ortalaması 6,30 ay ve başvurudan önceki tanıda gecikme süresi ortalaması 3,3 ay olarak bulundu. Çin'de 2004-2011 yıllarında yapılan bir çalışmada 44 AKİY'li vakanın yaş ortalaması  $7,10 \pm 7,96$  ay ve semptomların başladığı yaş ortalaması

3,56 ± 3,91 ay olarak görülmüştür (Yao ve ark. 2013). Hindistan'da yapılan ve 53 AKİY'li olgunun incelendiği çalışmada semptomların başlangıç ortalaması 60 gün, tanı yaş ortalaması 152 gün olarak bulunmuştur (Aluri ve ark. 2019). İran'dan bildirilen 2006-2015 yıllarını kapsayan, 63 vakalık seride tanı yaşı ortalaması 110 gün olup semptom başlangıç yaşı ise 40 gün olarak saptanmıştır (Fazlollahi ve ark. 2017). Dvorak ve arkadaşlarının (2013) yaptığı bir başka çalışmada; AKİY'de ortalama tanı yaşı 34 gün (en erken: 0 - en geç : 304 gün) saptanmıştır ve TREC testinin yenidoğan taramasına dahil edilmesi ile hastaların çok daha erken yaşta tanı aldıkları görülmüştür. Hong Kong'dan yapılan ve 131 hastanın dahil edildiği çalışmada tanıda gecikme süresi 2 ay olarak bulunmuştur (Luk ve ark. 2017). Japonya'dan bildirilen 21 yıllık süreçte 25 vakanın tarandığı çalışmada semptom görülme yaş ortalaması 2,3 ay, tanı yaş ortalaması 3,4 ay tespit edilmiştir (Hoyos-Bachiloglu ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda tanıda gecikmenin sebebi AKİY farkındalığının az olması olabilir. Bu durum ülkemizde yenidoğan tarama programına AKİY'lerin de dahil edilmesi gerekliliğini göstermektedir. Tarama programı başlatılana kadar AKİY hakkında farkındalığı artıracak toplantıların yapılması faydalı olacaktır.

Kliniğimiz 2001 yılında kurulmuş olup bu dönemden sonra bölgemizde pek çok farkındalık toplantıları düzenlenmiştir. Bu toplantıların PİY farkındalığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için 10 yıllık periyotlardaki tanı alan hasta sayılarını değerlendirdik. Merkezimizde 2010 yılı öncesi 30 hastaya 2010 yılı sonrası 37 hastaya AKİY tanısı konuldu. Çin'den yapılan bir çalışmada 2008 yılı öncesi 9 hastaya, 2008 - 2011 yılları arası 35 hastaya AKİY tanısı konulmuştur (Yao ve ark. 2013). Brezilya'dan bildirilen bir çalışmada 2000 yılı öncesinde 11 hastaya, 2001-2005 yılları arasında 18 hastaya ve 2006 - 2011 yılları arasında 39 hastaya tanı konulmuştur (Mazzucchelli ve ark. 2014). Diğer çalışmalarda bizimkiyle uyumlu şekilde tanı konulan hasta sayısında yıllar içerisinde artış görülmektedir. Tanı konulan hasta sayısında yıllar içerisinde artış olması PİY farkındalığının tüm dünyada artmaya başladığını ancak halen yeterli farkındalık düzeyinin oluşmadığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızın ilk 10 ve son 10 yılındaki tanıda gecikme karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi. Ülkemizde AKİY yenidoğan tarama programına alınana kadar farkındalığı artıracak toplantılara devam edilmesi ve bunun için dijital platformların kullanılarak daha fazla hekime ulaşılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Aluri ve arkadaşlarının (2019) Hindistan’da yaptığı çalışmada akrabalık öyküsü 19 hastada (%36) mevcutken ailede immün yetmezlik öyküsü 36 hastada (%56) saptanmıştır. Fazlollahi ve arkadaşlarının İran’dan bildirdikleri çalışmada 55 hastada (%87,3) akrabalık öyküsü, 34 hastada da (%54) ailede immün yetmezlik öyküsü görülmüştür (Fazlollahi ve ark. 2017). Hong Kong’da yapılan çalışmada dört hastada (%3) anne baba akrabalık öyküsü olup iki hastada ailede PİY tanısı mevcutken 29 hastada (%34,9) ailede erken bebek ölümü öyküsü tespit edilmiştir (Luk ve ark. 2017). Japonya’dan bildirilen çalışmada akrabalık öyküsü %4 olup ailede PİY tanısı %16 oranında saptanmıştır (Hoyos-Bachiloglu ve ark. 2020). Üklemizden yapılan Metin ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında AKİY’li hastalarda akraba evliliği oranı %50 iken İkincioglulari ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında bu oran 76% olarak bulundu. Bizde ise 60 hastada (%90,9) akrabalık öyküsü, 17 hastada (%28,8) ailede immün yetmezlik öyküsü, 24 hastada da (%40,7) erken yaşta ölen bebek öyküsü vardı. Çalışmamızda akraba evliliği oranı İran’a benzer olup hastalarımızda saptanan genetik defektlerin çoğunluğu OR kalıtlı idi. Bu durum beklendiği gibi ülkemizde akraba evliliği sonucu OR kalıtlı hastalıkların sık görüldüğünü göstermektedir.

