



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK (AKİY) TANISIYLA  
ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA  
İMMÜN YAPILANMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hatice Deniz BAYRAKOĞLU (GÜLOĞLU)**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. K. Aydan İKİNCİOĞULLARI**

**ANKARA  
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK (AKİY) TANISIYLA  
ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA  
İMMÜN YAPILANMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**HATİCE DENİZ BAYRAKOĞLU (GÜLOĞLU)**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. K. Aydan İKİNCİOĞULLARI**

**ANKARA  
2016**

## ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü' ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY) Tanısıyla Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda İmmün Yapılanmanın Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Hatice Deniz Güloğlu

## KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Hatice Deniz Güloğlu tarafından hazırlanan

“Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY) Tanısıyla Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda İmmün Yapılanmanın Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması

Aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Jüri Başkanı

İmza

Üye

İmza

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. K. Zafer KARAER

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Primer İmmün Yetmezlikler	3
1.1.1.1. Kombine İmmün Yetmezlikler ve Ağır Kombine İmmün Yetmezlik	5
1.1.1.1.1. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Epidemiyoloji	7
1.1.1.1.2. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Patogenez	7
1.1.1.1.3. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Genetik ve İmmünfenotipik Sınıflandırma	7
1.1.1.1.4. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Yenidoğan Taraması	8
1.1.1.1.5. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Tanı ve Laboratuvar Bulguları	8
1.1.1.1.6. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Tedavi	10
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>14</b>
2.1. Çalışma Grubu Hastalarının Seçimi	14
2.2. Laboratuvar İncelemeleri	15
2.3. Yöntem	15
2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası İmmün Yapılanma (İmmün Rekonstitüsyon)	16
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	17
<b>3. BULGULAR</b>	<b>18</b>
3.1. Çalışma Grubunun İmmün Fenotipik Dağılımları	18
3.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri	18
3.3. Çalışma Grubunun Verici Özellikleri	19
3.4. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Verici Tipine Göre Laboratuvar Özellikleri	20
3.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Verici Tipine Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grup Düzeyleri	22
3.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası AKİY Fenotipine Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grup Düzeyleri	30
3.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Sağ kalım Oranları	40
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>5. SONUÇ</b>	<b>49</b>

<b>ÖZET</b>	<b>51</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>
<b>EKLER</b>	<b>58</b>
EK 1. HASTA TAKİP FORMU	58
EK 2. PERİFERİK KAN LENFOSİT ALT GRUPLARI İNCELEMESİ	
SONUÇLARI:	59
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>60</b>



## ÖNSÖZ

AKİY, erken başlayan ağır enfeksiyonlar, T ve B hücre gelişimi ve fonksiyonlarında ileri derecede bozukluk ile karakterize, farklı genetik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen, hem hücresel hem de hümoral immüneyi etkileyen en ağır primer immün yetmezlik hastalığıdır. T hücre veya T ve B hücre eksikliğiyle giden, bazen de doğal öldürücü hücre (NK) eksikliğinin de eşlik ettiği AKİY, bir “*pediatrik acil*” hastalıktır. AKİY’ de erken tanı ve allojeneik HKHN yaşam kurtarıcıdır. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı Pediatrik Kök Hücre Nakli Ünitesi’ nde Ekim 1997 – Ekim 2013 yılları arasında AKİY tanısıyla allojeneik HKHN yapıldıktan sonra immün yapılanma sağlanan ve en az 3 yıl süreyle izlenen hastaların, demografik ve laboratuvar özellikleri ile HKHN sonrası immün yapılanmaları retrospektif ve longitudinal olarak incelendi. HKHN sonrası kademeli olarak yeniden yapılanan immün sistem, verici tipi ve AKİY fenotipi yönünden detaylı olarak değerlendirildi.

Yalnızca Yüksek Lisans eğitimim süresince değil, çalışma hayatım boyunca, sevgi, hoşgörü, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen, her anlamda çok şey öğrendiğim, tecrübeleri, değerli fikirleri ve yapıcı eleştirileriyle yalnızca bilimsel değil kişisel gelişimimde de bana her zaman katkıda bulunan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. K. Aydan İkincioğulları ve Sayın Prof. Dr. E. Figen Doğu’ya, dünya görüşü, yaşam felsefesi ve engin mütevazılığını örnek almaya çalıştığım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Emel Babacan’a, birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum hekim arkadaşlarım Doç. Dr. Caner AYTEKİN, Doç. Dr. Funda ÇİPE, Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Doç. Dr. Şükrü N. Güler, Uzm. Dr. Günseli Bozdoğan, Prof. Dr. Alişan Yıldırım, Uzm. Dr. Z. Şule Haskoğlu, Uzm. Dr. Sevgi Bal, Uzm. Dr. A. Zülfikar Akelma’ya, çalışma ortamını paylaştığım, dostluk, sıcaklık, içtenlik, destek ve samimiyetlerini daima hissettiğim arkadaşlarım Laborant Meltem Arıkan ve Biyolog Senem Koçak’a, beni biyolog olmaya teşvik eden, emeklerini asla ödeyemeyeceğim babama, artık aramızda olmasa da varlığını hep hissettiğim, hissedeceğim anneme, her güzel ve kötü zamanımda yanımda olan, güzel sesiyle beni dinlendiren sevgili eşim Erdal Bayrakoğlu na çok teşekkür ederim.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	Adenozin Deaminaz
<b>AKİY</b>	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
<b>BCG</b>	Bacille Calmette-Guerin
<b>CD</b>	Clusters of Differentiation
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>WSID</b>	Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu
<b>HKHN</b>	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>Ig A</b>	İmmünglobulin A
<b>Ig G</b>	İmmünglobulin G
<b>Ig M</b>	İmmünglobulin M
<b>IL2RG</b>	İnterleukin 2 Reseptör Geni
<b>IUIS</b>	The International Union of Immunological Societies
<b>IVIG</b>	İntravenöz İmmünglobulin
<b>KİY</b>	Kombine İmmün Yetmezlik
<b>NK</b>	Naturel Killer (Doğal Öldürücü Hücreler)
<b>PEG-ADA</b>	Polietilen Glikol ile bağlanmış ADA
<b>PHA</b>	Fitohemaglutinin
<b>PİY</b>	Primer İmmün Yetmezlik
<b>RAG</b>	Recombinase Activated Gene
<b>TLS</b>	Total Lenfosit Sayısı
<b>TREC</b>	T cell Receptor Excision Circle
<b>γ</b>	Gama

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Şekil 1.1.</b> AKİY’de hastalığın doğal seyrinin şematik gösterimi	6
<b>Şekil 1.2.</b> AKİY’de HKHN sonrası T hücre kinetiği	12
<b>Şekil 3.1.</b> Verici tipine göre CD3+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde (ortalama) değişimi	23
<b>Şekil 3.2.</b> Verici tipine göre CD4+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde (ortalama) değişimi	24
<b>Şekil 3.3.</b> Verici tipine göre CD4+45RO+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	25
<b>Şekil 3.4.</b> Verici tipine göre CD4+45RA+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	26
<b>Şekil 3.5.</b> Verici tipine göre CD8+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	27
<b>Şekil 3.6.</b> Verici tipine göre CD16+56+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	28
<b>Şekil 3.7.</b> Verici tipine göre CD19+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	29
<b>Şekil 3.8.</b> HKHN yapılan hastalarda mitojen (PHA) ile T lenfosit aktivasyon yanıtının nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	30
<b>Şekil 3.9.</b> AKİY fenotipine göre CD3+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	32
<b>Şekil 3.10.</b> AKİY fenotipine göre CD4+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	33
<b>Şekil 3.11.</b> AKİY fenotipine göre CD4+45RO+ hücre sayısının nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	34
<b>Şekil 3.12.</b> AKİY fenotipine göre CD4+45RA+ hücre sayısının nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	35
<b>Şekil 3.13.</b> AKİY fenotipine göre CD8+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	36
<b>Şekil 3.14.</b> AKİY fenotipine göre CD16+56+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	37
<b>Şekil 3.15.</b> AKİY fenotipine göre CD19+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	38
<b>Şekil 3.16.</b> Verici tipine göre T-B- fenotipe sahip hastalarda CD19+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi	39
<b>Şekil 3.17.</b> Verici tipine göre nakil sonrası serum IgA düzeyleri	40

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
<b>Çizelge 3.1.</b> HKHN yapılan hastaların AKİY tipi	18
<b>Çizelge 3.2.</b> AKİY hastalarının demografik özellikleri	19
<b>Çizelge 3.3.</b> AKİY hastalarının verici özellikleri (yakınlık derecesi)	19
<b>Çizelge 3.4.</b> AKİY hastalarında HKHN'nin verici tipine göre laboratuvar özellikleri	21
<b>Çizelge 3.5.</b> Verici tipine göre periferik kan lenfosit alt grup oranlarının HKHN sonrası yüzde değişimi (n=28) (TU: Tam Uygun, YU: Yarı Uygun)	22
<b>Çizelge 3.6.</b> AKİY fenotipine göre periferik kan lenfosit alt grup oranlarının HKHN sonrası yüzde değişimi (n=28)	31
<b>Çizelge 3.7.</b> AKİY hastalarının fenotipe göre sağ kalım oranları	41

# 1. GİRİŞ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin değişik komponentlerinin gelişim ve/veya fonksiyonlarında bozukluklarla ortaya çıkan, klinik, immünolojik ve genetik açıdan çeşitlilik gösteren bir grup hastalıktır. Hastalığa yönelik artan farkındalık düzeyi ile her yıl saptanan yeni gen defektleri ve mutasyonlar sayesinde PİY repertuarı büyümekte ve bilinenin aksine, *nadir* değil *yaygın* olduklarına dair veriler artmaktadır. Günümüzde tanımlanmış 300'den fazla hastalığa, her yıl yaklaşık 10 yeni gen defekti eklenmektedir. Selektif IgA eksikliği dışında PİY görülme sıklığı, her canlı doğumda 1/10.000 olarak bildirilmektedir. Ancak PİY'lerin insidansı, fenotipik ve genetik özellikleri toplumlara göre değişmektedir. Batılı ülkelerde X'e bağlı resesif geçişli PİY'ler yaygın olmasına karşın, akraba evliliklerinin yoğun olduğu toplumlarda ve ülkemizde otozomal resesif geçişli formlar sık görülmektedir (Notarangelo, 2010; Sanal ve Tazcan, 2011). Bunlar arasında ağır kombine yetmezlik (AKİY) özel bir yere sahiptir. Görülme sıklığı batılı ülkelerde 1/100 000 iken ülkemizde 1/10 000 canlı doğum olduğu bildirilmiştir (Yorulmaz ve ark., 2008).

PİY'lerin klinik anlamda en ağır prognoza sahip grubunu oluşturan AKİY, T, B ve bazen de NK hücre gelişim ve/veya fonksiyonunda rol oynayan genlerdeki kalıtsal hataların yol açtığı, immün sistemde ciddi fonksiyon bozukluğu yaratan heterojen bir grup hastalıktır. AKİY'ler hatalı gene bağlı olarak farklı immünofenotipler gösterirler. Genetik hata bazen sadece T hücre gelişimini bozarken bazen de hem T, hem B ve hatta NK hücre gelişimi bozukluğu da yaratır. Bazı AKİY türlerindeki moleküler eksiklik, sadece T hücrelerin fonksiyonunu etkiler. Ancak B hücreler, antikör üretebilmek için T hücrelerden gelen sinyallere ihtiyaç duyduklarından, ciddi T hücre disfonksiyonu, etkin hümmoral immünite oluşumunu da engeller. AKİY'ler; T hücre, B hücre ve NK hücre sayısına göre T-B+NK+, T-B+NK-, T-B-NK+ ve T-B-NK- olarak sınıflandırılır (Buckley, 2004).

AKİY, genellikle erken başlangıçlıdır ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlar, kronik ishal, direngen oral monilyazis ve büyüme-gelişme geriliği ile seyredir. AKİY hastalarında hem hücrel hem de humoral immünitede bozukluk olduğu için hastalarda belirgin olarak enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Sıklıkla viral, bakteriyel ve fırsatçı mikroorganizmalarla ağır enfeksiyonlar görülür.

Erken dönemde tanımlandığında tedavi şansının yüksek olması ve tedavi edilmediği takdirde fatal seyri nedeniyle AKİY, günümüzde pediatrik acil durumlar içinde değerlendirilmesi gereken bir hastalık grubudur (Rosen, 1997; Buckley ve ark., 1997). Bu hastalıkta allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tek küratif tedavidir. Yaşamlarının erken dönemlerinde HKHN yapılmayan hastalar, erken çocukluk döneminde ağır seyirli enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler (Rosen, 1997). Tedavinin başarısı, viral enfeksiyonlar, solunum problemleri ve organ hasarı gelişmeden hastaya tanı konması ve enfeksiyonsuz dönemde yapılacak HKHN ile doğrudan ilişkilidir. Bunun yanı sıra, T-B+ fenotipi gösteren AKİY'lerde nakil başarı şansı T-B- fenotip gösteren AKİY'lere kıyasla daha yüksektir (Worth ve ark., 2013; Gennery ve ark., 2010). Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kök hücre ve umbilikal kord kanı kullanılabilir. Nakil sonrası sağ kalım için verici ile hastanın HLA (Human Leukocyte Antigens-İnsan Lökosit Antijenleri) uyumu önemlidir. 2000-2009 arasında HKHN yapılmış 240 AKİY hastasının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, 5 yıllık sağ kalım %74'tür (Pai ve ark., 2014). Aynı çalışmada, HLA uygun kardeşten HKHN yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %97 olarak belirtilmiştir. Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID) aracılığı ile yayınlanmış olan, 1968-2005 yılları arasında HKHN yapılan PİY hastalarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, AKİY grubunda 5 yıllık sağ kalım, HLA uygun (HLA-identik) kardeşten yapılan nakillerde %90 ve yarı uygun (Haplo-identik) akrabadan yapılan nakillerde ise %66 bulunmuştur (Gennery ve ark., 2010).

Nakil sonrası sağ kalım için önemli olan diğer bir unsur, nakil yaşıdır. Hasta yaşının  $\leq 3,5$  ay olduğu nakillerde 5 yıllık sağ kalım %94'tür (Pai ve ark., 2014). Doğumdan sonraki ilk birkaç ay içinde HKHN yapılan AKİY hastalarında sağ kalım,

verici ile HLA uyumu, altta yatan genetik defekt ve hazırlama rejiminden bağımsız olarak %92 bulunmuştur (Brown ve ark., 2011).

Nakil başarısı immün yapılanma ve kimerizm ile değerlendirilir. CD3+ (total T hücreler), CD4+ (yardımcı-helper T hücreler), CD8+ (sitotoksik-supresör T hücreler), CD16+56+ (NK hücreler), CD19+ (B hücreler), CD4+45RA+ (Naive T hücreler), CD4+45RO+ (memory-hafıza T hücreler) düzeyleri yanında T hücrelerin mitojen ve antijenlere aktivasyon ve proliferasyon yanıtı, immunglobulin G, A ve M düzeyleri ve uzun dönemde immunglobulin ihtiyacının sürüp sürmemesi nakil başarısını yansıtması açısından önemlidir (Pai ve ark., 2014).

Bu çalışmanın amacı, AKİY' li hastalarda allojeneik HKHN sonrası immün yapılanmanın, verici tipi ve AKİY fenotipi dikkate alınarak retrospektif ve longitudinal olarak değerlendirilmesidir. Bu amaçla çalışmamızda, 1997-2013 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'nda AKİY tanısı ile allojeneik HKHN yapılan 30 hasta (toplam 46 HKHN) incelenmiştir. Bu hastalardan 2'si HKHN yapıldıktan sonra kaybedilmiş, bu nedenle HKHN sonrası immün yapılanma en az 3 yıl süre ile izlenmiş 28 hastada değerlendirilmiştir. Bu hastalarda akım sitometrisi ile ölçülen periferik kan CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD19+, CD4+45RO+ ve CD4+45RA+ hücre düzeyleri, fitohemaglutinin (PHA) ile T lenfosit aktivasyon yanıtı ve serum immunglobulin A (IgA) düzeyleri, hasta kayıtları üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Primer İmmün Yetmezlikler**

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin değişik komponentlerinin gelişim ve/veya fonksiyonlarında bozukluklarla ortaya çıkan, klinik ve immünolojik açıdan heterojen özellikler gösteren bir grup genetik hastalıktır. Son 15 yılda

moleküler immünoloji alanındaki gelişmelerle PİY'lerin tanısında çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde 300'den fazla tipi tanımlanan PİY'lere, yılda ortalama 10 yeni gen defekti eklenmektedir. Bölgelere göre sıklığı değişmekle birlikte, tüm dünyada en sık görülen PİY, Selektif IgA eksikliği olup görülme sıklığı 1/300-700'dür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise selektif IgA eksikliği prevalansı 1/188 olarak bildirilmiştir (Baştürk ve ark., 2011). Selektif IgA eksikliği dışında PİY görülme sıklığı, her canlı doğumda 1/10.000 olarak bildirilmektedir. Ancak akraba evliliği oranı yüksek olan ve genetik olarak dışarıya kapalı toplumlarda PİY görülme sıklığı artar (Notarangelo, 2010). Ülkemizde PİY insidansı konusunda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle hastalığın insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak akraba evliliği oranı yüksek olduğundan, PİY insidansının belirtilen rakamlardan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Kılıç ve arkadaşlarının, Türkiye'de iki merkezin PİY hasta verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, PİY sıklığı 30,5/100.000 olarak saptanmıştır (Kilic ve ark., 2013). Hacettepe Üniversitesi'nden Sanal ve arkadaşları, 10 yıllık PİY hastalarının (n=1.116), %42'sinin antikör eksiklikleri, %14'ünün T hücre defektleri, %15'inin diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, %10'unun fagositer sistem bozuklukları, %7'sinin otoimmün-immün disregülasyon sendromları, %3'ünün otoinflamatuar sendromlar, %2'sinin kompleman sistem defektleri, %2'sinin doğal immün sistem defektleri, %5'inin sınıflandırılmayan immün yetmezlikler olduğunu bildirmişlerdir (Sanal ve Tezcan, 2011).

PİY'lerin çoğunluğu monogenik kalıtım göstermektedir (Notarangelo, 2010). Aynı genetik bozukluğa sahip hastalarda farklı fenotipik özellikler görülebilirken, farklı genetik bozukluklar benzer fenotipe yol açabilmektedir. Genetik ve epigenetik faktörlerin etkisiyle primer immün yetmezliklerde klinik fenotip değişken olabilir. Bu hastalıkların seyrinde sıklıkla enfeksiyona yatkınlık, otoimmünite, inflamasyon, alerji, lenfoproliferasyon ve malignensi görülmektedir (Parvaneh ve ark., 2013).

PİY'ler genellikle yaşamın ilk yıllarında bulgu verir ve hastalar tekrarlayan enfeksiyon şikayetiyle doktora başvurur. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan çocukların yaklaşık %10'unda immün yetmezlik vardır. Tekrarlayan enfeksiyon

öyküsü dışında fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu tek bir enfeksiyon da PİY'in bulgusu olabilir. PİY'li hastalarda görülen enfeksiyonların türü ve şiddeti, etkilenen immün sistem ögesine göre değişkenlik gösterir (Bonilla ve ark., 2005).

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği'nin (IUIS) 2015 yılında güncellediği sınıflandırmaya göre primer immün yetmezlikler 9 gruba ayrılmakta ve aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (Picard ve ark., 2015):

1. Kombine İmmün Yetmezlikler (KİY)
2. Sendromik özellikleriyle tanımlanan kombine immün yetmezlikler
3. Primer antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon bozuklukları
5. Fagositer sistem bozuklukları
6. Doğal (innate) immün sistem bozuklukları
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Primer immün yetmezlik fenokopyaları

#### **1.1.1.1. Kombine İmmün Yetmezlikler ve Ağır Kombine İmmün Yetmezlik**

Kombine immün yetmezlikler (KİY), T hücre gelişimi ve/veya fonksiyonunda ve antikor yapımında bozukluk ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur (Notarangelo, 2010). Defektif antikor yapımının, B hücre gelişimindeki bozukluklardan ya da yardımcı T hücre aktivitesindeki yetersizlikten kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

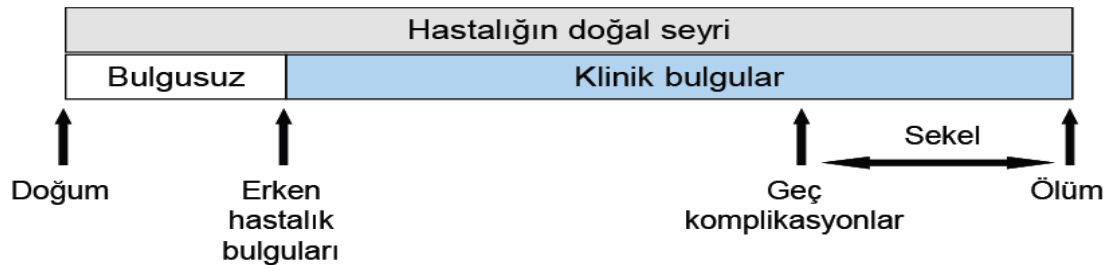
KİY'lerin en ağır formu olan AKİY ise ilk kez 1950'de "*Fatal Konjenital Lenfosit Eksikliği*" adıyla Glanzmann ve Riniker tarafından tanımlanmıştır (Glanzmann ve Riniker, 1950). Bruton'un agammaglobulinemiye tanımlamasından (1952) sonra ise Hitzig ve Willi, 1961 yılında infantlarda, fatal bir konjenital immün yetmezlik bildirmişler ve bu hastalığı, "*Swiss tip agammaglobulinemi*" olarak

adlandırmışlardır. Bu terim yıllarca X'e bağlı geçiş gösteren AKİY yerine kullanılmıştır (Hitzig ve Willi, 1961). 1972'de Giblett ve arkadaşları ADA (Adenozin Deaminaz) Eksikliği ve AKİY birlikteliğini bildirmişlerdir (Giblett ve ark., 1972).