AKİY sıklığı ülkeler arasında değişmektedir. 1986-2010 yılları arasında Sırbistan Karadağ’da yapılan ve 21 hastayı içeren bir çalışmada beş vaka (%23,8) T- B+ fenotipte, altı vaka (%28,5) T-B- fenotipte görülmüştür (Pasic ve ark. 2014). Hindistan’dan Aluri ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada 53 vakanın 22’si (%38,5) T-B- fenotipte, 16’sı (%28,5) T-B+ fenotipteydi. Kuzey Amerika’dan yapılan 50 vakalık seride 28 hasta (%56) T-B+ fenotipte, sekiz hasta (%16) T-B- fenotipte görülmüştür (Dvorak ve ark. 2013). . Ülkemizden yapılan çalışmalarda en sık görülen AKİY fenotipinin T-B- (41-63%) olduğu bildirilmektedir (Metin 2007, İkinciogullari ve ark. 2019, Firtina ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda 59 vakanın 33’ü (%55,9) T-B- fenotipte, 16’si (%27,1) T-B+ fenotipte idi. Bu durum ülkemizde T-B- AKİY’in daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Bizim hastalarımızda saptanan genetik defektler değerlendirildiğinde en sık OR kalıtılan ADA eksikliği (%17,6), RAG1/2 mutasyonu (%14,7) ve artemis gen defekti (%14,7) saptandı. Bununla birlikte X’e bağlı kalıtılan IL2RG defekti dört hastada (%11,7) görüldü. Ülkemizde İstanbul’da yapılan 24 AKİY tanısı almış hastanın genetik defektleri incelendiğinde hastalardan yedisinde (%29,1) RAG1/2 mutasyonu, dördünde (%16,6) JAK3 mutasyonu, üçünde (%12,5) ADA eksikliği, üçünde (%12,5) IL2RG defekti görülmüştür (Firtina ve ark. 2020). Türkiye’deki tüm nakil merkezlerini içeren 234 hastanın incelendiği

çalışmada ise %15,4 RAG1/2 mutasyonu, %6,8 JAK3 mutasyonu, %6 IL2RG defekti saptanmıştır (Ikinciogullari ve ark. 2019). Sırbistan Karadağ'da yapılan 21 hastalık çalışmada en çok saptanan genetik mutasyon 11 vaka (%52,3) ile RAG mutasyonu idi (Pasic ve ark. 2014). Hindistan'dan Aluri ve arkadaşlarının (2019) yaptığı 53 vakalık çalışmada en sık rastlanan genetik mutasyonlar; sırayla %21 RAG mutasyonu, %15,8 JAK3 defekti ve %15,8 IL2RG defektiydi. Kuzey Amerika'dan yapılan 50 vakalık çalışmada en sık IL2RG defekti (%40) saptanmıştır (Dvorak ve ark. 2013). Hoyos-Bachiloğlu ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada hastaların %69,5'unda genetik çalışma yapılmış olup akraba evliliği sıklığı az olduğu halde en sık RAG2 eksikliği (%39) saptanmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında her ne kadar bizim çalışmamızda OR kalıtlı ADA enzim eksikliği, RAG1/2 ve Artemis eksikliği sık saptansa da ülkemizden yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde ülkemizde en sık rastlanan genetik defektlerin RAG1/2, JAK3, ADA enzim eksikliği olduğu görülmektedir.

BCG aşısı canlı aşı olup AKİY'li hastalara uygulanması halinde ağır komplikasyonlara sebep olabileceği için antitüberküloz tedavi başlanmalıdır (Altiner 2016). Çalışmamızda 38 hastaya (%70,4) BCG aşısı yapılmış aşılama yapılan hastalardan 11'ine (%28,9) tüberküloz profilaksisi başlanmıştır. İki hastada tüberküloz lenfadeniti geliştiği görülmüştür. Brezilya'da yapılan bir çalışmada 60 hastaya aşılama yapılmış ve bunların 39'unda (%65) komplikasyona rastlanmıştır ve hepsine tüberküloz profilaksisi yapılmıştır. (Mazzucchelli ve ark. 2014). Çin'den yapılan 20 yıllık 44 vakanın tarandığı çalışmada 34 hastaya (%77,2) BCG aşılması yapılmıştır. BCG aşısı uygulanan hastaların 14'ünde (%41,8) komplikasyon gelişmiştir (Yao ve ark. 2013). İran'dan bildirilen bir çalışmada 49 vakada (%77,8) BCG aşılması yapılmıştır. Bunlarda 36'sında (%73,4) komplikasyon meydana gelmiştir. On dört hastaya (%22,2) tüberküloz tedavisi başlanmıştır (Fazlollahi ve ark. 2017). Janponya'dan yapılan 25 vakanın incelendiği çalışmada %88'ine BCG aşısı uygulanmıştır. Bunların %36'sında komplikasyon görülmüştür (Hoyos-Bachiloğlu ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda komplikasyon oranının düşük olması muhtemelen hızla HKHN'ye göndermemizden kaynaklanmıştır.

AKİY'li hastalarda en çok hastaneye başvuru sebebi enfeksiyonlardır. Kuzey Amerika'dan yapılan çalışmada viral enfeksiyonlar ve *P. jiroveci* enfeksiyonu bu hastalarda en sık rastlanan enfeksiyon nedenleri olarak bildirilmiştir (Dvorak ve ark. 2013). Çin'den yapılan çalışmada bu hastalarda en sık rastlanan enfeksiyonun pnömoni ve ishal olduğu

bildirilmiştir (Yao ve ark. 2013). Hindistan'dan yapılan çalışmada hastalarda %66 sıklıkta pnömoniye rastlanmıştır. Bunu %60 sıklıkla büyüme geriliği takip etmiştir (Aluri ve ark. 2019). Brezilya'daki bir başka çalışmada yine benzer şekilde 41 hastada (%64,1) pnömoni, 30 hastada (%46,9) ishal görülmüştür (Mazzucchelli ve ark. 2014). Japonya'dan bildirilen çalışmada en sık enfeksiyon alt solunum yolu enfeksiyonu (%73,9) olarak tespit edilmiştir (Hoyos-Bachiloglu ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda ise en sık başvuru şikâyeti öksürük olup 34 hastada (%29,05) vardı. Bunu ishal ve ateş takip etmekteydi. Hastalarımızın takipleri sürecinde geçirdiği enfeksiyonlara bakıldığında en sık sepsis, pnömoni ve CMV enfeksiyonu geçirdikleri görüldü. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu.

Hastalarımızda en sık saptanan patolojik fizik muayene bulgusu organomegali, egzamatöz döküntü, oral moniliazis ve tonsil dokusu hipoplazisi idi. Hastalarımızın büyük çoğunluğunda büyüme geriliği diğer fizik muayene bulgularına eşlik ediyordu. Çin'den yapılan çalışmada 22 hastada (%50) organomegali, 17 hastada (%38,64) büyüme geriliği saptanmıştır (Yao ve ark. 2013). Brezilya'dan yapılan çalışmada 23 hastada (%35,9) büyüme geriliği ve 22 hastada (%34,4) organomegali saptanmıştır (Mazzucchelli ve ark. 2014). Japonya'dan bildirilen çalışmada en sık büyüme geriliği (%44) ve organomegali (%24) tespit edilmiştir (Hoyos-Bachiloglu ve ark. 2020). Hastalarımızdan 44 tanesinde akciğer grafisi mevcut olup 39 tanesinde (%58,2) timus dokusu izlenmemiştir. Bu sebeple 2 yaş altında ağır enfeksiyonla ve büyüme geriliği ile gelen hastalarda AKİY akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca 2 yaş altı hastalarda organomegali ve egzamatöz döküntü nedeni araştırılırken lenfopeni de eşlik ediyorsa AKİY'de akılda bulundurulmalıdır.