AKİY, erken başlayan ağır enfeksiyonlar, T ve B hücre gelişimi ve fonksiyonlarında ileri derecede bozukluk ile karakterize, farklı genetik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen, hem hücresel hem de hümoral immüneyi etkileyen en ağır primer immün yetmezlik hastalığıdır. Ağır kombine immün yetmezliklerde periferde T hücreleri yoktur, varsa da işlevsizdir. T hücrelerin yokluğu ya da işlevsiz olmasının yanında B hücrelerin de gelişiminde ve fonksiyonunda bozukluklar vardır. Hastalık, X'e bağlı veya otozomal resesif geçiş gösterebilir.

Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, ağızda pamukçuk, ishal, solunum yolu enfeksiyonları, büyüme-gelişme geriliği, ailede immün yetmezlik veya nedeni bilinmeyen bebek ölümleri olması akla AKİY'i getirmelidir.

T hücre veya T ve B hücre eksikliğiyle giden, bazen de NK (Natural killer) hücrelerin eksikliğinin de eşlik ettiği AKİY, bir "*pediatrik acil*" hastalıktır. Doğal seyri 1 yaş civarında ölüm ve prognozu çok ciddi bir hastalık olduğundan bu şekilde tanımlanmaktadır (Roifman ve ark., 2012). AKİY'de erken tanı ve allojenik HKHN yaşam kurtarıcıdır.



Şekil 1.1. AKİY'de hastalığın doğal seyrinin şematik gösterimi (İkinciöğulları A., 22. AİD Kongresi, 2015)

#### **1.1.1.1.1. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Epidemiyoloji**

AKİY prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık 1/50.000-100.000 canlı doğum olduğu belirtilmektedir (Stephan ve ark., 1993; Buckley ve ark., 1997; Notarangelo, 2010; Verbsky ve ark., 2012).

Ocak 2008-Temmuz 2013 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de, T Hücre Reseptör oluşumunu gösteren TREC (T cell Receptor Excision Circle-T hücre reseptör eksizyon halkacıkları) miktarı ile yapılan yenidoğan taramasında AKİY insidansının 58.000 canlı doğumda bir olduğu belirlenmiştir (Kwan ve ark., 2014).

#### **1.1.1.1.2. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Patogenez**

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY), T, B ve bazen de NK hücre gelişim ve/veya fonksiyonunda rol oynayan genlerdeki kalıtsal hataların yol açtığı, immün sistemde ciddi fonksiyon bozukluğu yaratan heterojen bir grup hastalıktır. AKİY'ler hatalı gene bağlı olarak farklı immünfenotipler gösterirler. Genetik hata bazen sadece T hücre gelişimini bozarken bazen de hem T, hem B ve hatta NK hücre gelişimi bozukluğu da yaratır.

#### **1.1.1.1.3. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Genetik ve İmmünfenotipik Sınıflandırma**

AKİY' e neden olan ve çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösteren 16 hatalı gen olduğu bilirse de olgularının yaklaşık %10' unda altta yatan genetik bozukluk

bilinmemektedir. Ancak AKİY oluşumundan sorumlu başlıca 6 mekanizma vardır (Cirillo ve ark., 2015; Rivers ve ark., 2015).

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

#### **1.1.1.1.4. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Yenidoğan Taraması**

Erken tanı ve tedavi, AKİY'in prognozu için çok önemlidir (Myers ve ark., 2002; Lipstein ve ark., 2010). Bu nedenle yeni doğan tarama programı uygulanarak hastalara yenidoğan döneminde tanı konması, AKİY'e bağlı morbidite ve mortaliteyi kuşkusuz azaltacaktır. T lenfopenisi için uygun tarama yöntemi, PCR tekniğine dayanan ve "Guthrie" kartına alınan bir damla topuk kanında, "naive" T hücre belirteci olan TREC miktarını ölçmektir. TREC, V (D)J rekombinasyonu sırasında ayrılan genomik DNA parçacıklarının birleşmesi ile oluşan epizomal DNA parçacıklarıdır (Chan ve Puck, 2005). AKİY'de TREC düzeyi çok düşük saptanır. TREC ölçümü ile AKİY taraması, 2010 da Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal yenidoğan tarama programına girmiştir. Türkiye'de de bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

#### **1.1.1.1.5. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Tanı ve Laboratuvar Bulguları**

AKİY'lere tanısız yaklaşımda hastanın klinik bulguları, kardeş ölüm öyküsü ve ebeveyn akrabalığı en önemli uyarıcı parametrelerdir. Laboratuvar

değerlendirmesine öncelikle tam kan sayımı ile başlanmalıdır. Çarpıcı lenfopeni dikkati çeken ilk bulgudur ve erken tanıyı kolaylaştırır. Total lenfosit sayısı (TLS) 2 yaşın altında  $3.000/\text{mm}^3$ 'ten ve 2 yaşın üstünde  $1.500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise lenfopeni olarak kabul edilmelidir.

Hipogammaglobulinemi sıklıkla görülür. Ancak erken bebeklik döneminde maternal immunglobulin G (IgG) varlığına bağlı olarak bu düşüklük anlaşılabilir. İmmunglobulin M (IgM), immunglobulin A (IgA) ve immunglobulin E (IgE) düzeyleri genellikle çok düşüktür.

Tanısal testler, akım sitometrisi ile periferik kan lenfosit alt gruplarının ölçümü ve invitro T lenfosit fonksiyon testleridir. T, B ve NK hücre sayılarının değerlendirilmesi için akım sitometrisi ile lenfosit alt gruplarının ölçümü yapılır. Akım sitometrik incelemede  $\text{CD}3^+$  T hücre oranının  $<20\%$  veya absolü T hücre sayısının  $<300/\text{mL}$  ve invitro T lenfosit fonksiyonlarının ileri derecede bozuk ( $<10\%$ ) olmasıyla AKİY tanısı konur. Absolü  $\text{CD}19^+$  hücre sayısı  $>400/\text{mL}$  ise B+,  $<50/\text{mL}$  ise B-; absolü NK hücre sayısı  $>100/\text{mL}$  ise NK+,  $<40/\text{mL}$  ise NK- olarak sınıflandırılır (Buckley ve ark., 1997; Pai ve ark., 2014).

Atipik AKİY, klinik olarak AKİY'i akla getiren ancak laboratuvar bulgularında silik lenfopeni, otolog T hücre varlığı ( $300-1500/\mu\text{L}$ ) ve invitro T lenfosit fonksiyonlarının düşük ( $10-50\%$ ) olmasıyla karakterize, T+ AKİY veya "Leaky" AKİY olarak da tanımlanan bir gruptur (Roifman ve ark., 2012).

Sağlıklı yenidoğanlarda  $\text{CD}45\text{RA}^+$  eksprese eden naive T hücrelerin oranı fazlayken, maternal engrafmanı olan AKİY'li hastalarda  $\text{CD}45\text{RO}^+$  eksprese eden hafıza T hücrelerinin oranı daha fazladır. Maternal engrafmandan şüphe edildiğinde lenfositlerin kökeni, kimerizm çalışmaları ile belirlenebilir (Muller ve ark., 2001).

#### **1.1.1.1.6. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Tedavi**

Günümüzde tüm AKİY'li hastalarda tek küratif tedavi seçeneği HKHN dir (Antoine ve ark., 2003; Buckley, 2004; Pai ve ark., 2014). Bu nedenle öncelikle ve ilkin aile içinde verici taraması yapılmalıdır. Bu bebekler hastanede veya enfeksiyon bulaştırma riski olan kişilerden uzak olacak şekilde evde izole edilmelidir. Diğer yandan nakle kadar geçecek süre içinde ivedilikle intravenöz immünglobulin (IVIG) replasman tedavisi başlanmalıdır. Enfeksiyonları önlemek için profilaktik antimikrobiale ajanlar (antibakteriyel, antiviral, antifungal ve anti pneumocystitis) başlanmalıdır. Hastalarda canlı aşı kesinlikle kontrendikedir ve yapılması önlenmelidir.

Hastalara verilen tüm kan ürünlerinin ıñınlanmış ve filtrelenmiş olması gerekmektedir. Erken tanı konan AKİY hastalarında izolasyon, düzenli takip, IVIG replasmanı ve profilaktik antibiyotik kullanımı hastaların çoğunda enfeksiyonu önler, yaşam kalitesini artırır ve kalıcı organ hasarlarını azaltır.

Uygun vericisi bulunamayan ADA eksikliği hastalarına enzim replasman tedavisi (PEG-ADA; Polietilen Glikol ile muamele edilmiş adozin deaminaz) verilebilir (Hershfield, 1995).

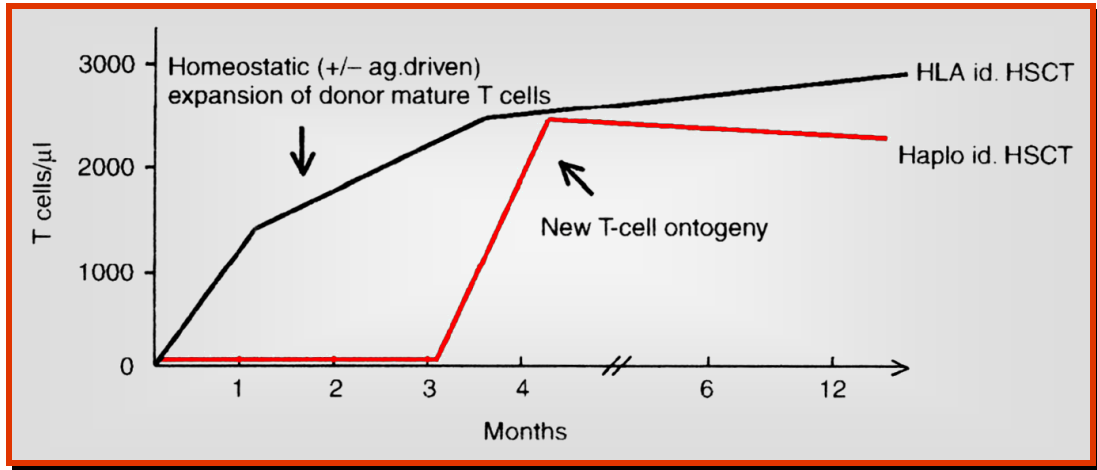
AKİY hastalarına, bazı genetik defektler için gen tedavisi de uygulanmaya başlanmıştır. ADA eksikliği ve IL2RG zincir eksikliği olan hastalara retroviral ve lentiviral vektörler kullanılarak gen transferi tedavisi yapılmış, başarılı sonuçlar alınmıştır (Mukherjee ve Thrasher 2013; Candotti 2014).

#### **1.1.1.2. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve İmmün Sistemin Yeniden Yapılanması (İmmünrekonstitüsyon)**

AKİY'de erken tanı ve allojenik HKHN yaşam kurtarıcıdır. HKHN, vericiden hastaya aktarılan sağlıklı kök hücrelerin, eritrosit, granülosit, monosit-makrofaj,

megakaryosit ve lenfoid hücrelere dönüşebilme yeteneği sayesinde kemik iliğinin yeniden yapılanması ve bunun sonucunda hastalığa ait bulguların ortadan kalkmasını sağlayan bir tedavi şeklidir (Burroughs ve ark., 2010). Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kök hücre veya kord kanı kullanılabilir. HKHN yapılmayan AKİY hastaları genellikle hayatın ilk yılı içinde ağır enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilir. AKİY'li hastaların yenidoğan döneminde tanı alması, herhangi bir enfeksiyon gelişmeden HKHN yapılmasına imkan vermektedir (Buckley, 2004; Verbsky ve ark., 2012; Worth ve ark., 2013). En uygun verici “Human Leukocyte Antigen” uygun (HLA-identik) kardeş veya aile içi vericidir. Ancak çoğu hasta için tam uygun (HLA-identik) verici bulunamaz. Bu hastalara yarı uygun (haplo-identik) veya tam uygun aile dışı vericilerden HKHN yapılır (Fisher ve ark., 1990; Stephan ve ark., 1993; Buckley ve Fisher, 1999a; Buckley ve ark., 1999b). Bu nedenle, tanı konmasının ardından HKHN için uygun verici taramasına ivedilikle başlanması gerekmektedir.

AKİY hastalarına yapılan HKHN ile eksik veya işlevi bozuk hücre serisinin sağlıklı şekilde çoğalabilen, hematopoetik ve immün yeteneği bulunan hücreler ile değiştirilerek immün sistemin yeniden yapılandırılması (immünrekonstitüsyon) amaçlanır. HKHN sonrası doğal ve adaptif immün sistem kademeli olarak tekrar oluşur. Doğal immün sistem genellikle ilk birkaç ay içinde kazanılırken, adaptif immün sistemin yeniden oluşması 1-2 yıl sürer. Absolü CD3+ hücre sayısı  $>1000$  hücre/mm<sup>3</sup>, absolü CD4+ hücre sayısı  $>500$  /mm<sup>3</sup>, absolü CD19+ sayısı  $>400$  /mm<sup>3</sup> ve PHA ile lenfosit aktivasyon yanıtı, normal değer alt sınırının %30'undan yüksekse T hücre yapılanmasının (rekonstitüsyonun) gerçekleştiği varsayılır. B hücre rekonstitüsyonu ise IgA düzeyinin normal olması ve IVIG replasman tedavisinin kesilebilmesiyle değerlendirilir (Pai ve ark., 2014). HKHN sonrası T hücre kinetiği Şekil 1.2'de gösterilmiştir (Fisher ve ark., 2005).



Şekil 1.2. AKİY’de HKHN sonrası T hücre kinetiği (Fisher ve ark., 2005)

AKİY’li hastalarda HKHN başarısı; verici ile olan HLA uyumu, nakil yaşı ve hastanın enfeksiyon geçmişi ile ilişkilidir (Pai ve ark., 2014; Buckley ve ark., 1999b). Pai ve arkadaşlarının 2000-2009 yılları arasında HKHN yapılmış 240 AKİY hastasını değerlendirdiği çalışmada, HLA uygun kardeşten HKHN yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %97 bulunmuştur (Pai ve ark., 2014). HLA uygun akraba vericisi olmayan AKİY hastalarında, HLA uygun akraba dışı vericiden yapılan HKHN’de sağ kalım oranı, engraftman ve immünrekonstitüsyonun, HLA mismatched akraba vericiden yapılan HKHN’den daha iyi olduğu görülmüştür (Grunebaum ve ark., 2006). Bir çalışmada yenidoğan döneminde (Myers ve ark., 2002), başka çalışmalarda da doğumdan sonraki ilk 3,5 ayda HKHN yapılan AKİY hastalarında sağ kalımın belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (Pai ve ark., 2014; Railey ve ark., 2009). Enfeksiyon öyküsü olmayan, nakil yaşı > 3,5 ay olan hastalarla, nakil yaşı < 3,5 ay olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarının benzer olduğu görülmüştür (Pai ve ark., 2014). Bu nedenle AKİY hastalarında sağ kalım oranını artırmak için; erken tanı konması, tanıyı takiben aile içi uygun verici, aile içi uygun verici bulunamadığı durumlarda ise akraba dışı verici taramasının başlatılması, hastalara erken dönemde ve enfeksiyon geçirmeden HKHN yapılması son derece önemlidir.

AKİY hastalarında, vericinin hücrelerine karşı direnç gösterecek sağlıklı bir immün sistem olmadığından nakilden önce hastaya hazırlama rejimi verilmesi şart

değildir (Honig ve ark., 2011). Ancak B- AKİY hastalarında kemik iliği, B hücre öncülleri ile dolu olduğundan, bu hastalarda hazırlama rejimi verilmeden hücre engrafmanının gerçekleşmesi zordur (Bertrand ve ark., 1999). Hazırlama rejimi verilen B- AKİY hastalarında T hücre engrafmanı ve sağ kalım oranı artarken, hazırlama rejimi verilen B+ AKİY hastalarında bu oran değişmemektedir (Bertrand ve ark., 1999; Antoine ve ark., 2003). Hazırlama rejimi alan AKİY hastalarında, B hücre rekonstitüsyonunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (Pai ve ark., 2014; Scarselli ve ark., 2015). Ancak hazırlama rejimi olarak verilen myeloablatif ilaçların kendileri de hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Non-myeloablatif hazırlama rejimleriyle de engrafmanın ve immün rekonstitüsyonun gerçekleştiği gösterilmiştir (Amrolia ve ark., 2000; Veys, 2010). Bir çalışmada non-myeloablatif hazırlama rejimi alan AKİY hastalarında nakil sonrası 4 yıllık sağ kalım oranı %94 iken myeloablatif hazırlama rejimi alanlarda bu oranın %53 olduğu görülmüştür (Rao ve ark., 2005).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Grubu Hastalarının Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda AKİY tanısı alan Pediatrik Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde Ekim 1997 - Ekim 2013 yılları arasında allojeneik HKHN yapılan 13 kız, 17 erkek toplam 30 hasta (toplam 46 HKHN) çalışmaya alındı. Hastaların median tanı yaşı ve median nakil yaşının sırasıyla 3,5 ay ve 5 ay olduğu görüldü. 15'i tam uygun, 15'i yarı uygun vericiden nakil yapılan 30 hastanın 13'ünde fenotip T-B-, 17'sinde T-B+ idi. Bu hastaların 2'si HKHN yapıldıktan sonra kaybedildiğinden HKHN sonrası immün yapılanma en az 3 yıl süre ile izlenmiş 28 hastada değerlendirildi. İlk HKHN'de immün yapılanma sağlanamayan hastalarda birden fazla sayıda nakil yapıldığından toplam 46 HKHN incelendi (6 hastaya 2; 2 hastaya 3; 2 hastaya 4 kez).

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hastaların dosyalarından ve Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Klinik-Servis Test Laboratuvarı'nda arşivlenen kayıtlarından, doğum tarihleri, AKİY fenotipi, nakil yaşı, verilen kök hücre kaynağı, alıcı-verici arasındaki HLA doku uyumu, hazırlama rejimi verilip verilmediği, akım sitometrisi ile ölçülen periferik kan CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD19+, CD4+45RO+, CD4+45RA+ hücre düzeyleri, PHA ile lenfosit aktivasyon yanıtları ve serum IgA düzeylerine dair bilgileri içeren bir takip formu hazırlandı. Elde edilen verilerle hastaların nakil sonrası 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24 ve 36. aylardaki immün yapılanmaları retrospektif ve longitudinal olarak değerlendirildi.

## 2.2. Laboratuvar İncelemeleri

Nakil öncesindeki, sürecindeki ve sonrasındaki tüm rutin tetkikler (tam kan sayımı, serum IgA düzeyleri) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda; periferik kan lenfosit alt grup ölçümleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Klinik-Servis Test Laboratuvarı'nda yapılmıştı.

## 2.3. Yöntem

1997-2013 yılları arasında hastaların periferik kan lenfosit alt grupları “flow sitometrik yöntem” kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için EDTA içeren tüplere 2-3 cc venöz kan örneği alındı. 12x75 mm polisteren tüplere alınan 50 µL kan örneği üzerine CD3, CD16+56, CD4, CD8, CD19, CD45RA, CD45RO işaretli monoklonal antikorlar eklendi (BeckmanCoulter, Marsille, France). Örnekler oda ısısı ve karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakılarak lenfositlerde yüzey boyaması yapıldı. İnkübasyonun ardından örnekler tam kan lizis yöntemi ile eritrosit uzaklaştırma işlemi uygulandı. Süspansiyon haline getirilen örnekler akım sitometri cihazında analiz edildi SS/FS ve CD45/SS detektörlerinin kullanımı ile hücreler büyüklük, granül içerikleri ve CD45 pozitifliğine göre, diğer periferik kan hücrelerinden yerleşim yerleri esas alınarak ayrıldı. Bu kapı içindeki lenfosit popülasyonunda CD3+, CD16+56, CD4, CD8, CD19, CD4+45RO ve CD4+CD45RA hücre düzeyleri ölçüldü (NAVIOS, BeckmanCoulter, USA, Soft Ware Kaluza 1,3). Periferik kan lenfosit alt gruplarının yaşa göre normal değerleri için İkinciogulları ve arkadaşlarının (İkinciogullari ve ark., 2004) çalışması temel alındı.

Mitojen (PHA) ile T lenfosit aktivasyon yanıtı da “flow sitometrik yöntem” kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için hastadan heparin içeren tüplere 5 cc venöz kan örneği alındı. “Ficoll density gradient” yöntemi kullanılarak mononükleer hücre ayrımı sağlandı. Hücreler PHA [Phytohemaglutinin (Lectin from

Phaseolus vulgaris-PHA-P, 5 mg, Sigma, Cat. No. L1668-5 mg] ile kültür edilerek 37 °C, %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatörde 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından 12x75 mm polisteren tüplere alınan 100 µL aktive mononükleer hücre örneği üzerine CD3, CD25, CD4, CD69 işaretli monoklonal antikorlar eklendi (BeckmanCoulter, Marsille, France). Örnekler oda ısısı ve karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakılarak aktive hücrelerde yüzey boyaması yapıldı. PBS Buffer (BeckmanCoulter, USA, Cat. No. 6603369) ile süspansiyon haline getirilen örnekler akım sitometri cihazında analiz edildi SS/FS detektörlerinin kullanımı ile lenfoblastlar büyüklük ve granül içeriklerine göre yerleşim yerleri esas alınarak ayrıldı. Bu kapı içindeki aktive hücre populasyonunda CD3+25+, CD4+25+, CD3+69+, CD4+69+ aktive T hücre düzeyleri ölçüldü (NAVIOS, BeckmanCoulter, USA, Soft Ware Kaluza 1,3).