Hindistan'dan yapılan çalışmada IgG bakılabilen 41 hastadan 27'sinde (%65,8) düşük görülmüştür (Aluri ve ark. 2019). Sırbistan Karabağ'dan yapılan çalışmada 18 hastada (%85) IgG değerleri düşük saptanmıştır (Pasic ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda başvuruda bakılan IgG değerleri 39 hastada (%60,9) düşük bulundu. Çalışmamızda hastaların %52,2'si HKHN'ye yönlendirilebildi. Hastalarımızdan HKHN yapılan 35'inin 23'ünde (%65,7) nakil öncesi bakılan IgG değerinde düşüklük tespit edildi. Nakil sonrası hastaların 19'unun İVİG almaya devam ettiği görüldü. Bu hastaların İVİG tedavisine devam ettiği süre ortalaması  $28,33 \pm 43,86$  ay idi. İVİG almayan 16 hastanın IgG değeri normale döndü. HKHN sonrası İVİG tedavisine uzun süre devam edilme nedeni B hücre yetersizliğinin devam etmesidir. Bu durum HKHN için uygulanan rejimdeki kemoterapötiklerin B hücreleri üzerinde oluşturduğu yan etkiler sonucu olmuş olabilir. Bu

sebeple son dönemde yapılan HKHN’de daha düşük doz kemoterapötik ilaçlar kullanılmaktadır.

Başvuruda hastalarımızın 56’sında (%87,5) lenfopeni, 35’inde anemi (%52,2) görüldü. Hindistan’da yapılan bir çalışmada lenfopeni için  $2500/\text{mm}^3$  altı kabul edilmiş ve lenfopeni sıklığı %63 bulunmuştur (Aluri ve ark. 2019). İran’dan bildirilen bir diğer çalışmada lenfopeni sınırı  $3000/\text{mm}^3$  alınmış, %82,5 olarak bulunmuştur (Fazlollahi ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak lenfopeni sıklığının yüksek olması AKİY’den şüphelenilmesi için lenfopeniye dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Lenfopeni sınırları Up to date veri tabanında adölesanlarda  $1500/\text{mm}^3$ , infantlarda  $4500/\text{mm}^3$  kabul edilmektedir (Coates 2020). Hematoloji ve onkoloji kitabı olan Lanzkowsky’de ise 6-12 ay arasında  $4000/\text{mm}^3$  12 ay-2 yaş arasında  $3000/\text{mm}^3$  olarak belirlenmiştir (Fish ve ark. 2021). Nelson’da ise ilk yaşta lenfosit sayısının  $3000/\text{mm}^3$ ’ün altında olması lenfopeni olarak kabul edilmiştir (Buckley ve ark. 2020). AKİY için en sık saptanan anormal laboratuvar bulgusu lenfopeni olup AKİY değerlendirmesinde bazı dernekler absolu lenfosit sayısını, bazı dernekler ise absolu  $\text{CD3}^+\text{T}$  hücre oranını dikkate almaktadır. Bununla birlikte akım sitometrik analizler her hastanede yapılamamaktadır. Bu durum bu hastanelerde klinik ve basit laboratuvar değerlerle tanıya gidilecek bir algoritma geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda tüm hastaların 61’inde, IUIS’ kriterlerine göre AKİY tanısı alan 59 hastanın üçü hariç hepsinde lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$ ’ün altında bulundu. Çalışmamızda lenfosit sayısı ortalaması  $1489/\text{mm}^3$  ( $100-9200/\text{mm}^3$ ) idi. Bir yaş altında başvuran hastaların ( $n=58$ ) lenfosit sayısı ortalaması  $1505/\text{mm}^3$  ( $100-9200/\text{mm}^3$ ) iken 1-2 yaş arası başvuran hastaların ( $n=9$ ) lenfosit sayısı ortalaması ise  $1378/\text{mm}^3$  ( $200-3400/\text{mm}^3$ ) idi. Bu sebeple PİY’lerin sık görüldüğü ülkemizde 2 yaşına kadar lenfosit alt sınırının  $3000/\text{mm}^3$  kabul edilmesinin daha az hastanın gözden kaçmasını sağlayacağına inanmaktayız.

AKİY tanı kriterleri arasında  $\text{CD3}^+$  T hücre sayısı  $300/\text{mm}^3$  altında olması yer almaktadır. Kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların %73,1’inin  $\text{CD3}^+$  T lenfosit sayısı  $300/\text{mm}^3$  altında bulundu. Flowsitometride  $\text{CD3}^+$  T lenfosit yüzdesi ise 25 hastada (%59,5) düşük bulundu.  $\text{CD3}^+$  lenfosit sayısı  $300/\text{mm}^3$  üstünde olan iki hastamızda maternal engraftman saptandı, sekiz hastamız ise atipik AKİY kabul edildi. Hindistan’dan yapılan çalışmada  $\text{CD3}^+$  lenfosit sayısı  $300/\text{mikrolitre}$  altında olan 38 hasta (%67) tespit edilip AKİY tanısı