Serum immunglobulin düzeyleri nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

#### **2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası İmmün Yapılanma (İmmün Rekonstitüsyon)**

Allojeneik hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) yapılan hastalarda immün yapılanma, AKIY fenotipi (T-B-/T-B+), nakil yaşı, verilen kök hücre kaynağı, alıcı-verici arasındaki HLA doku uyumu (tam uygun/yarı uygun), nakil öncesi verilen hazırlama rejimi ile nakil sonrası 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24 ve 36. aylardaki CD3+ (total T hücreler), CD4+ (yardımcı-helper T hücre), CD8+ (sitotoksik-supresör T hücre), CD16+56+ (NK hücre), CD19+ (B hücre), CD4+45RA+ (Naive T hücre), CD4+45RO+ (memory-hafıza T hücre) düzeyleri yanında T hücrelerin PHA ile aktivasyon yanıtı ve immunglobulin A düzeyleri incelenerek değerlendirildi. İncelemelerde, yukarıda sözü edilen zaman dilimlerinde periferik kan lenfosit alt grup ölçümleri ile eş zamanlı tam kan sayımı ve total lenfosit sayısı (TLS) değerlerine ulaşamadığından hücre düzeyleri absolü rakam olarak değil yüzde (%) değer olarak incelendi. Nakil yapılan hastalarda CD3+ hücre oranının  $\geq 50$ , CD4+ hücre oranının  $\geq 25$ , PHA ile T lenfosit aktivasyon yanıtının normal değer alt

sınırının %30'undan yüksek olmasıyla T hücrelerde;  $\geq$  CD19+ hücre oranının  $\geq$  10 olması ve serum IgA düzeyinin yaş normalleri aralığına yükselmesiyle ve IVIG replasman tedavisinin kesilmesiyle de B hücrelerde immün yapılanmanın gerçekleştiği varsayıldı.

## 2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı'ndan destek alınarak yapılan istatistiklerde SPSS programı 11,5 versiyon kullanıldı (IBM SPSS Statistics for Windows, Ver 11,5, Armonk, NY; IBM Group). Sürekli değişkenlerin grup faktörü ve diğer kategorik değişkenler açısından kıyaslanmasında bağımsız gruplarda Te testi ve/veya Mann Whitney U testi, nominal değişkenlerin kategorileri arasındaki dağılımların araştırılmasında Fisher'in Kesin testi ve/veya Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında zamana bağlı değişimin değerlendirilmesi amacıyla tekrarlanan ölçümlü ANOVA modeli kullanılarak gruplar arasındaki fark, zamana bağlı değişim ve grup-zaman etkileşimi test edildi. Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-max) kullanılarak gösterildi. Ayrıca grupların zamana bağlı değişimlerini gösteren grafiklerle anlatım detaylandırıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Çalışma Grubunun İmmün Fenotipik Dağılımları

AKİY’li hastalar immün fenotipik özelliklerine göre sınıflandırıldığında; 11’inin (%36,7) T-B-NK+; 12’sinin (%40,0) T-B+NK+; 5’inin (%16,7) T-B+NK-; 2’sinin (%6,6) ise T-B-NK- ADA eksikliği olduğu görüldü (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. HKHN yapılan hastaların AKİY tipi

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (n=30)	n (%)
<b>AKİY</b>	<b>30 (100)</b>
T-B-NK+	11 (36,7)
T-B+NK+	12 (40,0)
T-B+NK-	5 (16,7)
T-B-NK- (ADA eksikliği)	2 (6,6)

#### 3.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri

30 hastanın 13’ ü (%43,3) kız, 17’ si (%56,7) erkekti. Hastalarda median tanı yaşı 3,5 ay olup yaş aralıkları 1 ay ile 9 ay arasında; median HKHN yaşı ise 5 ay olup yaş aralıkları 1 ay ile 12 ay arasında değişmekteydi (Çizelge 3.2).

24 hastanın (%80) ≤6 aylıkken, 6 hastanın (%40) >6 aylıkken tanı aldığı; 21 hastaya (%70) ≤6 aylıkken, 9 hastaya (%30) >6 aylıkken HKHN yapıldığı görüldü.

**Çizelge 3.2.** AKİY hastalarının demografik özellikleri

		AKİY (n=30)
<b>Tanı yaşı, (ay)</b>		
Median		3,5
Min-max		1 ay-9 ay
<b>Nakil yaşı (ay)</b>		
Median		5
Min-max		1 ay-12 ay
<b>Cinsiyet [n (%)]</b>		
Kız		13 (43,3)
Erkek		17 (56,7)

### 3.3. Çalışma Grubunun Verici Özellikleri

Hastaların 9'una (%30) tam uygun kardeşten, 6'sına (%20) kardeş dışı tam uygun aile içi vericiden (3'üne anne, 1'ine baba, 1'ine teyze, 1'ine babaanneden) olmak üzere toplam 15'ine (%50) HLA doku grubu tam uygun vericiden; 15'ine (%50) yarı uygun (haploidentik) aile içi vericiden HKHN yapılmıştı. 15 yarı uygun naklin 11'inde (36,7) verici anne, 4'ünde (%13,3) babaydı (Çizelge 3.3).

**Çizelge 3.3.** AKİY hastalarının verici özellikleri (yakınlık derecesi)

		AKİY (n=30) (%)
<b>Verici (Donör) [n (%)]</b>		
Tam uygun (identik)		15 (50)
Tam uygun kardeş		9 (30)
Tam uygun aile içi birey		6 (20)
Anne		3
Baba		1
Diğer (teyze, babaanne)		2
Yarı uygun aile içi birey (haploidentik)		15 (50)
Anne		11 (36,6)
Baba		4 (13,3)
<b>Toplam</b>		30 (100)

### 3.4. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Verici Tipine Göre Laboratuvar Özellikleri

Tanı sırasında 30 hastanın 29'unda (%96.7) total lenfosit sayısının düşük ( $3000/\text{mm}^3$  ten düşük), 1'inde (%3,3) sınırdan-normal ( $3000/\text{mm}^3$ ) olduğu görüldü. Total lenfosit sayısı normal olan hastada AKİY fenotipi T-B+NK+ idi.

AKİY tanılı hastaların 15'ine (%50) tam uygun vericiden, 15'ine (%50) yarı uygun vericiden HKHN yapılmıştı. Yarı uygun vericiden nakil yapılan hastalarda kök hücre kaynağı periferik kan iken tam uygun vericiden nakil yapılan hastaların 14'ünde (%93,3) kemik iliği, 1'inde (%6,7) ise periferik kandı. T-B-NK+ 11 hastanın 6'sına (%54,5) tam uygun, 5'ine (%45,5) yarı uygun; T-B+NK+ 12 hastanın 6'sına (%50) tam uygun, 6'sına (%50) yarı uygun; T-B+NK- 5 hastanın 2'sine (%40) tam uygun, 3'üne (%60) yarı uygun; T-B-NK- ADA eksikliği olan 2 hastanın 1'ine (%50) tam uygun, 1'ine (%50) yarı uygun vericiden HKHN yapılmıştı. Bu hastaların 20'sine (%66,7) sadece bir HKHN (11 tam uygun, 9 yarı uygun) yapılırken 10'una (%33,3) birden fazla HKHN yapılmıştı. Birden fazla HKHN yapılan hastaların 6'sı (%60) tam uygun, 4'ü (%40) yarı uygun HKHN idi. Altı hastaya iki, iki hastaya üç, iki hastaya dört kez HKHN yapılmıştı. Tam uygun nakil yapılan hastaların da yarı uygun nakil yapılan hastaların da median HKHN yaşı 4.5 ay idi. Nakil öncesi hazırlama rejimi, yarı uygun hastaların yalnızca 8'ine (%53,3) verilmişti. Hazırlama rejimi verilmeden nakil uygulanan 22 hastanın 15'i (%68,2) tam uygun, 7'si (%31,8) yarı uygundu. Hazırlama rejimi verilen 8 yarı uygun naklin 5 i (%62,5) T-B-, 3 ü (37,5) T-B+; hazırlama rejimi verilmeden yapılan 15 tam uygun naklin 7 si (%46,7) T-B-, 8'i (%53,3) T-B+; 7 yarı uygun naklin 1'i (%14,3) T-B-, 6'sı T-B+ (%85,7) fenotipe sahipti.

İzlem sürecinde iki hastadan, T-B-NK- ADA eksikliği fenotipine sahip hasta nakil sonrası erken dönemde sepsis nedeniyle kaybedilirken, T-B-NK+ fenotipe sahip hasta nakilden uzun bir süre sonra kaybedildi. Her ikisinde de nakil tipinin yarı uygun (verici baba) olup kök hücre kaynağının periferik kan olduğu görüldü (Çizelge 3.4).

**Çizelge 3.4.** AKİY hastalarında HKHN'nin verici tipine göre laboratuvar özellikleri

	<b>n (%)</b>	<b>Tam uygun (n=15)</b>	<b>Yarı uygun (n=15)</b>
<b>AKİY</b>	<b>30 (100)</b>		
T-B-NK+	11 (36.7)	6	5
T-B+NK+	12 (40)	6	6
T-B+NK-	5 (16.7)	2	3
T-B-NK- (ADA Eksikliği)	2 (6.6)	1	1
T-B-	13 (43,3)	7	6
T-B+	17 (56,7)	8	9
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	13 (43.3)	6	7
Erkek	17 (56.7)	9	8
<b>Tanı yaşı (ay)</b>			
Median		4	3
Min-Max		1 - 9	1 - 7
<b>HKHN yaşı (ay)</b>			
Median		4,5	4,5
Min-Max		1 - 11	1 - 8
<b>HKHN sayısı</b>			
1x	20 (66.6)	11	9
2x	6 (20)	3	3
3x	2 (6.7)	1	1
4x	2 (6.7)	2	-
<b>Kök hücre kaynağı</b>			
Kemik iliği	14 (46.7)	14	-
Periferik kan	16 (53.3)	1	15
<b>Hazırlama rejimi</b>			
Verilen	8 (26.7)	-	8
Verilmeyen	22 (73.3)	15	7
<b>Son durum</b>			
Yaşayan	28 (93.3)	15	13
Kaybedilen	2 (6.7)	-	2

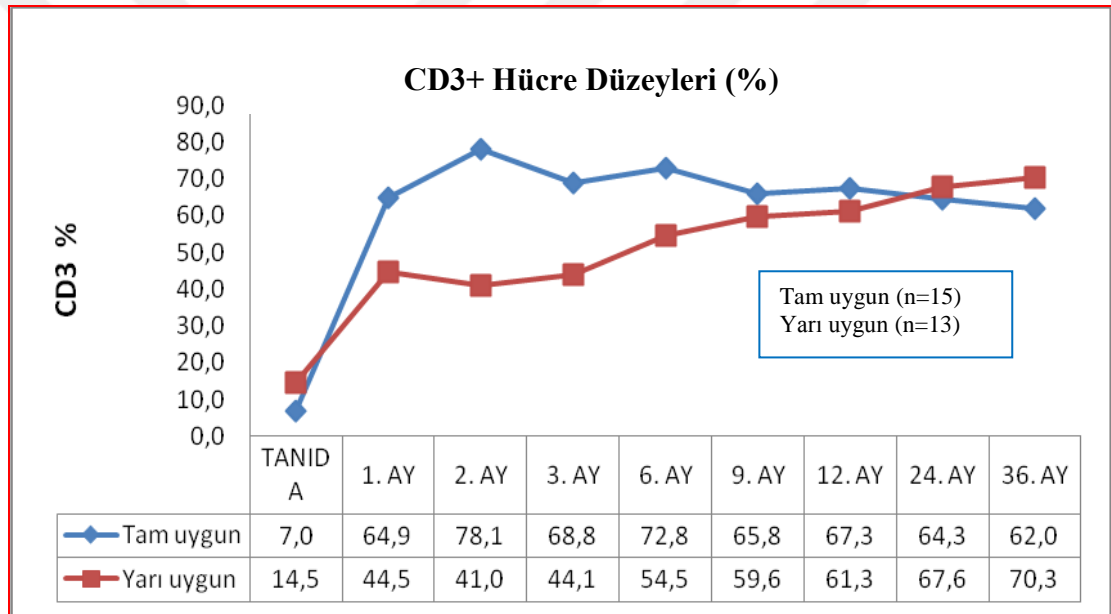
### 3.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Verici Tipine Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grup Düzeyleri

AKİY tanısıyla allojeneik HKHN yapılan 28 hastada immün yapılanma verici tipi dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin sonuçları toplu olarak çizelge 3.5’de sunulmuş, grafik çizimleriyle detaylandırılmıştır.

**Çizelge 3.5.** Verici tipine göre periferik kan lenfosit alt grup oranlarının HKHN sonrası yüzde değişimi (n=28) (TU: Tam Uygun, YU: Yarı Uygun)

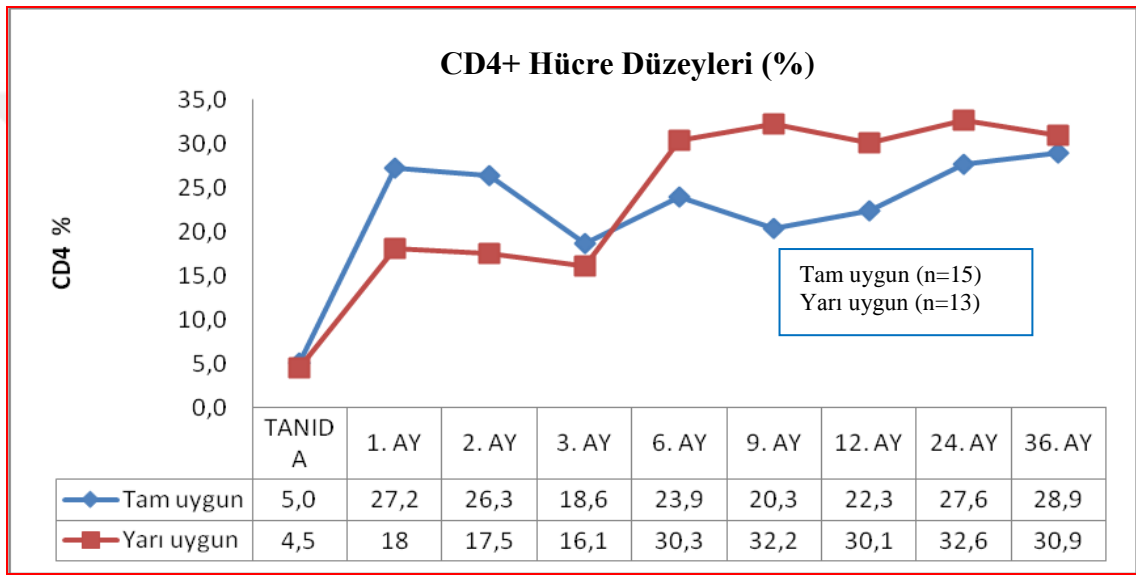
	CD3+		CD4+		CD4+45RO+		CD454+45RA+		CD8+		CD16+56+		CD19+	
	TU	YU	TU	YU	TU	YU	TU	YU	TU	YU	TU	YU	TU	YU
<b>TANIDA</b>														
<b>ORTALAMA</b>	7,0	14,5	5,0	4,5	17,3	11,0	7,8	1,7	1,7	11,1	43,6	41,3	29,7	33,3
<b>SD</b>	9,2	19,2	7,0	10,2	8,1	12,2	22,0	2,3	3,5	17,6	35,1	34,4	34,4	38,1
<b>Min-Max</b>	0-30	0-57	0-20	0-40	3-34	9-47	0-84	0-10	0-14	0-55	2-98	0-94	0-95	0-96
<b>+1, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	64,9	44,5	27,2	18,0	23,8	17,1	6,9	1,9	34,8	36,0	15,5	31,2	12,9	18,4
<b>SD</b>	21,7	24,8	17,9	17,4	14,9	16,9	7,9	1,5	20,4	28,4	12,4	28,2	19,4	26,0
<b>Min-Max</b>	16-96	2-89	8-63	1-54	7-61	1-52	1-25	0-5	3-62	0-85	1-46	1-93	0-54	0-81
<b>+2, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	78,1	41,0	26,3	17,5	22,6	17,2	12,1	1,7	47,3	18,8	13,5	30,5	6,4	21,2
<b>SD</b>	11,4	20,6	18,5	13,3	15,6	13,3	12,2	1,6	21,4	20,2	8,7	21,3	9,0	22,3
<b>Min-Max</b>	62-93	12-82	7-58	3-44	6-49	4-47	2-36	0-5	0-78	0-64	2-24	2-59	0-31	1-73
<b>+3, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	68,8	44,1	18,6	16,1	16,2	15,3	5,7	3,5	48,2	22,9	14,1	19,5	16,8	24,2
<b>SD</b>	17,8	19,0	10,1	11,2	10,4	11,0	4,0	3,0	22,1	10,1	10,4	15,3	20,7	18,9
<b>Min-Max</b>	28-89	16-81	7-40	3-45	6-40	3-44	1-15	0-11	13-72	1-59	5-35	3-52	0-61	3-66
<b>+6, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	72,8	54,5	23,9	30,3	16,8	23,1	13,6	10,7	46,0	20,2	13,2	14,8	11,9	26,2
<b>SD</b>	19,0	16,0	14,3	18,1	9,5	20,4	16,1	9,4	22,0	19,2	12,9	13,2	18,6	16,6
<b>Min-Max</b>	29-95	32-86	10-57	11-77	7-37	5-77	3-58	1-30	13-77	1-63	3-51	3-51	0-61	2-52
<b>+9, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	65,8	59,6	20,3	32,2	13,2	18,8	11,8	18,4	46,0	23,0	18,7	17,1	12,8	18,0
<b>SD</b>	19,3	18,7	12,7	15,7	8,1	16,9	17,3	11,6	23,9	17,8	13,9	16,9	14,0	9,8
<b>Min-Max</b>	27-85	29-89	11-50	11-71	5-27	8-73	2-54	1-37	14-75	2-63	6-49	2-66	0-43	0-31
<b>+12, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	67,3	61,3	22,3	30,1	14,3	12,7	13,9	19,3	42,9	26,5	15,9	15,9	12,4	20,2
<b>SD</b>	16,9	16,6	7,3	11,5	6,3	8,1	18,1	11,2	19,3	17,3	10,8	16,5	13,4	12,2
<b>Min-Max</b>	31-94	28-85	11-34	11-50	6-26	2-37	4-71	2-43	13-72	2-55,5	3-43	2-69	0-44	0-43
<b>+24, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	64,3	67,6	27,6	32,6	17,0	14,1	15,3	21,0	33,2	28,4	17,1	14,2	15,7	14,3
<b>SD</b>	13,3	10,7	10,2	9,5	10,1	4,0	15,1	10,2	13,9	11,9	6,8	13,9	12,4	9,5
<b>Min-Max</b>	33-77	40-86	14-48	12-45	1-43	9-22	5-60	4-35	12-55	12-55	6-31	3-48	0-33	1-31
<b>+36, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	62,0	70,3	28,9	30,9	16,3	13,4	17,8	18,3	31,4	34,0	17,3	11,1	17,0	13,6
<b>SD</b>	12,0	11,2	12,2	8,7	5,1	6,0	21,7	9,8	12,8	9,0	8,1	12,2	12,9	8,9
<b>Min-Max</b>	44-78	39-86	16-59	17-44	8-26	3-26	3-75	6-35	17-63	20-49	3-34	1-47	0-37	0-31

Tam uygun vericiden HKHN yapılan grup ile yarı uygun vericiden HKHN yapılan grup **CD3+ hücre düzeyi** bakımından karşılaştırıldığında, tam uygun grupta nakil sonrası birinci ayda; yarı uygun grupta ise ancak altıncı ayda normal düzeyine ulaştığı görüldü. Nakil sonrası birinci (p=0,024), ikinci (p=0,0001), üçüncü (p=0,005) ve altıncı (p=0,014) aylarda iki grup arasında istatistiksel olarak fark vardı (Şekil 3.1). Dokuzuncu aydan itibaren ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Tam uygun grupta nakil sonrası ilk altı ay CD3+ hücre düzeyinin yarı uygun gruba göre daha yüksek olduğu, altıncı aydan sonra ise her iki grupta birbirine yakın ve stabil seyrettiği dikkati çekti.