almış; kalan 19 hasta ise atipik AKİY kabul edilmiştir (Aluri ve ark. 2019). Kuzey Amerika'dan yapılan çalışmada toplamda 50 hastadan tipik AKİY kabul edilen 37 hastanın CD3<sup>+</sup> lenfosit medyan değeri 10/mm<sup>3</sup> (0-8898/mm<sup>3</sup>); atipik AKİY kabul edilen altı hastanın CD3<sup>+</sup> lenfosit medyan değeri 386/mm<sup>3</sup> (45-7985/mm<sup>3</sup>) saptanmıştır (Dvorak ve ark. 2013). Literatürlerdeki bulgular ışığında her ne kadar hastaların çoğunda total T hücre mutlak değerinde düşüklük saptanmış olsada, bazı genetik defektlerde bu sayının daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmadaki 67 hastanın sekiz tanesi; son IUIS sınıflamasına göre KİY içinde yer almış olmasına rağmen bu hastalar müracâtlarında eski sınıflamaya göre AKİY içinde yer almaktaydı. Bu hastaların başvuru zamanı açısından AKİY tanımına uyduğu için çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca 10 hastanın da mutlak CD3 sayısı 300/mm<sup>3</sup> üstünde görülsede bu hastalardan iki tanesinin CD45RO<sup>+</sup> T hücre oranı yüksek bulundu. Bu hastalarda maternal engraftman düşünüldü. Sekiz hasta ise başvuru klinik ve zamanları açısından atipik AKİY olarak kabul edildi. Bu durum AKİY'lerin klinik ve labaratuvar bulgularında altta yatan genetik defekte ve anneden geçen lenfositlerin varlığına bağlı değişkenliği göstermektedir. Bu sebeple ağır enfeksiyon kliniği ile başvuran iki yaş altı hastalarda AKİY akılda bulundurulmalı, lenfopeniyi daha detaylı değerlendirmek için maternal lenfositlerin varlığı açısından CD45RO<sup>+</sup> T hücre oranına bakılmalıdır.

Literatürde en ağır lenfopeninin retiküler disgenezi ve ADA enzim eksikliğinde görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca ADA enzim eksikliğinde lenfosit sayılarının ve mutlak T ve B hücrelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (Buckley ve ark. 2020). Buna rağmen bizim hastalarımızda saptanan genetik defektlere göre hastaların lenfosit sayıları incelendiğinde ADA enzim eksiliği ile birlikte artemis gen defekti ve ligaz 4 eksikliğinde de lenfopeninin derin olduğu görüldü. Bununla birlikte mutlak CD3<sup>+</sup> T lenfosit sayısı açısından değerlendirildiğinde ADA enzim eksikliğinde mutlak CD3<sup>+</sup> T lenfosit medyan değeri daha düşük bulundu. Retiküler disgenezi, doğumdan sonraki günlerde ağır enfeksiyonlarla başvurabilen en ağır seyirli AKİY formlarından biridir (Kumrah ve ark. 2020). Bizim hastalarımızın 11 tanesinde lenfopeni ve nötropeni birlikte vardı. Ancak hiçbirisinde AK2 eksikliği saptanmadı. Bizim hastalarımızdan ADA eksikliğinde diğer genetik defektlere oranla başvuru yaşı ve tanıda gecikme daha düşük oranda saptandı. Bu sebeple ilk 2 ayda enfeksiyon ve lenfopeni ile başvuran hastalarda T-B-NK- fenotip varsa ADA enzim eksikliği akılda bulundurulmalı ve bu hastalarda hızlıca ADA enzim düzeyi değerlendirilmelidir.

Çinden yapılan çalışmada 44 hastadan sadece altı tanesine HKHN yapılabilmiş olup bir hastaya iki kere nakil uygulanmıştır. Sadece iki kere HKHN uygulanan (altıncı ve sekizinci aylarda) hasta hayatta kalabilmiştir. HKHN sonrası ölen beş hastanın ortalama sağkalım süresi ( $49,80 \pm 35,7$  gün) en uzun 49 ay olduğu görülmüştür (Yao ve ark. 2013). Hindistandan yapılan çalışmada ise sadece dört hastaya HKHN uygulanmış olup hepsi ölmüştü. HKHN yapılmayan hastalarda sağ kalım süresi altı ayken, nakil olan hastalarda sağ kalım süresi sekiz ay bulunmuştur (Aluri ve ark. 2019). Kuzey Amerikadan yapılan çalışmada 46 hastaya (%92) HKHN uygulanmıştır. Tahmini bir yıllık sağ kalımını %86 bulmuştur. En uzun hayatta kalan hasta 17,5 ay bulunmuş olup halen hayattadır. Nakil yapılmayan dört hastaya da gen tedavisi veya enzim replasman tedavisi uygulanmış olup ortalama 15,7 aydır halen yaşadığı rapor edilmiştir (Dvorak ve ark. 2013). Sırbistan Karadağ'dan yapılan çalışmada sekiz hastaya HKHN uygulayabilmiş olup 3 hasta nakil sonrası kaybedilmiştir (Pasic ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda HKHN yapılamayan 32 hastadan verilerine ulaşılabilen 26 tanesinin (%100) öldüğü, nakil olabilen 35 hastanın ise 20 tanesinin (%60,6) sağ kaldığı görüldü. HKHN sonrası ortalama sağ kalım süresi  $38,46 \pm 52,20$  ay, ortancası 12,00 (0-168) ay görüldü. Ankara'da yapılan bir çalışmada 20 yıllık süreçte 72 hasta takip edilmiş olup 61 tanesine HKHN uygulanmıştır. Nakil yapılma yaş ortalaması 5 ay bulunmuş olup 12 hastada ölüm gerçekleşmiştir. Genel sağ kalım oranı %80,3 olarak tespit edilmiştir. Sağ kalım 1997-2006 ve 2007-2017 yılları arasında iki farklı dönem olarak kıyaslandığında sırasıyla %50 ve %85 görülmüştür. Sağ kalımda istatistiksel olarak fark görülmesine de sağ kalımda artma tespit edilmiştir (Bayram ve ark. 2021). Yine Türkiyeden tüm nakil merkezlerinin 20 yıllık HKHN yapılan vakaların incelendiği 234 vakalık seride nakil için yaş ortalaması 7 ay olarak bulunmuştur. Toplam sağkalım %65,7 saptanmıştır. İlk 10 yıl (1994-2004) için %54'tü, ikinci 10 yıl (2005-2014) için %69'a yükseldiği tespit edilmiştir (İkinciogullari ve ark. 2019). Hastalarımızda hayatta kalma süresinin ve nakil sonrası hayatta kalma oranlarının yüksek olması nakil merkezi olmadığımız için nakil için sevk ettiğimiz hastalardan yaşayanların takip için bizlere geri gönderilmesinden kaynaklanmaktadır. Nakil olan hastalarımızın önemli bir kısmının hayatta olması ise hızlıca nakil merkezlerine yönlendirilmeleri, deneyimli merkezlerde nakil yapılması ve uygulanan rejimden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Hastanemizde nakil için hızla davranılıp olumlu sonuçlar alındığı görüldü. Bu durumda HKHN'nin AKİY takip ve tedavisinde ne kadar önemli olduğu ve tam küratif tedavi olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; AKİY küratif tedavisi olan HKHN uygulanmadığı takdirde ilk 2 yaşıta ölümcül bir pediatrik acildir. AKİY’de, tanı en erken zamanda konulup hızla HKHN’ye yönlendirilmesi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. AKİY’in erken tanı ve tedavisi için yenidoğan taramasına TREC testinin dahil edilmesi gerekmektedir. Ancak o döneme kadar ilk 2 yaşıta ağır enfeksiyon, oral moniliazis, egzamatöz döküntü, organomegali ve büyüme geriliğı ile gelen hastalarda AKİY akılda bulundurulmalıdır. Özellikle ilk 2 yaşıta ağır enfeksiyon ile başvuran hastalarda lenfosit sayısı 3000/mm<sup>3</sup> altında ise AKİY açısından değerlendirmek uygun olacağı kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇLAR

1- Çalışmaya 2001-2020 yılları arasında AKİY tanısı ile takip edilen 67 hasta dahil edildi. Akrabalık oranı %90,9 tespit edildi. Ailede PİY hikayesi %28,8 hastada mevcuttu.

2- AKİY tanılı 59 hastanın 2 tanesinde maternal engraftman tespit edildi. Kalan 57 hastanın 8 tanesi atipik AKİY, 33 tanesi T-B-, 16 tanesi T-B+ fenotipte saptandı. T-B- fenotipin, T-B+ fenotipe göre daha sık izlendiği belirlendi.

3- Çalışmamızda 34 hastada genetik belirlenmiş olup sırasıyla %17,6 ADA enzim eksikliği, %14,7 Artemis defekti, %14,7 RAG1/2 mutasyonu tespit edildi. Akrabalık oranı yüksek olduğu için OR geçen formlara daha sık rastlandı.