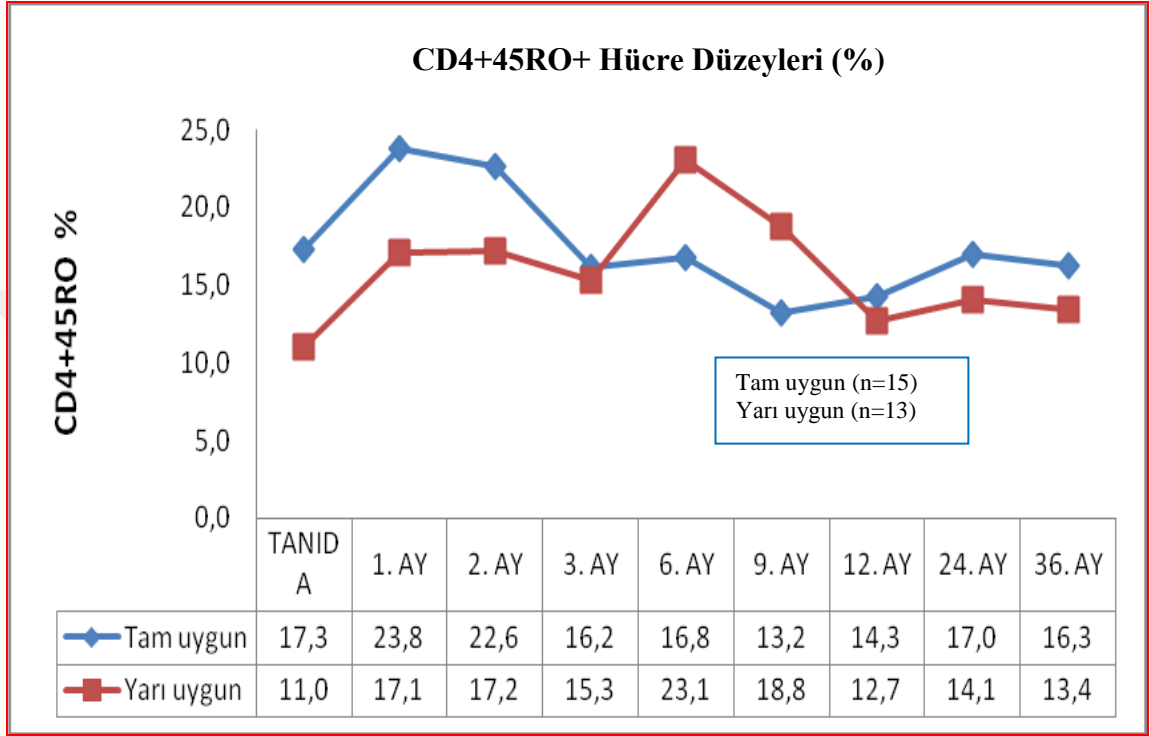
**Şekil 3.1.** Verici tipine göre CD3+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde (ortalama) değişimi

**CD4+ hücre düzeyi** nakil sonrası birinci ve ikinci ayda tam uygun grupta normal gözlenirken yarı uygun grupta düşüktü. Tam uygun grupta nakil sonrası üçüncü ay ile ikinci yıl arasında hafif düşme ve yükselmelerle dalgalı bir seyir gösterdiği, altıncı ayda ise her iki grupta da normal düzeyine ulaştığı gözlemlendi. Yarı uygun grupta nakil sonrası altıncı aydan sonra, tam uygun gruba göre daha yüksek seyir gösteriyordu ve on ikinci ayda iki grup arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,04$ ), (Şekil 3.2).



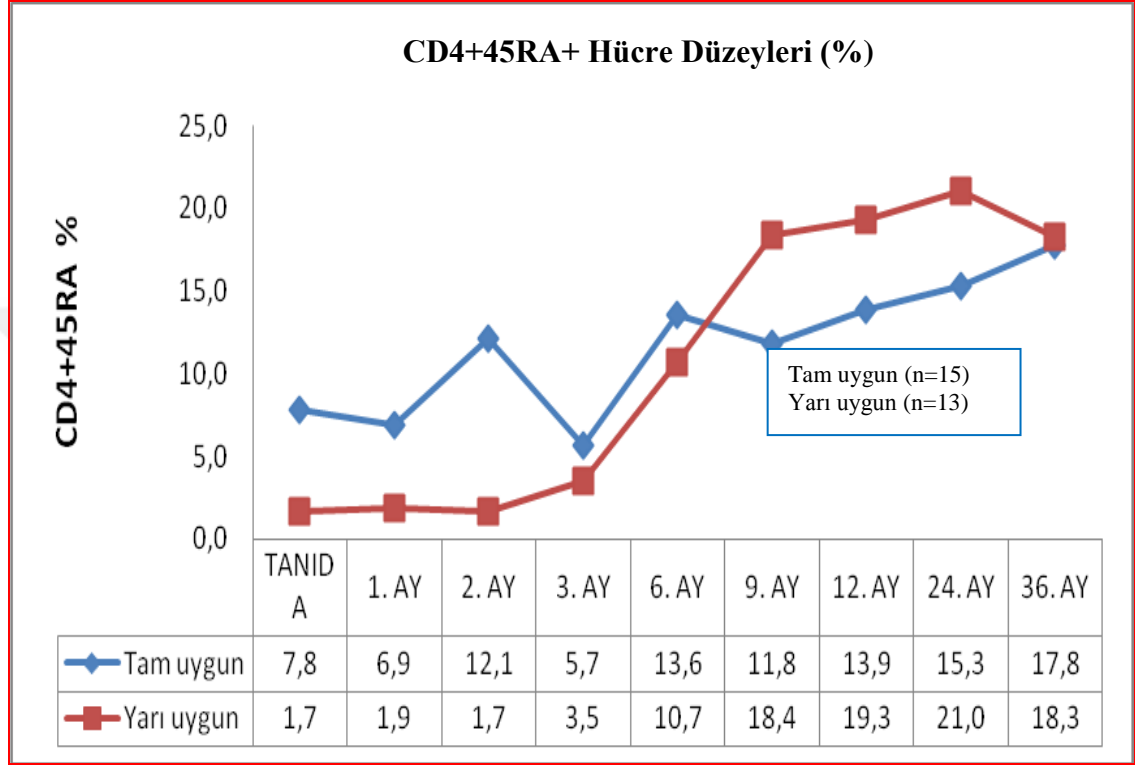
**Şekil 3.2.** Verici tipine göre CD4+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde (ortalama) değişimi

*CD4+45RO+ hafıza T hücre düzeyinin* tam uygun grupta nakil sonrası üçüncü aya kadar yüksek, üçüncü aydan sonra yaş normalleri aralığında seyrettiği; yarı uygun grupta ise nakil sonrası birinci aydan itibaren normal düzeyinde olduğu görüldü (Şekil 3.3).



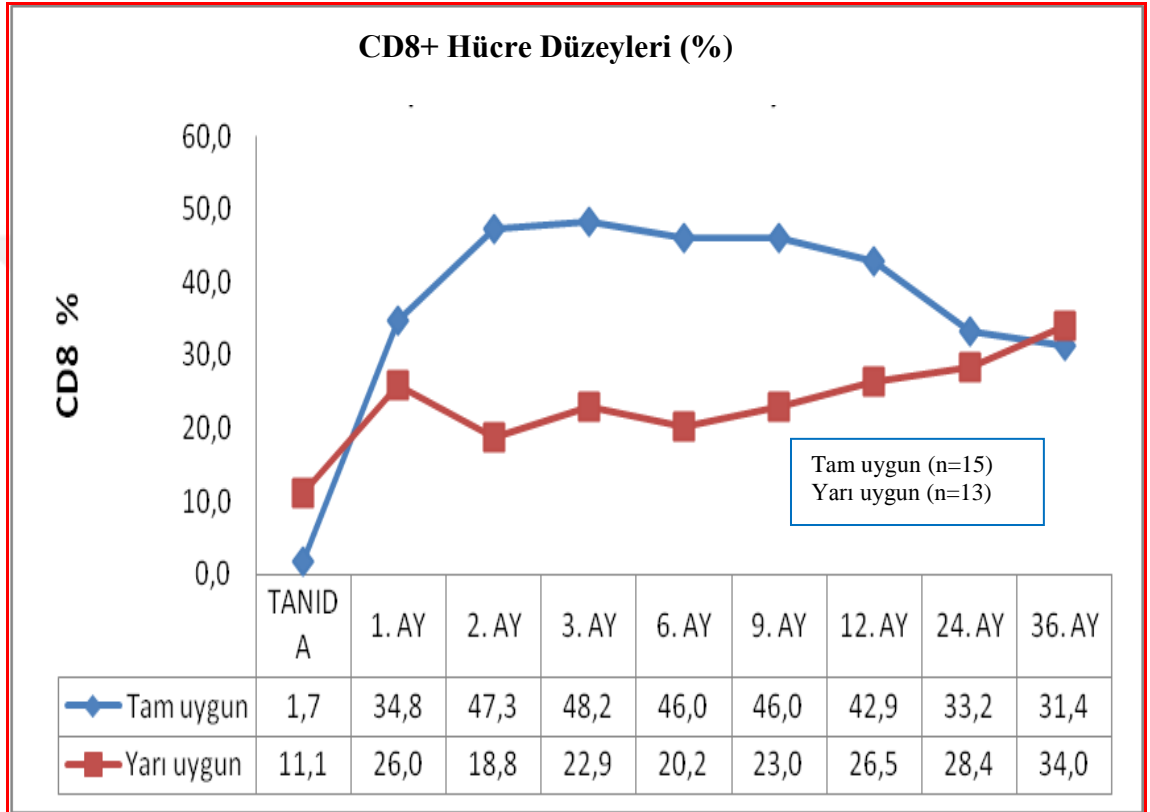
**Şekil 3.3.** Verici tipine göre CD4+45RO+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

*CD4+45RA+ naive T hücre düzeyinin* tam uygun grupta nakil sonrası ikinci yıla kadar dalgalı seyir gösterdiği, sonrasında normal düzeyine ulaştığı; yarı uygun grupta ise dokuzuncu ayda yaş normalleri aralığına yükseldiği gözlemlendi (Şekil 3.4).



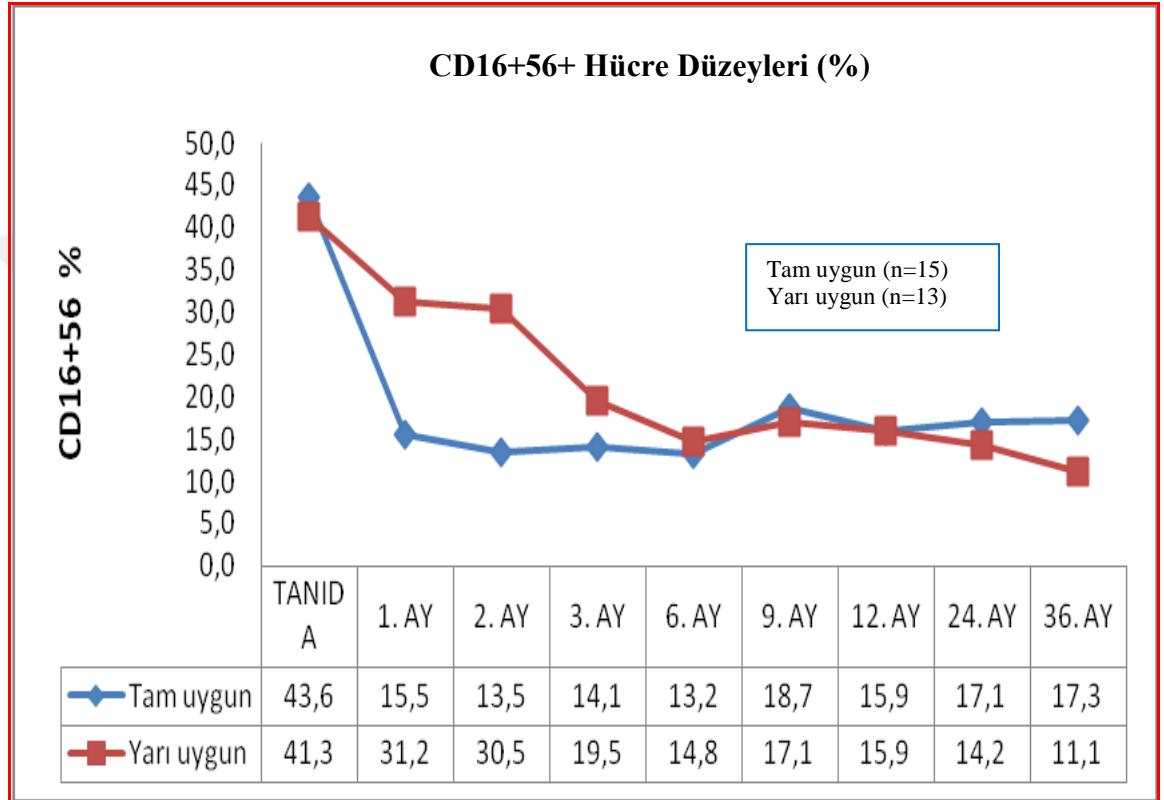
**Şekil 3.4.** Verici tipine göre CD4+45RA+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

**CD8+ hücre düzeyi** birinci ayda her iki grupta da belirgin yüksekti. Takip eden dönemlerde tam uygun grupta yükselen bir seyir gösterirken yarı uygun grupta yaş normalleri aralığındaydı. Nakil sonrası ikinci (p=0,004), üçüncü (p=0,013), altıncı (p=0,004), dokuzuncu (p=0,018) ve on ikinci (p=0,026) aylarda iki grup arasında anlamlı fark vardı (Şekil 3.5).



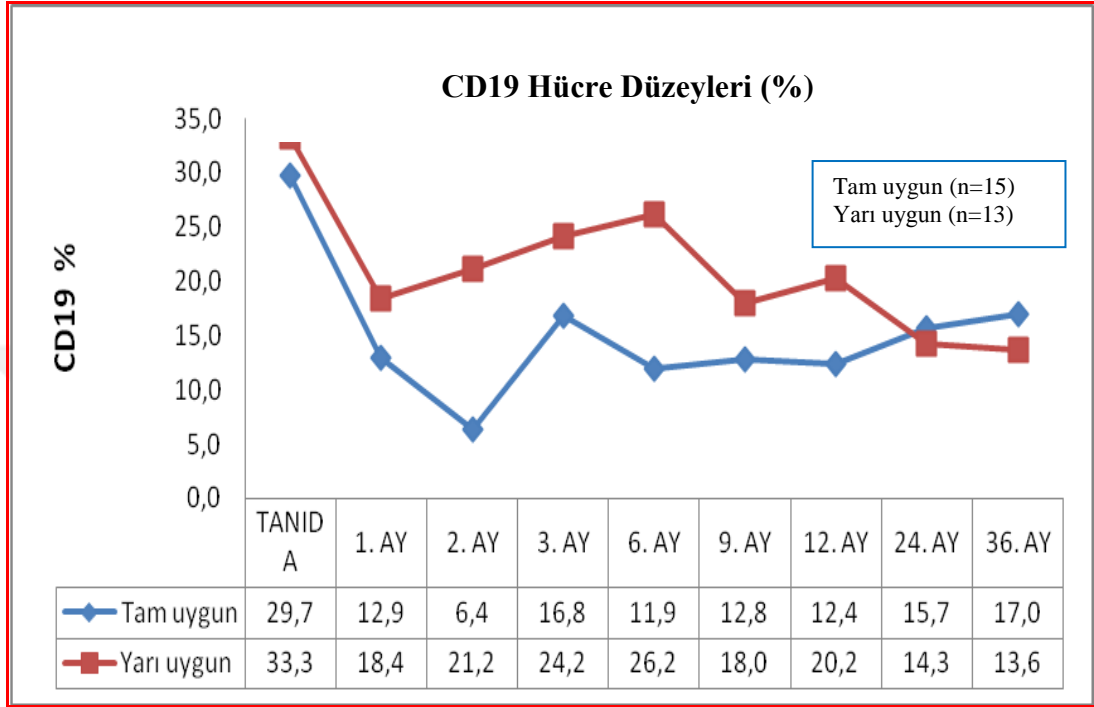
**Şekil 3.5.** Verici tipine göre CD8+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

**CD16+56+ hücre düzeyinin** her iki grupta da tanıda çok yüksekken nakil sonrasında gerilediği, tam uygun grupta birinci ayda; yarı uygun grupta ise altıncı ayda yaş normalleri aralığına ulaştığı gözlemlendi. Nakil sonrası ikinci ayda iki grup arasında CD16+56+ hücre düzeyi bakımından istatistiksel fark vardı ( $p=0,036$ ), (Şekil 3.6).



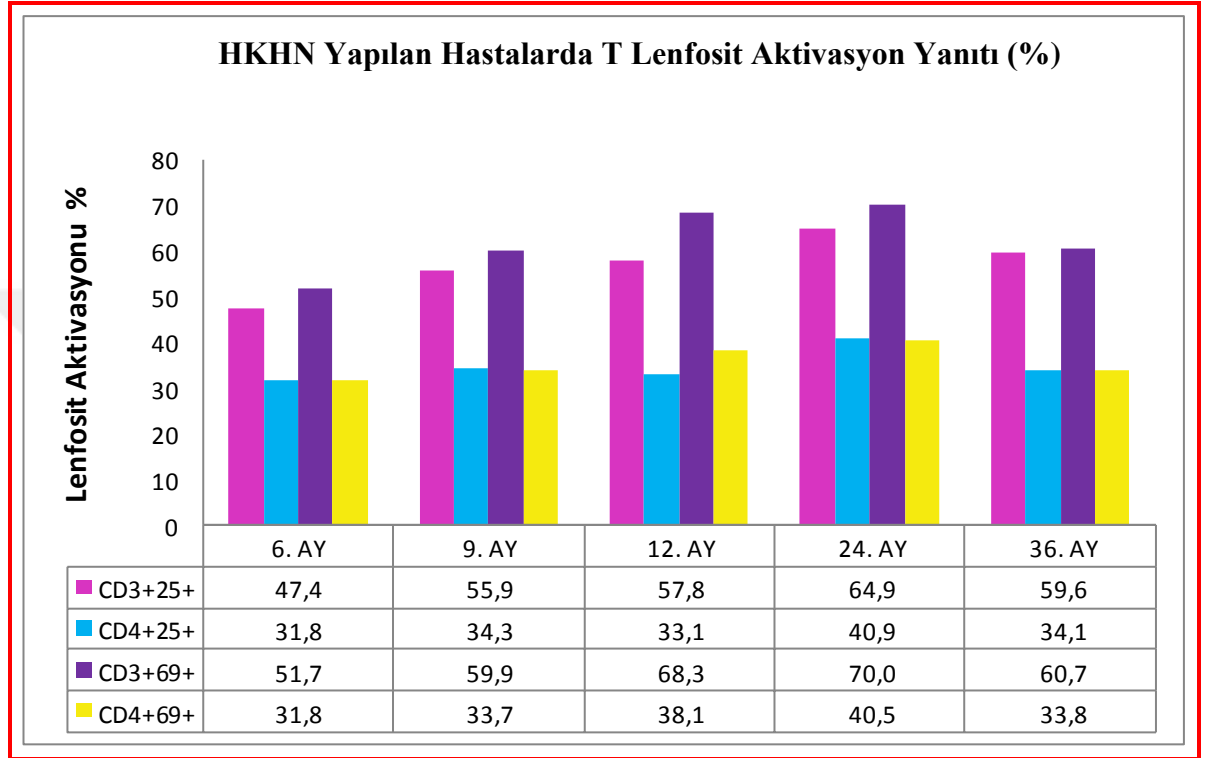
**Şekil 3.6.** Verici tipine göre CD16+56+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

**CD19+ hücre düzeyinin** her iki grupta da tanıda normalken nakil sonrasında düştüğü görüldü. Tam uygun grupta bu düşüşün ikinci ayda da devam ettiği ancak üçüncü ayda her iki grupta da normal düzeyine ulaştığı dikkati çekti (Şekil 3.7).



**Şekil 3.7.** Verici tipine göre CD19+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

Hastalarda mitojen (PHA) ile T lenfosit aktivasyon yanıtı, verici tipi ve AKİY fenotipinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde nakil sonrası birinci yılda hastaların %90'ında; ikinci yılda %95' inde; üçüncü yılda %90'ında normal olduğu görüldü (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. HKHN yapılan hastalarda mitojen (PHA) ile T lenfosit aktivasyon yanıtının nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

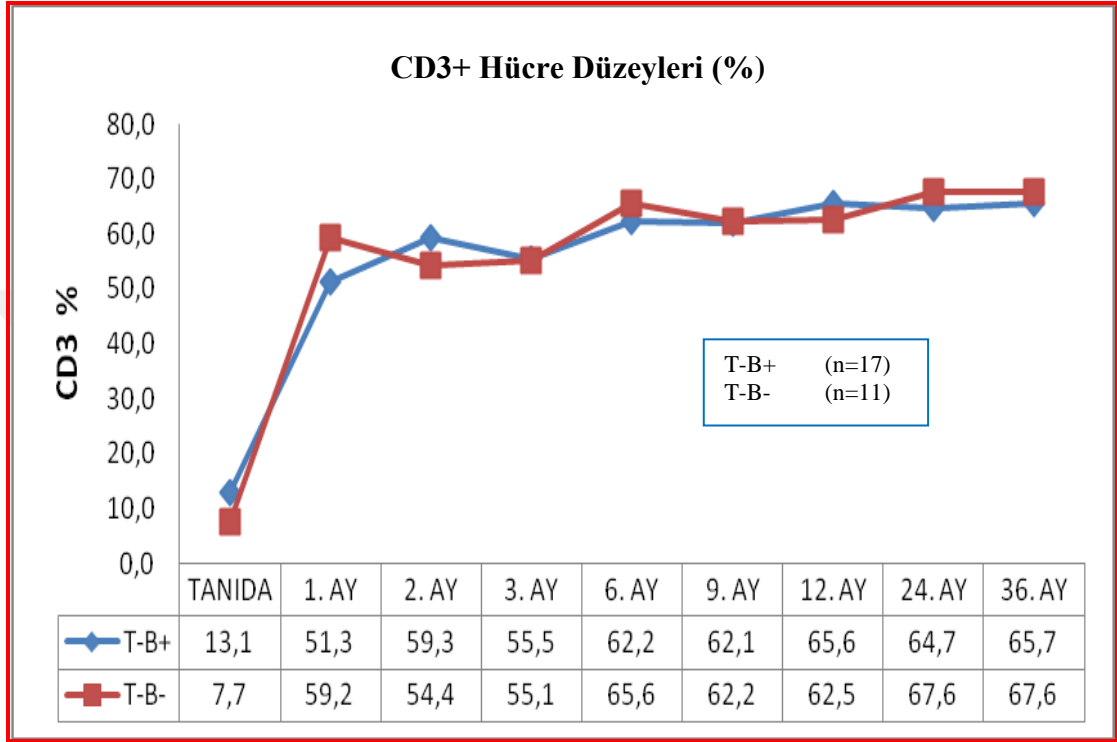
### 3.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası AKİY Fenotipine Göre Periferik Kan Lenfosit Alt Grup Düzeyleri

AKİY tanısıyla allojeneik HKHN yapılan 28 hastada immün yapılanma AKİY fenotipi dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin sonuçları toplu olarak çizelge 6'da sunulmuş, grafiklerle detaylandırılmıştır.