4- Çalışmamızda AKİY ile takip edilen hastalarda fizik muayenede en sık oral moniliazis, organomegali, egzamatöz döküntü ve tonsil dokusu hipoplazisine rastlanmıştır. Ayrıca büyüme geriliği de sık görülmektedir.

5-En sık laboratuvar bulgusu %87,5 hastada lenfopeni idi. 1 yaş altında başvuran hastalarda ortalama lenfosit sayısı  $1505/\text{mm}^3$ , 1 yaş üstünde başvuran hastaların lenfosit sayısı ortalaması ise  $1378/\text{mm}^3$  idi. AKİY gurubunda olan 59 hastanın üçü hariç hepsinde lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$ 'ün altında bulundu. Bu sebeple özellikle ilk 2 yaşta ağır enfeksiyon ile başvuran hastalara lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$  altında ise kesin tanı konuluncaya kadar AKİY gibi yaklaşılmalıdır.

6-AKİY tanısı için mutlak  $\text{CD3}^+$  T lenfosit sayısının  $300/\text{mm}^3$  altında olması yer alsa da maternal engraftman varlığında bu oran yüksek görülebilir. Bu nedenle  $\text{CD45RO}^+$  T hücre oranına bakılmalıdır.

7-Ağır enfeksiyonla gelen hastalarda lenfopeni olmasa bile maternal engraftman varlığı göz önünde bulundurularak klinik şüphe halinde hastalara AKİY gibi yaklaşılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
- Altiner S. Doğumsal (primer) immün yetmezlikler: Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2016;9(2):20-7.
- Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, et al. Clinical, immunological, and molecular findings in 57 patients with severe combined immunodeficiency (SCID) from India. *Front Immunol.* 2019; 10: 23.
- Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2006;48(1):19-24.
- Barron MA, Makhija M, Hagen LE, Pencharz P, Grunebaum E, Roifman CM. Increased resting energy expenditure is associated with failure to thrive in infants with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr.* 2011; 159(4): 628-32.e1.
- Bayram O, Haskoğlu S, Bayrakoğlu D, Bal SK, Islamoğlu C, Cipe FE, et al. Single-center study of 72 patients with severe combined immunodeficiency: clinical and laboratory features and outcomes. *J Clin Immunol.* 2021; 41(7): 1563-73.
- Bhushan V, Collins RH, Jr. Chronic graft-vs-host disease. *JAMA.* 2003; 290(19): 2599-603.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020; 40(1): 66-81.
- Broides A, Nahum A, Mandola AB, Rozner L, Pinsk V, Ling G, et al. Incidence of typically severe primary immunodeficiency diseases in consanguineous and non-consanguineous populations. *J Clin Immunol.* 2017; 37(3): 295-300.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952 Jun;9(6):722-8.
- Buckley RH, Sullivan KE. Evaluation of the immun system. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics.* 21th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1097-169.
- Chinn IK, Shearer WT. Severe combined immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4): 671-94.
- Coates TD. (updated 2020 Apr 14; cited 2022 Feb 05) *Approach to the child with lymphocytosis or lymphocytopenia.* Philadelphia: Walters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-lymphocytosis-or-lymphocytopenia?search>

[=lenfopeni&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H24366655](#)

- Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147(2): 417-26.
- DeFilipp Z, Couriel DR, Lazaryan A, Bhatt VR, Buxbaum NP *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplant Cell Ther*. 2021; 27(9): 729-37.
- Derelli E, Bozdoğan G, İkinciogulları A. Ağır kombine immun yetmezlik STED. 2004; 13(9): 349-51
- Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *J Clin Immunol*. 2013; 33(7): 1156-64.
- European Society for Immunodeficiencies. (2022 Feb 02). *Clinical working party 10 warning signs of PID – general*. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/10-Warning-Signs-of-PID-General>
- European Society for Immunodeficiencies. (2022 Feb 07). *Diagnostic criteria PID*. <https://esid.org/Education/Diagnostic-Criteria-PID>
- Erman B, Bilic I, Hirschmugl T, Salzer E, Boztug H, Sanal Ö, et al. Investigation of genetic defects in severe combined immunodeficiency patients from Turkey by targeted sequencing. *Scand J Immunol*. 2017; 85(3): 227-34.
- Erman B, Çipe F. Genetic screening of the patients with primary immunodeficiency by whole-exome sequencing. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020; 33(1): 19-24.
- Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, Movahedi M, Houshmand M, Badalzadeh M, et al. Clinical, laboratory, and molecular findings for 63 patients with severe combined immunodeficiency: A decade's experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27(5): 299-304.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet*. 2009; 373(9674): 1550-61.
- Firtina S, Yin Ng Y, Hatirnaz Ng O, Kiykim A, Aydiner E, Nepesov S, et al. Mutational landscape of severe combined immunodeficiency patients from Turkey. *Int J Immunogenet*. 2020; 47(6): 529-38.
- Fischer A, Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J Exp Med*. 2020; 217(2).
- Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15061.

- Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021
- Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood, J of the Am Soc of Hematol.* 2011; 117(11): 3214-9.
- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(4): 776-94.
- Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Pillars article: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *The Lancet.* 1972. 300: 1067-1069. *J Immunol.* 2012; 188(3): 936-8.
- Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(6): 1152-60.e12.
- Hale JE, Platt CD, Bonilla FA, Hay BN, Sullivan JL, Johnston AM, et al. Ten years of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in Massachusetts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(5): 2060-7.e2.
- Hanımeli ÖA, Yılmaz Ö, Yüksel H. Primer immün yetmezlikli çocuğa yaklaşım. *Dicle Tıp Dergisi.* 2010; 37(3): 307-13.
- Heimall J. (updated 2019 Dec 12; cited 2022 Feb 05). *Severe combined immunodeficiency.* Philadelphia: Walters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-an-overview#H9>
- Hitzig WH, Landolt R, Müller G, Bodmer P. Heterogeneity of phenotypic expression in a family with Swiss-type agammaglobulinemia: observations on the acquisition of agammaglobulinemia. *J Pediatr.* 1971; 78(6): 968-80.
- Hoyos-Bachiloglu R, Rojas J, Borzutzky A, Hernández P, Vinet AM, Bustos P, et al. Severe combined immunodeficiency, report of Chilean patients diagnosed during the 1999-2020 period. *Rev Chil Pediatr.* 2020; 91(6): 908-16.
- Ikinciogullari A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli I, Cin S, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2004;46(2):125-30.
- Ikinciogullari A, Cagdas D, Dogu F, Tugrul T, Karasu G, Haskologlu S, et al. Clinical Features and HSCT Outcome for SCID in Turkey. *J Clin Immunol.* 2019; 39(3): 316-23.
- Justiz Vaillant AA, Mohseni M. Severe combined immunodeficiency. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

- Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, Vogt R, Hannon H, Howard JT, et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genet Med.* 2004; 6(1): 16-26.
- Kanegane H, Imai K, Morio T. Severe combined immunodeficiency: From its discovery to the perspective. *Jpn. J. Clin. Immunol.* 2017; 40(3): 145-54.
- Kaviany S, Kitko CL. The role of biomarkers in risk stratification, treatment and outcome in acute GVHD. *Curr Opin Hematol.* 2021; 28(6): 401-7.
- Keles S. (2022 Feb 05). *Çocuklarda PİY düşündürecek belirtiler nelerdir? KİD.* [http://klinikkimnolujidernegi.org.tr/hstblg\\_piy\\_cocuklarda.html](http://klinikkimnolujidernegi.org.tr/hstblg_piy_cocuklarda.html)
- Kumrah R, Vignesh P, Patra P, Singh A, Anjani G, Saini P, et al. Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes Dis.* 2020; 7(1): 52-61.
- Luk ADW, Lee PP, Mao H, Chan KW, Chen XY, Chen TX, et al. Family history of early infant death correlates with earlier age at diagnosis but not shorter time to diagnosis for severe combined immunodeficiency. *Front Immunol.* 2017; 8: 808.
- Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Invest Allergol and Clin Immunol.* 2014.
- McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14(2): 61.
- Metin A. Ağır Kombine İmmün yetmezliklerde immunolojik fenotipler:(7 yıllık deneyimlerimiz). *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2007; 1(2): 11-7.
- Müller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood.* 2001; 98(6): 1847-51.
- Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, 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(17): 4114-24.
- Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014; 371(5): 434-46.
- Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012; 30(4): 249.
- Pasic S, Vujic D, Veljković D, Slavkovic B, Mostarica-Stojkovic M, Minic P, et al. Severe combined immunodeficiency in Serbia and Montenegro between years 1986 and 2010: a single-center experience. *J Clin Immunol.* 2014; 34(3): 304-8.

- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015; 35(8): 696-726.
- Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019; 287(1): 241-52.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015; 100(7): 667-72.
- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(6): 1763-70.
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol*. 2000; 20(6): 477-85.
- Sütçü M, Somer A. Çocuklarda İmmün yetmezliklere yaklaşım. *Çocuk Dergisi*. 2014; 14(2): 62-5
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 24-64.
- Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(6): 1089-100.
- Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004-2011). *J Clin Immunol*. 2013; 33(3): 526-39.
- Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2008; 6(3): 127-34.