**Çizelge 3.6.** AKİY fenotipine göre periferik kan lenfosit alt grup oranlarının HKHN sonrası yüzde değişimi (n=28)

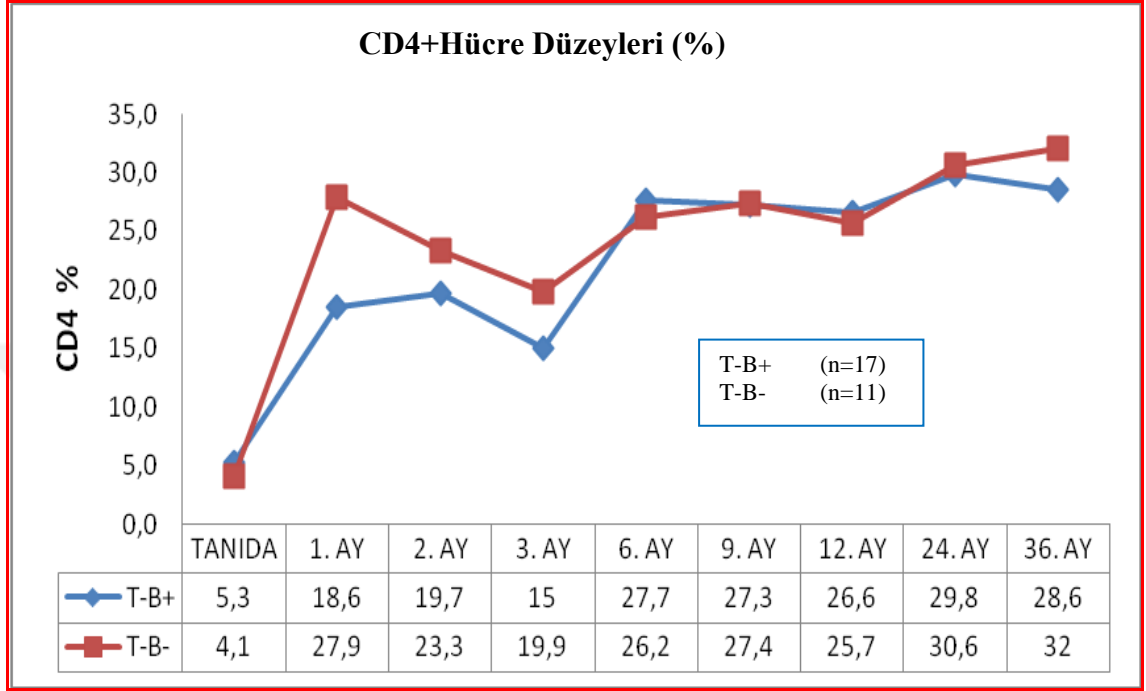
	CD3+		CD4+		CD4+45RO+		CD454+45RA+		CD8+		CD16+56+		CD19+	
	T-B-	T-B+	T-B-	T-B+	T-B-	T-B+	T-B-	T-B+	T-B-	T-B+	T-B-	T-B+	T-B-	T-B+
<b>TANIDA</b>														
<b>ORTALAMA</b>	7,7	13,1	4,1	5,3	17,3	11,4	2,0	6,8	3,5	8,6	66,0	24,4	0,9	54,8
<b>SS</b>	9,3	18,6	6,4	10,1	12,0	9,5	1,5	20,7	6,0	16,9	29,9	25,4	0,8	31,3
<b>Min-Max</b>	0-24	0-57	0-19	0-40	5-47	1-34	0-6	0-84	0-16	0-55	9-98	0-83	0-3	7-96
<b>+1, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	59,2	51,3	27,9	18,6	26,1	16,3	5,2	3,7	27,6	32,6	35,0	14,3	0,9	25,8
<b>SS</b>	27,7	23,2	17,6	17,7	17,3	14,1	5,8	6,5	27,6	22,9	27,2	13,9	0,7	24,9
<b>Min-Max</b>	0-97	10-89	1-61	1-63	1-61	2-52	1-22	0-25	0-71	0-85	1-93	1-58	0-2	0-81
<b>+2, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	54,4	59,3	23,3	19,7	20,1	18,9	4,3	7,4	23,9	36,7	30,9	17,4	9,2	19,0
<b>SS</b>	28,9	23,0	15,0	17,1	13,8	15,0	7,1	10,9	24,7	24,5	19,8	16,6	16,8	20,1
<b>Min-Max</b>	13-94	21-94	5-50	3-58	6-49	4-47	0-24	0-36	0-53	0-78	2-59	2-53	0-55	3-73
<b>+3, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	55,1	55,5	19,9	15,0	17,5	14,0	5,1	3,8	31,4	36,9	22,7	12,9	14,6	26,0
<b>SS</b>	26,4	18,8	9,4	11,3	9,2	11,7	4,0	3,1	26,6	24,1	15,8	10,0	21,1	17,5
<b>Min-Max</b>	16-89	28-84	7-40	3-45	6-40	3-44	1-15	0-11	1-71	2-72	5-52	3-36	0-66	1-61
<b>+6, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	65,6	62,2	26,2	27,7	22,6	18,1	7,1	16,2	35,2	31,5	22,0	8,1	11,6	24,5
<b>SS</b>	19,6	20,1	18,6	15,1	19,5	13,4	6,8	15,1	30,0	19,8	16,2	4,4	15,6	19,5
<b>Min-Max</b>	32-89	29-95	11-77	10-57	7-77	5-53	1-24	1-58	1-77	7-73	5-51	3-18	0-52	0-61
<b>+9, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	62,2	62,1	27,4	27,3	20,7	13,0	11,2	20,2	33,5	31,4	23,9	12,1	10,7	20,2
<b>SS</b>	20,9	17,6	18,2	13,5	19,6	5,3	9,5	16,4	27,8	19,6	18,4	10,0	10,1	11,5
<b>Min-Max</b>	29-89	27-84	11-71	11-50	5-73	8-23	2-33	1-54	2-75	7-69	10-66	2-35	0-27	2-43
<b>+12, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	62,5	65,6	25,7	26,6	15,2	12,1	12,1	20,4	34,7	34,8	21,8	11,2	10,1	20,9
<b>SS</b>	17,6	16,5	12,1	9,0	8,3	6,2	10,2	17,3	24,9	15,9	17,3	8,1	11,4	12,8
<b>Min-Max</b>	28-85	31-94	11-47	11-50	8-37	2-26	4-37	2-71	2-72	8-60	8-69	2-24	0-27	2-44
<b>+24, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	67,6	64,7	30,6	29,8	17,1	14,6	14,2	20,7	32,4	29,7	21,7	10,7	8,6	19,7
<b>SS</b>	13,4	11,1	11,0	9,6	10,8	5,2	10,0	14,5	15,7	11,0	12,5	6,6	10,5	8,7
<b>Min-Max</b>	39-86	33-77	15-48	12-45	1-43	9-31	5-35	4-60	12-55	19-55	10-48	3-25	0-33	3-31
<b>+36, AY</b>														
<b>ORTALAMA</b>	67,6	65,7	32,0	28,6	17,5	12,5	13,1	21,9	34,7	31,5	17,4	11,5	9,1	19,5
<b>SS</b>	13,7	11,2	13,1	7,8	5,9	4,6	8,9	18,8	13,2	9,2	12,0	9,5	10,2	9,3
<b>Min-Max</b>	39-86	44-78	16-59	17-42	8-26	3-18	3-30	6-75	17-63	18-49	5-47	1-34	0-32	5-37

B- AKİY fenotipine sahip grup ile B+ AKİY fenotipine sahip grup **CD3+ hücre düzeyi** bakımından karşılaştırıldığında her iki grupta da nakil sonrası birinci ayda hızla normal düzeyine ulaştığı, sonraki dönemlerde iki grupta birbirine paralel ve stabil seyrettiği görüldü (Şekil 3.9).



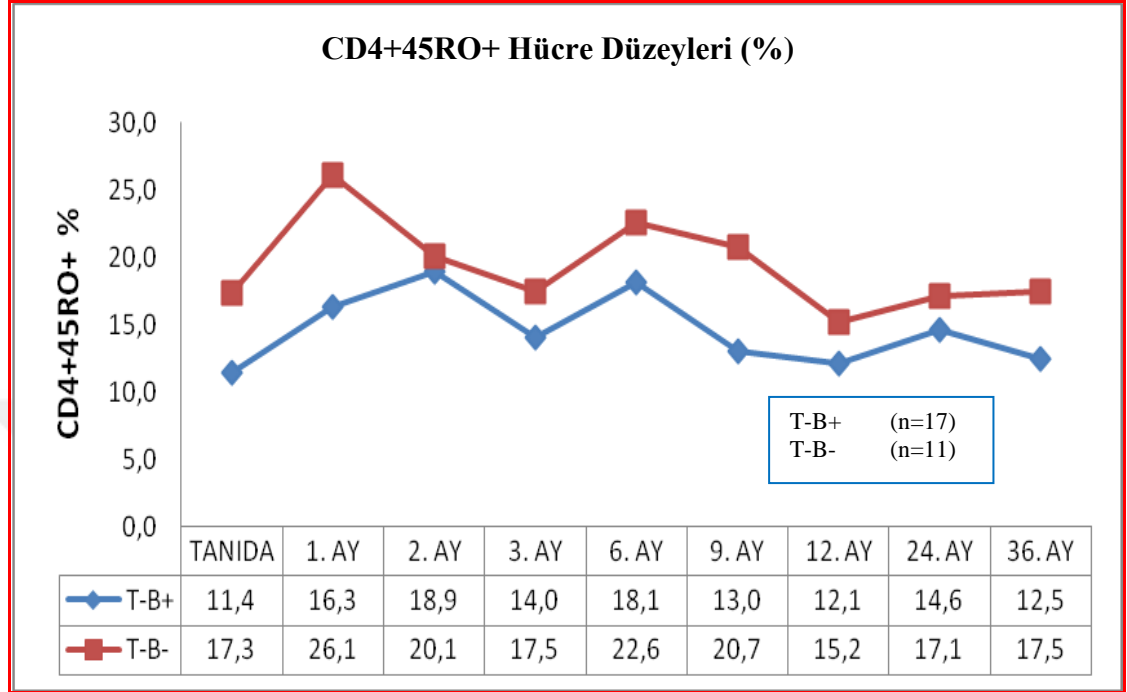
**Şekil 3.9.** AKİY fenotipine göre CD3+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

*CD4+ hücre düzeyinin* her iki grupta da nakil sonrası birinci ayda hızla yükselmeye başladığı, altıncı ayda ise her iki grupta da normal düzeyine ulaştığı, takip eden dönemlerde ise birbirine yakın ve stabil seyrettiği görüldü (Şekil 3.10).



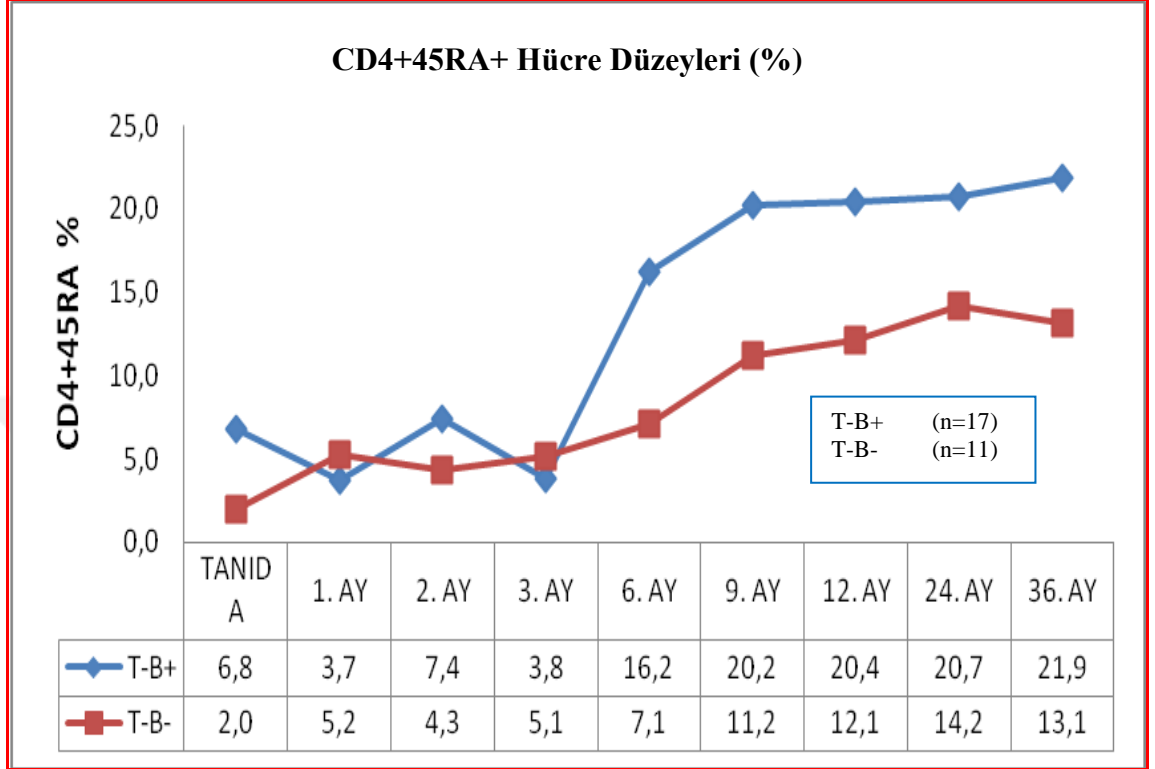
**Şekil 3.10.** AKİY fenotipine göre CD4+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

*CD4+45RO+ hafıza T hücre düzeyinin* her iki grupta da tanıda ve takip süresince normal düzeyde olduğu görüldü (Şekil 3.11).



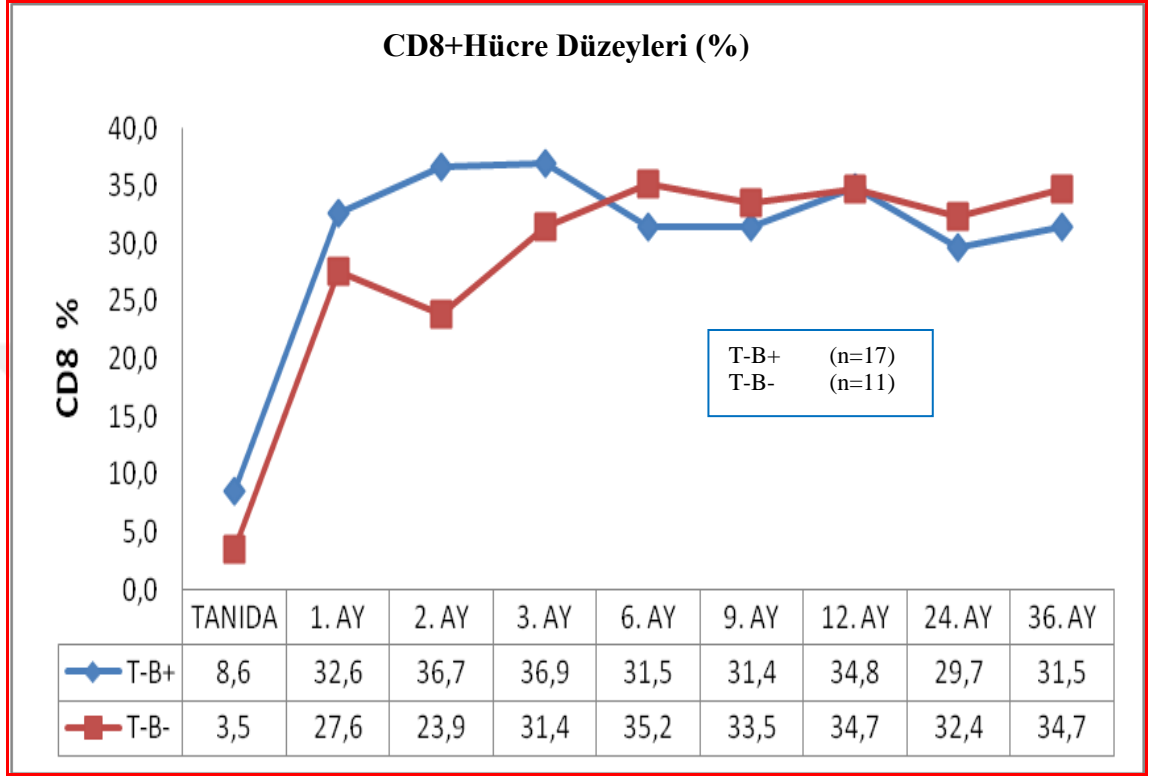
**Şekil 3.11.** AKİY fenotipine göre CD4+45RO+ hücre sayısının nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

*CD4+45RA+ naive T hücre düzeyinin* her iki grupta da dokuzuncu ayda normal düzeyine ulaştığı gözlemlendi (Şekil 3.12).



**Şekil 3.12.** AKİY fenotipine göre CD4+45RA+ hücre sayısının nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

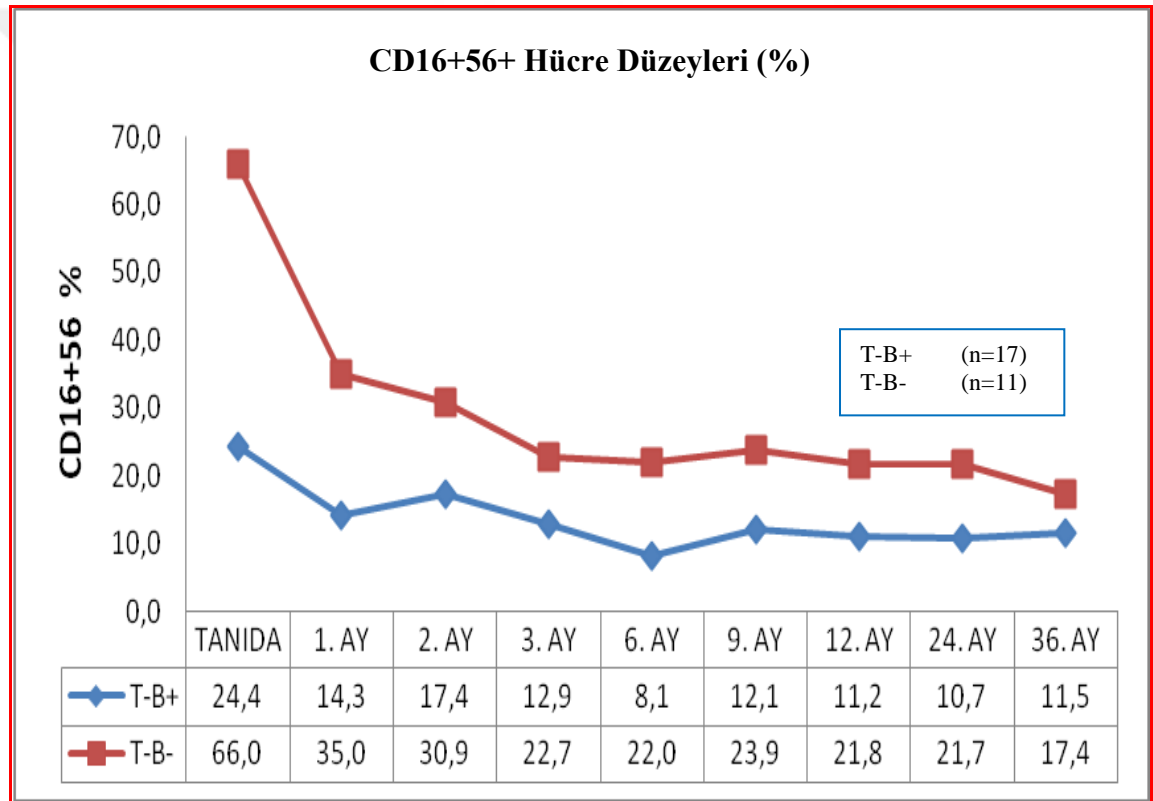
**CD8+ hücre düzeyinin** her iki grupta da nakil sonrası birinci ayda hızla normal düzeyine ulaştığı, sonraki dönemlerde iki grupta birbirine paralel ve stabil seyrettiği görüldü (Şekil 3.13).



**Şekil 3.13.** AKİY fenotipine göre CD8+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

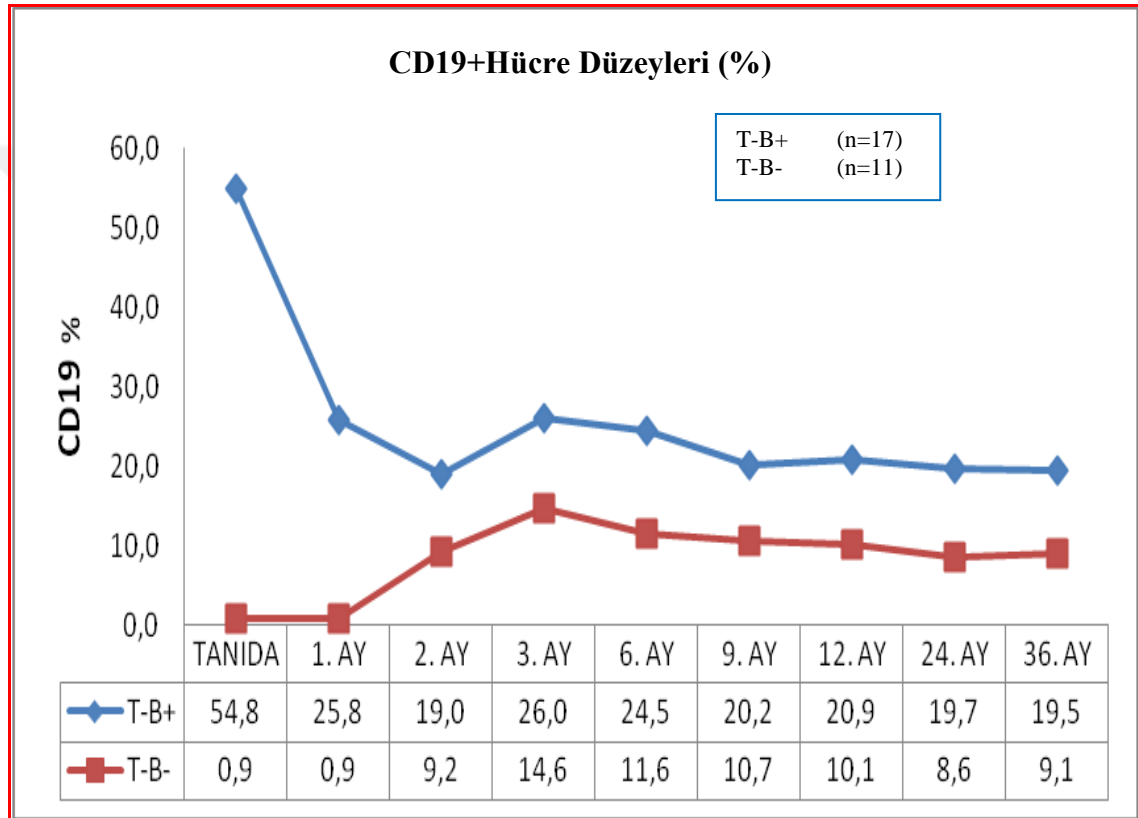
**CD16+56+ hücre düzeyinin** her iki grupta da tanıda yüksekken nakil sonrasında düştüğü, T-B+ grupta birinci ayda; T-B- grupta ise altıncı ayda normal düzeyine ulaştığı gözlemlendi. Nakil sonrası birinci (p=0,013), altıncı (p=0,004), on ikinci (p=0,045) ve yirmi dördüncü (p=0,010) ayda iki grup arasında istatistiksel olarak fark vardı (Şekil 3.14).

NK- fenotip taşıyan 7 hasta verici tipine göre değerlendirildiğinde her iki grupta da nakil sonrası birinci ayda CD16+56+ hücre düzeyinin yaş normalleri aralığında olduğu görüldü.



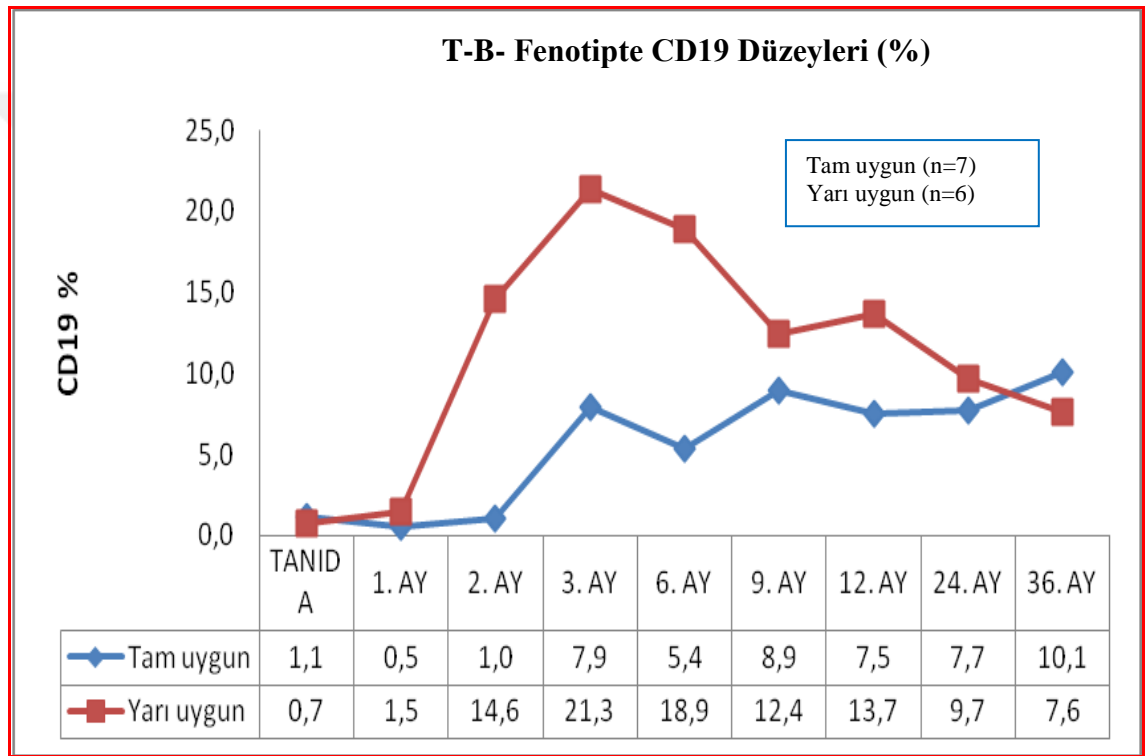
**Şekil 3.14.** AKİY fenotipine göre CD16+56+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

**CD19+ hücre düzeyi**, verici tipinden bağımsız değerlendirildiğinde T-B+ fenotipe sahip hastalarda tanıda yüksek seyrettiği gözlemlendi. Nakil sonrası birinci ayda T-B+ grupta yaş normalleri aralığına gerilediği; T-B- grupta ise üçüncü ayda normal düzeyine ulaştığı görüldü. Nakil sonrası on ikinci (p=0,03), yirmi dördüncü (p=0,008) ve otuz altıncı (p=0,017) aylarda iki grup arasında anlamlı fark vardı. T-B+ grupta CD19 düzeyi T-B- gruba göre daha yüksekti (Şekil 3.15).



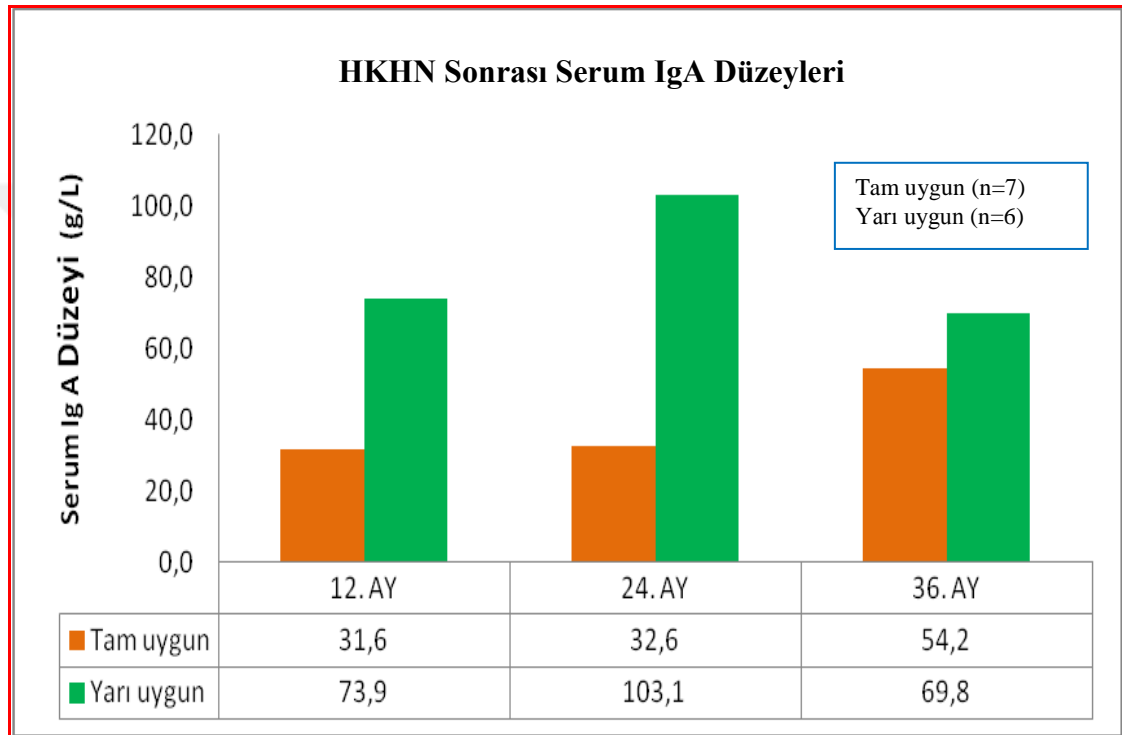
**Şekil 3.15.** AKİY fenotipine göre CD19+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

CD19+ hücre düzeyi, verici tipi ve AKİY fenotipi bir arada değerlendirildiğinde tam uygun vericiden HKHN yapılan T-B- fenotipe sahip 7 hasta (%46,7) ile yarı uygun vericiden HKHN yapılan T-B- fenotipe sahip 6 hasta (%40) arasında nakil sonrası ikinci ayda belirgin fark olduğu gözlemlendi. Yarı uygun vericiden nakil yapılan grupta ikinci ayda normalden tam uygun vericiden nakil yapılan grupta çok düşük olduğu ancak üçüncü yılda normal düzeyine yaklaştığı dikkati çekti (Şekil 3.16).



**Şekil 3.16.** Verici tipine göre T-B- fenotipe sahip hastalarda CD19+ hücre düzeyinin nakil sonrası zamana bağlı yüzde değişimi

Yarı uygun vericiden HKHN yapılan T-B- fenotipe sahip 6 hastanın (%40), 5'ine (%83,3), nakilden önce hazırlama rejimi verilmiş 1'ine (%16,7) verilmemişti. Hazırlama rejimi verilen hastaların tümünde B hücre engrafmanı gözlenirken verilmeyen tek hastada B hücre engrafmanının olmadığı ve IVIG ihtiyacının sürdüğü gözlemlendi. Hazırlama rejimi verilen 5 hastada, nakil sonrası birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda serum IgA düzeyleri de yaş normalleri aralığındaydı (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Verici tipine göre nakil sonrası serum IgA düzeyleri

### 3.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Sağ kalım Oranları

HKHN yapılan 30 hastanın 2'si (%6.7) nakil sonrasında kaybedilirken 28'ü (%93.3) hayatta idi. Yaşayan hastaların 10'u T-B-NK+; 12'si T-B+NK+; 5'i T-B+NK-; 1'i T-B-NK- ADA eksikliği fenotipindeyken, kaybedilen 2 hastanın 1'i T-B-NK+, 1 i T-B-NK- (ADA eksikliği) fenotipine sahipti (Çizelge 3.7).

**Çizelge 3.7.** AKİY hastalarının fenotipe göre sağ kalım oranları

	<b>n (%)</b>	<b>Yaşayan n (%)</b>	<b>Kaybedilen n (%)</b>
<b>AKİY</b>	<b>30 (100)</b>	<b>28 (93.3)</b>	<b>2 (6.7)</b>
T-B-NK+	11	10 (90.9)	1 (9.1)
T-B+NK+	12	12 (100)	-
T-B+NK-	5	5 (100)	-
T-B-NK- (ADA Eksikliği)	2	1 (50)	1 (50)

Tam uygun kardeşten, tam uygun aile içi bireyden ve yarı uygun vericiden olmak üzere 3 grupta değerlendirilen nakillerin tam uygun kardeş vericiden yapılan grubunda sağ kalım oranı %100, tam uygun aile içi vericiden yapılan grubunda %100 ve yarı uygun vericiden yapılan grubunda %86.7 olarak saptanmıştır. Kaybedilen 2 (%13.3) hastanın da nakil tipi yarı uygundu (Çizelge 3.4).

## 4. TARTIŞMA

AKİY’de hedef, erken tanı ve yeterli tedavidir. Hekimler arasında hastalıkla ilgili farkındalık düzeyi ile tanılabilir testlere ve merkezlere ulaşmadaki imkanların artması AKİY hastalarının tanı ve tedavi süreçlerini olumlu ve artan bir ivmeyle etkilemektedir. AKİY’lerde tek küratif tedavi seçeneği HKHN’dir. HKHN’nin başarı ölçütü ise sağlam bir immün yapılanmadır. Nakil sonrası immün yapılanmanın başlama zamanı ve izlem süresince gösterdiği değişimin değerlendirilmesinin nakil başarısını yansıtması açısından önemli olduğu bilinmektedir. HKHN yapılan hastalarda immün sistem kademeli olarak yeniden yapılandığından, önce hangi hücrelerin oluştuğu ve değişimlerinin matematiksel olarak gösterilmesi anlamlıdır.

Çalışmamızda HKHN sonrası immün yapılanma, verici tipi ve AKİY fenotipine göre ayrı ayrı değerlendirilerek akım sitometrisi ile ölçülen periferik kan CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD19+, CD4+45RO+, CD4+45RA+ hücre düzeyleri, T lenfosit fonksiyonları ile serum IgA düzeylerinin HKHN sonrası engraftman zamanında ve takip eden 3 yıl boyunca değişimleri incelenmiştir.

Literatürde primer immün yetmezlikli hastaların HKHN sonuçlarını değerlendiren çalışmalar vardır (Gennery ve ark., 2010; Cipe FE ve ark., 2012; Neven B ve ark., 2009). Ancak en geniş seri Gennery ve arkadaşları tarafından 2010 yılında raporlanmıştır. Avrupa’daki 37 merkezde 1968-2005 yılları arasında HKHN yapılan PİY’li hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada toplam 699 AKİY’li hasta yer almıştır. Bu hastalarda T-B+ fenotipe sahip hastalar baskın grubu (%69) oluşturmaktadır (Gennery ve ark., 2010). Batı literatüründe AKİY’ler arasında  $\gamma$ c zincir defektinden kaynaklanan T-B+ fenotipin baskın olduğu bilinmektedir (Gennery ve ark., 2010; Mitchell ve ark., 2013). Nitekim Gennery ve ark. tarafından raporlanan çok merkezli çalışmada da bu özellik göze çarpmaktadır. Bilindiği gibi günümüze kadar tanımlanmış T-B- AKİY’lerin tümünden otozomal resesif kalıtılan hatalı genler sorumludur (Notarangelo, 2010; Cavazzana-Calvo ve ark., 2013). Ülkemizde de benzer şekilde akraba evliliği sıklığının yüksekliğine bağlı

olarak çoğunluğunu T-B- fenotipin oluşturduğu otozomal resesif AKİY tipleri daha sık görülmektedir (Kütükcüler ve ark., 2012). Ancak çalışma grubumuzda T-B- ile T-B+ fenotipli hastalarımızın sayısı birbirine yakındır.

AKİY'li hastalarda öncelikle tam uyumlu kardeşten, HLA doku tipi tam uygun kardeş yok ise fenotip uyumlu aile içi vericiden HKHN yapılması tercih edilen ilk seçenektir. Ancak aile içi tam uygun verici bulunamadığı durumda karşımıza iki seçenek çıkmaktadır. Bu seçeneklerden ilki, akraba dışı tam uygun vericiden HKHN yapılmasıdır. Klinik başarısı tam uygun aile içi vericiden yapılan nakille benzer düzeyde olmasına rağmen, verici temini için geçen süre ortalama 4 aya kadar uzayabildiğinden AKİY'li hastalar için çoğu zaman pratik ve erken bir seçenek olamamaktadır. İkinci seçenek ise erken ulaşılabilme olanağı sunması bakımından ciddi bir alternatif oluşturan yarı uygun ebeveynden yapılacak nakildir (Worth ve ark., 2013; Cavazzana-Calvo ve ark., 2013). Nitekim, çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika ülkesinde de aile içi tam uygun vericiden yapılan HKHN oranı düşüktür (Buckley ve ark., 2004). Çalışmamızda hastaların 15'ine (%50) tam uygun aile içi vericiden (kardeş, anne, baba, diğer), 15'ine (%50) yarı uygun aile içi vericiden (anne veya baba) HKHN yapıldığı görülmüştür. Gennery ve arkadaşlarının çalışmasında AKİY'li hastaların yaklaşık 2/3'üne yarı uygun vericiden nakil yapıldığı bildirilmiştir. Hasta grubumuzda tam uygun verici oranının Gennery ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek olmasının, akraba evliliği oranının yüksek ve ailedeki çocuk sayısının fazlalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması hastalığın sıklığı açısından dezavantaj oluştursa da tam uygun verici bulma açısından büyük bir avantaj teşkil etmektedir. Özetle, aile içi tam uygun verici bulunamadığında ve akraba dışı tam uygun vericiye hızla ulaşamadığı durumlarda yarı uygun ebeveynden yapılacak HKHN iyi bir seçenek olarak gözükmektedir. Çalışmamızda tam uygun aile içi vericiden yapılan HKHN sonrası sağ kalım ve engrafman oranının, yarı uygun vericiden yapılan HKHN sonrası sağ kalım ve engrafman oranına göre yüksek olması, klasik bilgiye uygun olarak tam uygun vericiden yapılan nakillerin daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir.

AKİY tanısıyla HKHN yapılan 30 hastamızın 28'inde (%93,3) engrafman sağlanmış, 2'si (%6,7) kaybedilmiştir. Engrafman sağlanamayan ve kaybedilen bu iki hastanın fenotipinin T-B- ve nakil tipinin yarı uygun olduğu görülmüştür. HKHN sonrası kaybedilen hastalarımızda fenotipin T-B- olması, B- AKİY fenotipinin prognoz ve nakil başarısı üzerinde negatif etkili olduğunu gösteren verilerle uyumlu bulunmuştur. Bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalar da vardır. Kliniğimizden Çipe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2000-2010 yılları arasında 15 AKİY'li olgunun tümüne yarı uygun vericiden nakil yapıldığı, bu olguların 10'unda (%66,7) tam engrafman sağlanırken 5'inin (%33,3) kaybedildiği, kaybedilen hastaların tümünde ise AKİY fenotipinin T-B- olduğu bildirilmiştir (Çipe ve ark., 2012). Çalışma grubumuzda yer alan hastaların bir kısmı Çipe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yer almaktadır. Çalışmamızda tam engrafman ve sağ kalım oranlarının T-B+ grupta daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bu sonuç Gennery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada B+ grubun daha iyi prognoz gösterdiği bilgisiyle benzerdir (Gennery ve ark., 2010).

AKİY'de erken tanı ve erken nakil yaşının HKHN sonrası yaşam oranı ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etki eden faktörler olduğu bilinmektedir (Pai ve ark., 2014; Gennery ve ark., 2010). Çalışmamızda tam uygun vericiden yapılan nakillerde median HKHN yaşının 4 ay, yarı uygun vericiden yapılan nakillerde 3 ay olduğu görülmüştür. Bu sonuç tam uygun nakiller için benzer, yarı uygun nakiller için literatürden farklı ve daha iyi bulunmuştur. Nitekim Gennery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada median HKHN yaşı tam uygun aile içi bireylerden yapılan nakiller için 4,2 ay, yarı uygun vericiden yapılan nakiller için 7,5 ay olarak bildirilmiştir (Gennery ve ark., 2010). Hastalarımızda verici tipi ve AKİY fenotipinden bağımsız değerlendirilen median tanı yaşının 3,5 ay; median HKHN yaşının ise 5 ay olduğu görülmüştür. Neven ve arkadaşlarının HKHN yapılan 90 AKİY' li hastada yaptığı çalışmada, bizim verilerimize benzer olarak hastaların median tanı yaşı 4 ay olarak bildirilmiştir (Neven ve ark., 2009).

Çalışmamızda nakil yapılan 30 hastanın 10'unda (%33,4) engrafman sağlanamaması nedeniyle rekürren HKHN gereksinimi olduğu görülmüştür. Bu 10

hastanın 6'sına (%20) 2 kez; 2'sine (%6,7) 3 kez; 2'sine (%6,7) 2 kez nakil yapıldığı dikkati çekmiştir. Dinardo ve arkadaşlarının (Dinardo ve ark., 2012) tek merkez deneyimlerini sunduğu bir çalışmada 25 hastanın 9'una (%36) rekürren HKHN yapıldığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki rekürren nakil ihtiyacı oranının Dinardo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Çalışmamızda hastaların lenfosit alt grup düzeyleri; verici tipi, AKİY fenotipi ve nakilden önce hazırlama rejimi uygulamasından bağımsız ve uzun dönem takip yönünden ele alındığında CD3+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %89'unda normal/yüksek, iki yıl sonra %96'sında normal, üç yıl sonra %95'inde normal/yüksek; CD4+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %60'ında normal/yüksek, iki yıl sonra %76'sında normal, üç yıl sonra %79'unda normal; CD8+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %85'inde normal/yüksek, ikinci yılda %92'sinde normal/yüksek, üç yıl sonra %100'ünde normal; CD16+56+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %88'inde normal/yüksek, iki yıl sonra %92'sinde normal/yüksek, üç yıl sonra %79'unda normal olduğu görülmüştür. HKHN sonrası ilk yükselen hücrelerin CD8+ T lenfositler olduğu dikkati çekmiştir. AKİY'li hastalarda immün yapılanmanın periferik kan lenfosit alt grupları ve T hücre fonksiyonları açısından değerlendirildiği çalışmalar vardır. Scarselli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD3+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %76'sında, iki yıl sonra %80'inde ve beş yıldan fazla izlenen altı hastanın hepsinde (%100) normal; CD4+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %76'sında, iki yıl sonra %80'inde ve beş yıldan fazla izlenen altı hastanın beşinde (%83) normal; CD8+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %76'sında, iki yıl sonra %80'inde ve beş yıldan fazla izlenen altı hastanın hepsinde (%100) normal; CD16+56+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra hastaların %92'sinde, iki yıl sonra %90'ında ve beş yıldan fazla izlenen altı hastanın beşinde (%83) normal olduğu bildirilmiştir (Scarselli ve ark.,2015). Bu sonuçlar ile çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar benzerdir.

Çalışmamızda CD3+ hücre düzeyinin tam uygun vericiden nakil yapılan hastalarda nakil sonrası birinci ayda, yarı uygun vericiden nakil yapılan hastalarda

ise altıncı ayda yükseldiği dikkati çekmiştir. CD3+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra tam uygun nakil yapılan hastaların %93'ünde normal/yüksek, iki yıl sonra %92'sinde normal, üç yıl sonra %100'ünde normal; yarı uygun grupta ise nakilden bir yıl sonra hastaların %86'sında normal/yüksek, iki yıl sonra %92'sinde normal/yüksek, üç yıl sonra ise benzer şekilde %92'sinde normal/yüksek olduğu; B+ grupta ise nakilden bir yıl sonra %87'sinde normal/yüksek, iki yıl sonra %93'ünde normal/yüksek, üç yıl sonra %100'ünde normal olduğu görülmüştür. Pai ve arkadaşlarının çalışmasında, nakilden 2-5 yıl sonra yapılan değerlendirmede, CD3+ hücre sayısının hastaların %70'inde normal olduğu; tam uygun kardeş vericiden yapılan nakillerde, B+ ve NK- AKİY fenotipinde CD3+ hücre sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tam uygun kardeşten nakil yapılan hastaların %76'sında CD3+ hücre sayısı normal bulunmuştur. Hastalarımızın HKHN sonrası uzun dönem sonuçlarının bu çalışmada bildirilen sonuçlardan daha iyi olduğu dikkati çekmiştir (Pai ve ark., 2014).

Çalışmamızda CD4+ T hücrelerin yarı uygun nakillerde de tam uygun nakillerde de altıncı ayda yükselmeye başladığı ve normal düzeyine yaklaştığı görülmüştür. Naive T hücrelerin yarı uygun nakillerde ve B+ fenotipe sahip hastalarda dokuzuncu ayda yükseldiği, tam uygun nakillerde ikinci yıla kadar dalgalı seyir gösterdiği saptanmıştır. Neven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Neven ve ark., 2009) CD4+ T lenfositlerinin immün yapılanmasının 1-2 yıl içinde gerçekleştiği bildirilmiştir. Hastalarımızda da CD4+ T hücre yapılanmasının CD3+, CD8+ ve CD16+56+ hücrelerden daha geç olduğu gözlenmiştir.

CD16+56+ hücrelerin tam uygun nakillerde ve B+ fenotipli hastalarda nakil sonrası birinci ayda; yarı uygun nakillerde ve B- fenotipli hastalarda altıncı ayda normal düzeyine ulaştığı görülmüştür. NK- fenotipe sahip hastalar, verici tipine göre değerlendirildiğinde ise CD16+56+ hücrelerin her iki grupta da birinci ayda yükseldiği dikkati çekmiştir.

Çalışmamızda CD19+ hücre sayısının tam uygun vericiden hazırlama rejimi verilmeden nakil yapılan B- grupta nakilden bir yıl sonra hastaların %29'unda, iki yıl

sonra %33'ünde, üç yıl sonra ise %50'sinde normal olduğu, CD19+ hücre sayısı ve serum immünglobulin düzeyleri düşük olan hastalarda IVIG replasman tedavisinin kesilemediği görülmüştür. CD19+ hücre sayısı ve serum IgA düzeylerinin yarı uygun vericiden hazırlama rejimi verilerek nakil yapılan B- grupta ise nakilden bir, iki ve üç yıl sonra hastaların tümünde normal olduğu ve IVIG replasman tedavisinin kesildiği görülmüştür. Bu sonuç B- grupta hastaya nakilden önce hazırlama rejimi verilmesinin B hücre yapılanması üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir. Scarselli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD19+ hücre sayısının nakilden bir yıl sonra artış gösterdiği iki yıl sonra ise normal düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (Scarselli ve ark.,2015). Pai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %52'sinde CD19+ veya CD20+ hücre sayısının da normal olduğu ve serum IgA düzeylerinin tam uygun vericiden yapılan nakillerde nakilden iki yıl sonra normal düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (Pai ve ark., 2014). Bu sonuçlar hastalarımızın B hücre yapılanmasının literatürle benzer olduğunu göstermiştir.

HKHN sonrası T hücrelerin sayısal artışının yanında fonksiyonlarının da normale dönmesinin başarılı bir immün yapılanmayı işaret ettiği bilinmektedir. Çalışmamızda 3 yıl boyunca izlenen hastalarda PHA ile T lenfosit aktivasyon yanıtının nakilden bir yıl sonra normal düzeyine ulaştığı görülmüştür. Pai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da sonuçlarımıza benzer biçimde nakil sonrası 2-5 yıl süreyle izlenen 111 hastanın 102'sinde (%92) PHA ile T hücre aktivasyon yanıtının normal olduğu bildirilmiştir (Pai ve ark., 2014).

Sonuç olarak AKİY, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemiz için çok ciddi bir sağlık problemi olarak kabul edilmelidir. Bu hastalıkta kanıtlanmış tek küratif tedavi seçeneği HKHN; HKHN'nin başarı ölçütü ise sağlam bir immün yapılanmadır. AKİY'li hastalarda, akım sitometrisi ile ölçülen periferik kan lenfosit alt grup düzeylerinin, T lenfosit aktivasyon yanıtının ve serum IgA düzeylerinin nakil sonrası gösterdiği değişimin retrospektif ve longitudinal olarak değerlendirilmesi HKHN başarısını yansıtması bakımından çok önemlidir.

AKİY'li hastalarda başarılı bir HKHN ile sağlanan T ve B hücre yapılanması yanında T hücre fonksiyonlarının ve serum IgA düzeylerinin de normale döndüğünü gösteren bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



## 5. SONUÇ

1. Batı literatüründe AKİY'ler arasında 7c zincir defektinden kaynaklanan T-B+ fenotipin baskın olduğu; günümüze kadar tanımlanmış T-B-AKİY'lerin tümünden otozomal resesif kalıtılan hatalı genlerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Ancak ülkemizde akraba evliliği sıklığının yüksekliğine bağlı olarak çoğunluğunu T-B- fenotipin oluşturduğu otozomal resesif AKİY tipleri daha sık görülmektedir. Akraba evliliği oranının yüksek olması hastalığın sıklığı açısından dezavantaj olsa da tam uygun verici temini açısından avantaj teşkil etmektedir.
2. Hastalarda sıklıkla saptanan oral moniliyazis (ağızda pamukçuk), ailenin dikkatini çekmesi ve hekimler tarafından kolay saptanması nedeniyle uyarıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde tedaviye dirençli oral moniliyazis, tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, ishal, büyüme gelişme geriliği, ailede immün yetmezlik veya sebebi bilinmeyen bebek ölüm öyküsü ve ebeveyn akrabalığı akla AKİY 'i getirmelidir.
3. Başvuru sırasında hastalarımızın %96'sında total lenfosit sayısının düşük olduğu görülmüştür. Enfeksiyonla gelen hastalarda ilk olarak tam kan sayımının yapılması kolay ve AKİY tanısı için en önemli ilk basamak laboratuvar yöntemidir. Lenfopeni, AKİY tanısı için uyarıcı kabul edilmeli ve ivedilikle immün sistemi değerlendirecek diğer tanısal testler yapılmalıdır.
4. AKİY hastalarında tek küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) dir. HKHN sonrası sağ kalım oranları verici tipi ve AKİY fenotipine göre farklılık göstermektedir. Tam uygun vericiden yapılan nakillerde engrafman ve sağ kalım oranları yarı uygun vericiden yapılan nakillerden daha yüksektir. Çalışmamızda da bu durum literatürle benzer bulunmuştur. Hastalarda tanı ve nakil yaşının erken, verici tipinin tam

uygun olması ve nakil öncesi hastaya hazırlama rejimi verilmesi nakil başarısı ve sağ kalım oranlarını olumlu yönde etkilerken hastanın enfeksiyon geçmişi, AKİY fenotipinin T-B- ve verici tipinin yarı uygun olması olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. Bu nedenle hastalara erken yaşta tanı konması, enfeksiyonsuz dönemde ve mümkünse tam uygun vericiden, değilse yarı uygun vericiden hazırlama rejimi uygulanarak nakil yapılması önemlidir.

5. Yarı uygun nakillerde hastanın klinik durumu, hazırlama rejimi uygulamasında etkili olan en önemli faktördür. Hazırlama rejimi verilemeyen T-B- hastalarda nakil sonrası B hücre engrafmanının sağlanması zordur. Bu nedenle hastalarda IVIG ihtiyacı nakil sonrasında da devam etmektedir. Ancak hastalığın prognozu ve HKHN yapılmadığı takdirde ölümcül olması göz önüne alındığında AKİY hastalarında kök hücre nakli yaşam kurtarıcı tek seçenek olarak kabul edilmelidir.
6. Çalışmamızda ilk HKHN' de engrafman sağlanamayan hastalarda birden fazla sayıda (6 hastaya 2; 2 hastaya 3; 2 hastaya 4 kez) nakil yapılmış ve son nakillerde engrafman sağlandığı dikkati çekmiştir. Bu sonuç, AKİY hastalarında ilk HKHN sonrasında engrafman sağlanamasa da rekürren nakil yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

## ÖZET

### **Ağır Kombine İmmün Yetmezlikli (AKİY) Hastalarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) Sonrası İmmün Yapılanma**

AKİY, T, B ve bazen de NK hücre gelişim ve/veya fonksiyonunda rol oynayan genlerdeki kalıtsal hataların yol açtığı, immün sistemde ciddi fonksiyon bozukluğu yaratan heterojen bir grup hastalıktır. Ülkemizde görülme sıklığı 1/10 000'dir. AKİY bir pediatrik acildir, erken tanı ve allojenik HKHN yaşam kurtarıcıdır. HKHN' de temel prensip var olmayan hücrelerin yerine normal şekilde çoğalabilen, immün yeteneği bulunan hücrelerin yerleşmesidir. Bu çalışmada AKİY'li hastalarda allojenik HKHN sonrası immün yapılanmanın retrospektif ve longitudinal olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Ekim1997-Ekim 2013 yılları arasında AKİY tanısı ile allojeneik HKHN yapılan 30 hasta (toplam 46 HKHN) incelendi. Bu hastalardan 2'si HKHN yapıldıktan sonra kaybedildiğinden HKHN sonrası immün yapılanma en az 3 yıl süre ile izlenmiş 28 hastanın akım sitometrisi (Beckman Coulter, Navios, USA, Soft ware Kaluza) ile ölçülen periferik kan CD3, CD4, CD8, CD16+56 ve CD19 hücre düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi. 15' ine tam uygun, 15'ine (%50) yarı uygun vericiden HKHN yapılan hastaların 13' ü kız, 17'si erkekti. 13 hastada (%43,3) AKİY fenotipi T-B-, 17 hastada (%56,7) T-B+ bulundu. Hastaların median tanı yaşı 3,5 ay (1 ay-9 ay), median nakil yaşı 5 ay (1 ay-12 ay)dı. Hazırlama rejimi haploidentik nakil yapılan 8 hastaya (%26,7) verildi. Verici tipinden bağımsız olarak HKHN sonrası ilk yükselen hücrelerin CD8+ T lenfositler olduğu görüldü. NK hücreleri haploidentik nakillerde ve T-B- fenotip taşıyan hastalarda ilk 6 ay yüksek, sonrasında normal ve 3 yıl boyunca kararlı seyir gösterdi. CD3+ T hücrelerin tam uygun nakillerde 1. ayda, haploidentiklerde ise 6. ayda yükseldikleri görüldü. CD4+ hücreler yarı uygun ve tam uygun nakillerde 6. ayda normal düzeye ulaşıyordu. T-B- fenotipli hastalarda CD19+ B hücrelerin 3. ayda normale ulaşip 3 yıl kararlı seyrettiği belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** AKİY, HKHN, tam uygun, yarı uygun, retrospektif, longitudinal

## SUMMARY

### **Immunreconstruction Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Severe Combined Immunodeficiencies (SCID)**

SCIDs, is a severe heterogeneous group of disorders caused by inherited defects in genes controlling development and/or function of T, B or NK cells. Incidence in our country is 1/10 000. SCID is a pediatric emergency, for which early diagnosis and prompt HSCT is life saving. The basic principle of HSCT is to allocate immune system cells with normal function and development capacity for the deficient cell population. The aim of this study is to analyze immunereconstitution longitudinally following HSCT in SCID patients. Total of 30 patients (46 HSCTs) who underwent allogeneic HSCT between years October,1997-October,2013 and followed at least 3 years thereafter were evaluated retrospectively. Two patients deceased following HSCT could not be evaluated for immunereconstitution. A total of 28 patients were analyzed for immunereconstitution following HSCT with The flow cytometric analysis of CD3, CD4, CD8, CD16+56 and CD19 cell counts (BeckmanCoulter, Navios, USA, Soft ware Kaluza). Our study group of HSCT patients consisted of 13 female and 17 male. Half of the patients received stem cells from full matched donors, whereas the rest had haploidentical transplantation. SCID phenotype was T-B- in 13 patients (%43.3), T-B+ in 17 patients (%56,7). Median age of diagnosis was 3,5 months (1-9 mo), median age for transplantation was 5 months (1-12 mo). 8 of 15 patients who had haploidentical HSCT received conditraining chemotherapy regime (%26,7). Regardless of the donor type, the first increasing cell population was CD8+ T cells. In patients with T-B- phenotypes with haploidentical transplant, NK cells were high first 6 months, and reached normal levels with stability up to 3 years thereafter. CD3+ T cell numbers increased in full matched and haploidentical transplants 1 and 6 months respectively. In both haploidentical and full matched transplants CD4+ cells reached normal levels in 6 months. In patients with T-B- phenotype CD19+ B cells reached normal levels in 3 months and remained stable for 3 years.

**Key Words:** SCID, HSCT, full matched, haploidentical, retrospektif, longitudinal

## KAYNAKLAR

- AMROLIA, P., et al, (2000). Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood*, **96** (4): p. 1239-46
- ANTOINE, C., et al, (2003). Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*, **361** (9357): p.553-60
- BASTURK, B., SARI, S., ARAL, A., DALGIC, B. (2011). Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr*, **53**: 364-368
- BERTRAND, Y., et al, (1999). Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation: a retrospective European survey from the European group for bone marrow transplantation and the european society for immunodeficiency. *J Pediatr*, **134** (6): p. 740-8
- BONILLA, F.A., et al, (2005). Practica parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005. **94** (5 Suppl 1): p.S1-63
- BRUTON, O.C. (1952). Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, **9**: 722-727
- BUCKLEY, R.H., SCHIFF, R.I., SCHIFF, S.E., MARKERT, L.M., WILLIAMS, L.W., HARVILLE, T.O., ROBERTS, J.L., PUCK, J.M. (1997). Human severe combined immunodeficiency (SCID): Genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr*, **130** (3): 378-387
- BUCKLEY, R.H., FISCHER, A. (1999a). Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. 'Primary Immunodeficiency Diseases' (Ed. H. D. Ochs, C.I.E Smith, J. M. Puck) de, Oxford University Pres, New York-Oxford, s.459-475
- BUCKLEY, R.H., SCHIFF, S.E., SCHIFF, R.I., MARKERT, M.L., WILLIAMS, L.W., ROBERTS, J.L., MYERS, L.A., WARD, F.E. (1999b). Hematopoietic stem-cell transplantation fort he treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*, **340** (7): 508-516
- BUCKLEY, R.H., (2004b). Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol*, 22: p.625-55
- BROWN, L., et al, (2011). Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood*, **117** (11): p.3243-6
- BURROUGHS, L., and WOOLFREY, A., (2010). Hematopoietic cell transplantation for treatment of primary immune deficiencies. *Cell Ther Transplant*, **2** (8)

- CANDOTTI, F., (2014). Gene transfer into hematopoietic stem cells as treatment for primary immunodeficiency diseases. *Int J Hematol*, **99** (4): p. 383-92
- CASSANI, B., et al, (2008). Altered intracellular and extracellular signaling leads to impaired T-cell functions in ADA-SCID patients. *Blood*, **111** (8): p.4209-19
- CAVAZZANA-CALVO, M., ANDRE-SCHMUTZ, I., FISCHER, A., (2013). Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand?, *Br J Haematol*, **160**: 146-152
- CHAN, K. and J.M. PUCK, (2005). Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, **115** (2): p.391-8
- CİPE, FE., DOGU, F., AYTEKIN, C., YUKSEK, M., KENDİRLİ, T., YILDIRAN, A., BOZDOGAN, G., et al., (2012). HLA-haploidentical transplantations for primary immunodeficiencies: a single-center experience. *Pediatr Transplant*, **16**:451-457
- DİNARDO, L., BROWN, V., PEREZ, E., BUNIN, N., SULLIVAN, KE., (2012). Single-center study of hematopoietic stem cell transplantation for primary immune deficiencies (PIDD). *Pediatr Transplant*, **16**:63-72
- FISCHER, A., LANDAIS, P., FRIEDRICH, W., MORGAN, G., GERRITSEN, B., FASTH, A., PORTA, F., GRISCELLI, C., GOLDMAN, S.F., LEVINSKY, R., VOSSEN, J., (1990). European experience of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet*, **336**: 850-854
- FISHER, A., DEIST, LF., ABINA, SH., SCHMUTZ, IA., BASILE, GS., VILLARTAY, JP., CAVAZZANO-CALVO, M., (2005). Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunological Reviews*, **203**: 98-109
- GENNERY, A.R., SLATTER, M.A., GRANDIN, L., TAUPIN, P., CANT, A.J., VEYS, P., AMROLIA, P.J., et al, (2010). Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. **126**: 601-611
- GIBLETT, E.R., ANDERSON, J.E., COHEN, F., POLLARA, B., MEUWISSEN H.J. (2012). Pillars article: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *The Lancet*, 1972, 300: 1067-1069, 2012 Feb 1, **188** (3): 936-8
- GLANZMAN, E., RINIKER, P. (1950). Esentielle Lymphocytopenie. Ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie. *Ann Pediatr (basel)*, **175**: 1-32
- GRAWUNDER, U. and E. Harfst (2001). How to make ends meet in V (D)J recombination. *Curr Opin Immunol*. **13** (2):p.186-94
- GRIFFITH, L.M, et al, (2009). Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*, **124** (6): p. 1152-60 e12

- GRUNEBaum, E., MAZZOLARI, E., PORTA, F., DALLERA, D., ATKINSON, A., REID, B., NOTARANGELO, L.D., et al. (2006). Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* **295**: 508-518
- HONIG, M., SCHULZ, A., and FRIEDRICH, W., (2011), Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency. *Klin Padiatr*, **223** (6): p. 320-325
- HERSHFIELD, M.S., (1995). PEG-ADA: an alternative to haploidentical bone marrow transplantation and an adjunct to gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Hum Mutat*, **5** (2): p. 107-12
- HITZIG, W.H., WILLI, H. (1961). Hereditary lymphoplasmocytic dysgenesis. *Shweitz Med Wochenschr*, **91**: 1625-33
- İKİNCİOĞULLARI, A. (2015). 22. AİD Kongresi.
- KILIC, S.S., OZEL, M., HAFIZOĞLU, D., KARACA, N.E., AKSU, G., KUTUKCULER, N., (2013). The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol*, **33**: 74-83
- KUTUKCULER, N., GULEZ, N., KARACA, N.E., AKSU, G., BERDELI, A., (2012). Novel mutations and diverse clinical phenotypes in recombina-se-activating gene 1 deficiency. *Ital J Pediatr*. **38**:8
- KWAN, A., et al, (2014). Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*, **312** (7): p.729-38
- LIPSTEIN, E.A., et al, (2010). Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics*, **125** (5): p. e1226-35
- MITCHELL, R., NIVISON-SMITH, I., ANAZODO, A., et al, (2013). Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Onkology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*, **19**: 338-343
- MUKHERJEE, S., and THRASHER, A.J., (2013). Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects. *Gene*, **525** (2): p. 174-81
- MULLER, S.M., et al, (2001). Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*, **98** (6): p.1847-51
- MYERS, L.A, et al, (2002). Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood*, **99** (3):p. 872-8
- NEVEN, B., LEROY, S., DECALUWE, H., et al., (2009). Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*, **113**: 4114-4124

- NOTARANGELO, L.D. (2010). Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*, **125**: 182-194
- PAI, S.Y., et al, (2014). Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009, *N Engl J Med*, **371** (5): p. 434-446
- PARVANEH, N., CASANOVA, J.L., NOTARANGELO, L.D., CONLEY, M.E., (2013). Primary immunodeficiencies: A rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol*, **131**: 314-323
- PICARD, C., et. Al, (2015). Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification From the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. 2015.
- RAILEY, M.D., LOKHNYGINA, Y., and BUCKLEY, R.H., (2009). Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr*, **155** (6): p.834-840 e1
- RIVERS, L. and H.B., GASPAR, (2015). Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*, **100** (7): 667-72
- ROIFMAN, C.M., SOMECH, R., KAVADAS, F., PIRES, L., NAHUM, A., DALAL, I., GRUNEBAUM, E., (2012). Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, **130**: 177-183
- ROSEN, F.S., (1997). Severe Combined Immunodeficiency: A pediatric emergency. *J Pediatr*, **130**: 345-346
- SANAL, O., TEZCAN, I., (2011). Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*, **1238**: 15-23
- SCARSELLI, A., et al, (2015). Longitudinal Evaluation of Immune Reconstitution and B-cell Function After Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, **35** (4): 373-83
- STEPHAN, J.L., VEIKOVA, V., LE DEIST, F., BLANCHE, S., DONADIEU, J., DE SAINT-BASILE, G., DURANDY, A., GRISCELLI, C., FISCHER, A., (1993). Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*, **123**: 564-572
- TABORI, U., et al, (2004). Detection of RAG mutations and prenatal diagnosis in families presenting with either T-B- severe combined immunodeficiency or Omenn' s syndrome. *Clin Genet*, **65** (4): p.322-6
- VERBSKY, J., THAKAR, M., ROUTES, J., (2012). The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, **129**: 622-627
- VEYS, P., (2010). Reduced intensity transplantation for primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*, **30** (1): p. 103-24

WORTH, A.J., BOOTH, C., VEYS, P., (2013). Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol*, **20**: 501-508

YORULMAZ, A., ARTAC, H., KARA, R., KELES, S., REISLI, I., (2008). Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji Immünoloji*, **6**: 127-134

YUKSEK, M., IKINCIOGULLARI, A., DOGU, F., ELHAN, A., YUKSEK, N., REISLI, I., BABACAN, E., (2010). Primary immune deficiency disease awareness among a group of Turkish physicians. *Turk J Pediatr*, **52**: 372-377



## EKLER

### EK 1. HASTA TAKİP FORMU

<b>Adı-Soyadı-Cinsiyeti</b>	:			
<b>Doğum Tarihi</b>	:			
<b>HKHN Sayısı</b>	:			
<b>Son HKHN Tarihi</b>	:			
<b>HKHN Yaşı (ay)</b>	:			
<b>AKİY Fenotipi</b>	:			
<b>HLA uyumu/Tx tipi</b>	<input type="checkbox"/> Tam uygun	<input type="checkbox"/> Yarı uygun		
<b>Hazırlama Rejimi</b>	<input type="checkbox"/> Verildi	<input type="checkbox"/> Verilmedi		
<b>Kök Hücre Kaynağı</b>	<input type="checkbox"/> Periferik Kan	<input type="checkbox"/> Kemik iliği		
<b>Hastanın son durumu</b>	<input type="checkbox"/> Yaşıyor	<input type="checkbox"/> Kaybedildi		
<b>Serum IgA Düzeyi</b>	1. yıl	2.yıl	3.yıl	
<b>Mitojen (PHA) ile T Lenfosit Aktivasyonu</b>	1. yıl	2.yıl	3.yıl	

**EK 2. PERİFERİK KAN LENFOSİT ALT GRUPLARI İNCELEMESİ  
SONUÇLARI: 1, 3, 6, 9, 12, 24. ve 36. aylarda**

**Hastanın Adı :**

CD (%)	3+	16+56	3+4+	3+8+	4+45RO	4+45RA+	19+	BK	TLS
TANIDA									
PT +1. ay									
PT +2. ay									
PT +6. ay									
PT +9. ay									
PT +12. ay									
PT +24. ay									
PT +36. ay									

## ÖZGEÇMİŞ

### 1. BİREYSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : H. Deniz GÜLOĞLU  
**Doğum Yeri / Tarihi** : ANKARA / 31.07.1977  
**Uyruğu** : TC  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Ev Adresi** : Basın Cad. 44/8 Basınevleri Keçiören / ANKARA  
**İş Adresi** : A.Ü Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D İmmünoloji-Allerji Araştırma Laboratuvarı Dikimevi Mamak ANKARA  
**İş Telefon** : 0 312 595 6346  
**GSM** : 0 506 548 8977  
**Fax** : 0 312 319 1440  
**E-mail** : [biyologdnz@gmail.com](mailto:biyologdnz@gmail.com)

### 2. EĞİTİM BİLGİLERİ

**Yüksek Lisans (2015)** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Üniversite (1995-1999)** : Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü  
**Lise (1992-1995)** : Ankara Aydınliköy Lisesi  
**İlk öğretim (1984-1992)** : Ankara Gülhane İlköğretim Okulu

### 3. MESLEKİ DENEYİM

- 1997** : A.Ü Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Merkez Laboratuvarında 2.5 ay süreyle staj
- 1999-2003** : İncekara A.Ş. bünyesinde A.Ü Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Merkez Laboratuvarında “Biyolog” ünvanıyla 6 ay görev; sonrasında 657 sayılı kanunun 4/b maddesine göre “Sözleşmeli Laborant” kadrosuna geçiş ile aynı yerde göreve devam
- 04. 2003- 07.2003** : A.Ü Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Mikrobiyoloji Laboratuvarı
- Ağustos 2003-....** : A.Ü. Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı
- 2011** : Memuriyete geçiş
- 2015** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Temel İmmünoloji Yüksek Lisans Eğitimi

### 4. ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

- Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Üyesi
- Klinik İmmünoloji Derneği Üyesi

## 5. BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

1999-Lisans eğitiminin 4. yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji A.B.D.nin yürüttüğü “Kalıtsal Göz Hastalıkları ” konulu projenin “Hastalıklı Kandan DNA İzolasyonu” aşamasında asistanlarla çalıştı.

## 6. BİLİMSEL ETKİNLİKLER

- **Kitap Bölümleri**

Aydan İkinciogulları, Musa Gökalp Bolkent, **Deniz Güloğlu**, Primer İmmün Yetmezliklerin Tanı ve İzleminde Akan Hücre Ölçer Testlerinin Yeri. Ed. Günnur Deniz, Gülderen Yanıkaya Demirel, Yelken Yayıncılık, 111-129, 2014

- **Science Citation Index (SCI)' de Yer Alan Dergilerdeki Yayınlar**

1. Bozdoğan G, Doğu F, Yüksek M, Aytekin C, Gökdemir D, **Güloğlu D**, İkinciogulları A, Cin Ş, Babacan E. Çocukluk çağı astımında lenfositlerde CD27 ekspresyonu ve serum sCD27 düzeyleri. XII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 6-10 Ekim 2004, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:50.
2. Aytekin C, Yüksek M, Bozdoğan G, **Güloğlu D**, Doğu F, İkinciogulları A, Babacan E. IgA eksikliği: 53 olgunun klinik ve immünolojik özellikleri. 41. Türk Pediatri Kongresi 22-25 Haziran 2005, Ankara, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:645.
3. Kendirli T, Ekim M, İkinciogulları A, Doğu F, Yalçınkaya F, Özçakar Z.B., Yüksel S, **Güloğlu D**, Babacan E. Akut böbrek yetmezliği olan çocuklarda soluble CD27 düzeyi. III. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, 3-7 Nisan 2006 İstanbul, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:341.
4. Ekim M, Kendirli T, İkinciogulları A, Yalçınkaya F, Doğu F, Özçakar ZB, Yüksel S, **Güloğlu DH**, Babacan E. Serum Soluble CD27 in Children With Chronic Renal Failure. XLIII. Congress of the European Renal Association

European Dialysss and Transplant Association (ERA-EDTA). July 15-18 2006, Glasgow, United Kigdom, Program and Abstract Book p:iv28.

5. Bozdogan G, Dogu F, **Güloğlu D**, Yüksek M, Aytekin C, İkinciogullari A. CD27 expression on lymphocyte and sCD27 levels in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010 Nov-Dec;38 (6):327-32.
6. Yıldiran A, Yurdakul E, **Guloglu D**, Dogu F, Arsan S, Arikan M, Cengiz L, Tezcan S, İkinciogullari A. The effect of mode of delivery on T regulatory (Treg) cells of cord blood. *Indian J Pediatr* 2011;78 (10):1234-8.
7. C Aytekin, F Dogu, N Tuygun, G Tanir, **D Guloglu**, S Boisson-Dupuis, J Bustamante, J Feinberg, JL Casanova, A İkinciogullari. Bacille Calmette-Guérin Lymphadenitis and Recurrent Oral Candidiasis in an Infant With a New Mutation Leading to Interleukin-12 Receptor  $\beta$ -1 Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21 (5): 401-404
8. C Aytekin, F Dogu, N Tuygun, G Tanir, **D Guloglu**, S Boisson-Dupuis, J Bustamante, J Feinberg, JL Casanova, A İkinciogullari. Bacille Calmette-Guérin Lymphadenitis and Recurrent Oral Candidiasis in an Infant With a New Mutation Leading to Interleukin-12 Receptor  $\beta$ -1 Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21 (5): 401-404
9. Yüksek M, Erol F, **Güloğlu D**, Doğu F, Elhan AH, Babacan E, İkinciogullari A. Regulatory T cell levels in children with asthma. *Turkish J Pediatr* 2011;53:532-36
10. Seçil Kepil Özdemir, Betül Ayşe Sin, **Deniz Güloğlu**, Aydan İkinciogullari, Zeynep Gençtürk, Zeynep Mısırlıgil, Short-Term Preseasonal Immunotherapy: Is Early Clinical Efficacy Related to the Basophil Response? *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:237-245

- **Yurtiçi Hakemli Dergilerde Yer Alan Yayınlar**

1. Figen Doğu, Alişan Yıldiran, **Deniz Güloğlu**, Funda Erol Çipe, Mutlu Yüksek, Emel Babacan, Aydan İkinciogullari. Serum Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors

of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma. Turk J Med Sci 2008;38 (5):415-419

• **Yurtiçi ve Yurtdışı Kongrelerde Sunulan Poster ve Bildiriler**

1. Bozdoğan G, Doğu F, Yüksek M, Aytekin C, Gökdemir D, **Güloğlu D**, İkinciogulları A, Cin Ş, Babacan E. Çocukluk çağı astımında lenfositlerde CD27 ekspresyonu ve serum sCD27 düzeyleri. XII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 6-10 Ekim 2004, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:50.
2. Aytekin C, Yüksek M, Bozdoğan G, **Güloğlu D**, Doğu F, İkinciogulları A, Babacan E. IgA eksikliği: 53 olgunun klinik ve immünolojik özellikleri. 41. Türk Pediatri Kongresi 22-25 Haziran 2005, Ankara, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:645.
3. Kendirli T, Ekim M, İkinciogulları A, Doğu F, Yalçınkaya F, Özçakar Z.B., Yüksel S, **Güloğlu D**, Babacan E. Akut böbrek yetmezliği olan çocuklarda soluble CD27 düzeyi. III. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, 3-7 Nisan 2006 İstanbul, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:341.
4. Ekim M, Kendirli T, İkinciogulları A, Yalçınkaya F, Doğu F, Özçakar ZB, Yüksel S, **Güloğlu DH**, Babacan E. Serum Soluble CD27 in Children With Chronic Renal Failure. XLIII. Congress of the European Renal Association European Dialysss and Transplant Association (ERA-EDTA). July 15-18 2006, Glasgow, United Kingdom, Program and Abstract Book p:iv28.
5. Doğu F, Alışan Y, **Güloğlu D**, Erol F, Yüksek M, İkinciogulları A, Babacan E. Atopik ve Nonatopik Astımlı Çocuklarda Serum MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve TGF $\beta$  Düzeylerinin Karşılaştırılması. XIV. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi 4-8 Kasım 2006, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:7.
6. Yüksek M, Erol F, **Güloğlu D**, Doğu F, Babacan E, İkinciogulları A. Atopik Astımlı Çocuklarda İnhal Steroid Tedavisinin Regulator (CD4+CD8+FOXP3+) T Hücre Düzeylerine Etkisi (Ön Çalışma). XIV. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi 4-8 Kasım 2006, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:9

7. Taçyıldız N, Özdemir H, Yavuz G, Ünal E, Dinçaslanı H, İkinciogulları A, Doğu F, **Güloğlu D**, Suskan E. The seroprevalence of Kaposi's sarcoma associated herpes virus and human herpes virus-6 seroprevalence in pediatric patients with cancer and healthy children in a Turkish pediatric oncology center. 7th INCTR Annual Meeting, 1-4 March 2007 Sao Paulo, Brazil, Program and Abstract Book, p:iv53.
8. Meltem Güneş, Emel Ünal, Gülsan Yavuz, Nurdan Taçyıldız, Handan Uğur, AYdan İkinciogulları, Figen Doğu, **Deniz Güloğlu**, Kaan Gündüz, İlhan Günalp. Retinoblastomlu olgularda serum soluble Fas ve Fas Ligand Düzeyleri. XVII. Ulusal Kanser Kongresi (19-23 Nisan 2007, Program ve Bildiri Özet Kitabı, S:140
9. M. Yuksek, F. Erol, **D. Guloglu**, F. Dogu; E. Babacan. Regulatory T cell levels in patients with asthma. XXVI Conress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (9-13 June 2007). Allergy 2007;62 (Suppl.83):167
10. Doğu F, Yıldırım A, **Güloğlu D**, Erol F, Yüksek M, Babacan A, İkinciogulları,  
Could serum MMP-9 level and MMP-9/TIMP-1 ratio be used as a serological marker for airway remodelling? XXVI Conress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (9-13 June 2007). Allergy 2007;62 (Suppl.83):195-96
11. Emel Unal Cabi, Meltem Gunes, Gulsan Yavuz, Nurdan Tacyildiz, Aydan İkinciogullari, Figen Dogu, **Deniz Guloglu**, Kaan Gunduz, İlhan Günalp. The levels of serum soluble Fas and soluble Fas Ligand in retinoblastoma cases- preliminary evaluation. 39<sup>th</sup> Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology SIOP 2007 (November 1-3. 2007) Program and Abstract Book p:iv538
12. Aydan İkinciogullari, Sevim Baybek, **Deniz Güloğlu**, Berna Dursun, Meltem Arıkan, Atilla Elhan, Zeynep Mısırlıgil. Can CD63 and/or CD203c expression on basophils be a diagnostic tool in aspirin hypersensitivity? XXIV.

International Congress (17-21 May 2008) ISAC 2008, Program and Abstract Book p:iv141

13. Ucar Y, Dogu F, **Guloglu D**, Arıkan M, Yildiran A, Cipe F, Akar N, İkinciogullari A. Plasma soluble Endothelial Protein C Receptor (EPCR) levels in asthmatic children. XXVII. Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (7-11 June 2008), Program and Abstract Book p:iv843
14. M. Ekim, F. Dogu, **D. Guloglu**, K. Kose, ZB Ozcakar, F. Yalcinkaya, A. İkinciogullari. Serum sFas and sFasL in pediatric dialysis patients. 42<sup>nd</sup> Annual ESPN Meeting, September 11-14 2008, *Pediatr Nephrol* (2008) 23:1610
15. A. Kavaz, M. Ekim, A. İkinciogullari, **D. Guloglu**, ZB Ozcakar, F. Yalcinkaya. Role of Matrix Metalloproteinase-1 and Hyaluronic Acid in acute pyelonephritis. 42<sup>nd</sup> Annual ESPN Meeting, September 11-14 2008, *Pediatr Nephrol* (2008) 23:1701
16. A. Kavaz, M. Ekim, A. İkinciogullari, **D. Güloğlu**, Z.B. Özçakar, F. Yalçinkaya. Matrix Metallopreteinaz-9, Metalloproteinaz-1 Doku İnhibitörü ve Hyaluronik Asitin Akut Piyelonefritteki Rolü. 5. Ulusal Çocuk Nefrolojisi Kongresi ve 3<sup>rd</sup> Southeast European Pediatric Nephrology Working Group Meeting (SEPNWG) 9-12 Ekim 2008, Program and Abstract Book p:iv340
17. A. Kavaz, M. Ekim, A. İkinciogullari, **D. Guloglu**, ZB Ozcakar, F. Yalcinkaya. İnhibitör of Metalloproteinase-1 and Hyaluronic Acid in Acute Pyelonephritis. 5. Ulusal Çocuk Nefrolojisi Kongresi ve 3<sup>rd</sup> Southeast European Pediatric Nephrology Working Group Meeting (SEPNWG) 9-12 Ekim 2008, Program and Abstract Book p:iv341
18. T. Kendirli, A. İkinciogullari, M. Ekim, F. Dogu, F. Yalcinkaya, S. Yuksel, Z. Ozcakar, **D. Guloglu**, B. Doganay, E. Babacan. Soluble CD27 levels in with acute and chronic renal failure. AAAAI Annual Meeting, 13-17 March 2009, *J. Allergy Clin Immunol* February 2009: 123 (2)
19. Ilke Mungan Akın, Begum Atasay, Figen Dogu, Emel Okulu, Saadet Arsan, **Hatice Deniz Karatas**, Serdar Alan, Atilla Kilic, Aydan İkinciogullari,

Tomris Turmen. Oral Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants: Role of T-regulatory cells. Hot Topics in Neonatology (December 5-7, 2010. Program and Abstract Book p:iv372

20. Cipe F, **Karataş D**, Doğu F, Polat M, Arıkan M, Bıyıklı Z, İkinciogulları A. B cell subsets in patients with different types of hypogammaglobulinemia. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 11-15 June 2011, İstanbul, Turkey, p1245.
21. İlke Mungan Akın, Begüm Atasay, Figen Doğu, Emel Okulu, Saadet Arsan, **Hatice Deniz Karataş**, Atila Kılıç, Aydan İkinciogulları, Tomris Türmen. Oral Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants: Role of T-regulatory cells. Hot Topics In Neonatology 2010, December 5-7, 2010, Washington,DC
22. Kepil Özdemir S, Sin BA, **Güloğlu D**, İkinciogulları A, Mısırlıgil Z. The effect of preseasonal grass pollen allergoid immunotherapy on basophil CD203c expression. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 11-15 June 2011, İstanbul
23. Aytekin C, **Güloğlu D**, Arıkan M, Doğu F, Durandy A, İkinciogulları A. Activation-induced cytidine deaminase (AID) geninde heterozigot R190X mutasyonu: geç tanı almış 2 hiper IgM sendromu olgusu. XVIII. Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi 1-4 Kasım 2011, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:60
24. F. Erol Cipe, F. Dogu, **D. Karatas**, C. Aytekin, M. Polat, Z. Biyikli, A. İkinciogullari, B-Cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency and selective IgM deficiency. 15th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiency, 3-6 October 2012, Florence, Italy, Abstract Book P:277
25. F. Dogu, F. Cipe, C. Aytekin, **D. Karatas**, T. Kendirli, A. Yildiran, M. Yuksek, M. Aydogan, S. Haskologlu, G. Bozdogan, H. Artac, I. Reisli, A. İkinciogullari. Severe Combined Immunodeficiency: Clinical, immunological features and outcome in 50 cases.

26. Özdemir SK, **Güloğlu D**, Sin AB, İkinciogulları A, Mısırlıgil Z. Çayır Polenleri ile mevsim öncesi allergoid immünoterapinin periferik kan regülatör T hücreleri üzerindeki etkileri. XVIII. Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi 1-4 Kasım 2011, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S: 81-82)
27. Caner Aytekin, Nilden Tuygun, Selim Gökçe, **Deniz Güloğlu**, Figen Doğu, Aydan İkinciogulları. Selektif ve parsiyel IgA Eksikliği: 264 olgunun klinik özellikler ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. XIX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 07-11 Kasım 2012, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:105
28. Figen Doğu, Zehra Şule Haskoloğlu, **Deniz Güloğlu**, Aydan İkinciogulları. Ağır kombine immün yetmezlikli olgularda GvHD' nin mezenkimal kök hücre transplantı ile tedavisi. XIX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 07-11 Kasım 2012, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:106
29. Figen Doğu, Zehra Şule Haskoloğlu, Funda Çipe, Jean Pierre Villartay, **Deniz Güloğlu**, Aydan İkinciogulları, Cernunnos-XLFDdefekti: Modifiye Fanconi Sendromu hazırlama rejimi+kemik iliği ile sağlanan başarılı tedavi. XIX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 07-11 Kasım 2012, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:125-126
30. Caner Aytekin, Jessica C De Greel, Silvere M Van Der Maarel, Deniz Güloğlu, Figen Doğu, Corry M Weemaes, Aydan İkinciogulları. XIX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 07-11 Kasım 2012, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:127
31. Gülfem Elif Çelik, Ömür Aydın, Deniz Güloğlu, Derya Seçil, Mehmet Melli, Figen Doğu, Aydan İkinciogulları, Betül Ayşe Sin, Yavuz Demirel, Zeynep Mısırlıgil. Aspirin desensitizasyonunun bazofiller üzerine etkisinin araştırılması: Kontrollü bir çalışma. XX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 02-06 Kasım 2013, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:53
32. Zülfikar Akelma, Funda Erol Çipe, Şule Haskoloğlu, Sevda Çam, Caner Aytekin, **Deniz Güloğlu**, Figen Doğu, Aydan İkinciogulları. Kombine immün yetmezlikli olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri. XX. Ulusal Allerji

ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 02-06 Kasım 2013, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:106

33. Musa Gökalp Bolkent, Şule Haskoloğlu, Zülfikar Akelma, **Deniz Güloğlu**, Figen Doğu, Aydan İkinciogulları, MHC Class II Eksikliği nedeniyle izlenen olguların klinik ve laboratuvar özellikleri. XX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 02-06 Kasım 2013, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:108

34. Zehra Şule Haskoloğlu, Figen Doğu, Caner Aytekin, Sevda Çam, **Deniz Güloğlu**, İsmail Reisli, Sevgi Keleş, Aydan İkinciogulları. DOCK 8 Mutasyonu olan 3 olguda başarılı hematopoetik kök hücre nakli (HKHN). XX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 02-06 Kasım 2013, Antalya, Program ve Bildiri Özet Kitabı S:119

## 7. SAHİP OLDUĞU SERTİFİKALAR

**2005-** BeckmanCoulter Cytomix FC500 Akım Sitometri Cihazı ve CXP Software Eğitimi

**2006-** XII. Uygulamalı Flow Sitometri Eğitimi

**2007-** BeckmanCoulter Ürün Sempozyumu

## 8. ALDIĞI BURS/BURSLAR

A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı ile A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı' nın birlikte gerçekleştirdiği ve TÜBİTAK tarafından desteklenen “ Beta laktam antibiyotiklere karşı oluşan erken tip hipersensitivite reaksiyonlarının invitro tanısında bir bazofil aktivasyon belirteci olan CD203C ekspresyonunun değerlendirilmesi” konulu proje kapsamında Eylül 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında TÜBİTAK' tan BİDEB/Proje Bursu almıştır.