



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

SENDROMİK KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLERİN
İMMÜNOLOJİK AÇIDAN DEğERLENDİRİLMESİ: TEK
MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Emre SAğLAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

SENDROMİK KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLERİN
İMMÜNOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK
MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Emre SAĞLAM

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Nesrin GÜLEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmün Sistem	2
2.2.Doğuştan Gelen İmmun Sistem Bozuklukları	2
2.3.Sendromik Kombine İmmun Yetmezlikler	4
2.3.1 Konjenital Trombositopenili İmmun Yetmezlikler	12
2.3.1.1 Wiskott–Aldrich Sendromu	12
2.3.1.2 ARP2/3 Aracılı Filament Dallanma Kusuru	13
2.3.2 DNA Tamir Defektleri	14
2.3.2.1 Ataksi Telenjektazi	14
2.3.2.2.Nijmegen Breakage Sendromu	15
2.3.2.3 Bloom Sendromu	16
2.3.2.4 ICF (İmmün yetmezlik, sentromerik instabilite, fasiyal anomali- Immune deficiency-Centromeric instability Facial anomaly) Sendromu	17
2.3.3 Ek Konjenital Anomalilerle Birlikte Timik Defektler	18
2.3.3.1 DiGeorge Sendromu	18
2.3.4 Hiper IgE Sendromları	19
2.3.4.1 STAT3 Eksikliği (JOB Sendromu)	19
2.3.5 B12 ve Folik Asit Metabolizma Bozuklukları	22
2.3.5.1 Transkobalamin 2 Eksikliği	22
2.3.6 Diğer Defektler	22
2.3.6.1 PNP Eksikliği	22
2.3.6.3 KMT2A Eksikliği	23
2.3.6.4 Kabuki Sendromu	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırma Planı	25
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	25
3.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	25
3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	25
3.5. Araştırmada Kullanılan Değişkenler	25
3.6. İstatistiksel Analiz	27
3.7. Etik Kurul Onayı	27

3.8. Çıkar Çatışması	27
3.9. Çalışma Tasarımı ve Benzerlik Oranı	27
4.BULGULAR	28
4.1.Wiscott Aldrich Sendromuna Ait Bulgular	34
4.2.ARP2/3 Aracılı Dallanma Kusuruna Ait Bulgular	36
4.3.Ataksi Telenjipektazi'ye Ait Bulgular	38
4.4.Nijmegen Breakage Sendromuna Ait Bulgular	41
4.5.Bloom Sendromuna Ait Bulgular	42
4.6.ICF Sendromuna Ait Bulgular	44
4.7.DiGeorge Sendromuna Ait Bulgular	44
4.8.STAT3 Eksikliği'ne Ait Bulgular	47
4.9. Transkobalamin 2 Eksikliği'ne Ait Bulgular	50
4.10. PNP Eksikliği'ne Ait Bulgular	51
4.11. Wiedemann Steiner Sendromuna Ait Bulgular	54
4.12.Kabuki Sendromuna Ait Bulgular	54
5.TARTIŞMA	55
5.1.Wiscott Aldrich Sendromuna Ait Hastalar	55
5.2 ARP2/3 Aracılı Filament Dallanma Kusuru Hastaları	57
5.3.Ataksi Telenjipektazi Hastaları	58
5.4.Nijmegen Breakage Sendromu Hastaları	59
5.5.Bloom Sendromuna Ait Hastalar	60
5.6.ICF Sendromuna Ait Hastalar	61
5.7.DiGeorge Sendromuna Ait Hastalar	61
5.8.STAT3 Eksikliğine Ait Hastalar	63
5.9.Transkobalamin 2 Eksikliğine Ait Hastalar	64
5.10.PNP Eksikliğine Ait Hastalar	65
5.11. Wiedemann Steiner Sendromuna Ait Hastalar	65
5.12. Kabuki Sendromuna Ait Hastalar	66
5.13. Kısıtlılıklar	66
6.SONUÇLAR	66
7.KAYNAKLAR	70
8.EKLER	77

TEŞEKKÜR

Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başladığım ilk günden beri hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen, bana içtenlikle yol gösteren değerli hocam Prof.Dr.Nesrin GÜLEZ'e;

Asistanlık eğitimimin büyük bir kısmında beraber çalıştığım, her işimde yardımına koşan eşkıdemim Dr.Ayşenur AYDIN başta olmak üzere iyi günde kötü günde her zaman varlıklarını hissettiren tüm eşkıdemlerime;

Hastane ortamınının keyifli olmasına katkı sunun tüm Behçet UZ Çocuk Hastalıkları Kliniği ailesine ve asistan arkadaşlarıma;

Hayatıma girdiği andan itibaren desteğini benden bir an olsun esirgemeyen, her zaman koşulsuz sevgisini benimle paylaşan, birlikte büyüdüğümüz sevgili eşim Dr.Elif Ekin TUNGA SAĞLAM'a;

Bana iyi ve dürüst insan olmayı öğreten canım annem Fatma SAĞLAM'a, büyürken her zaman ikinci annem gibi olan ablam Sakine ADANA'ya, her derdimi benimle paylaşıp bana yol gösteren abim Yusuf SAĞLAM'a ve bu hayatta iyi insan olmanın önemini anladığım, rol modelim, her başarımın en büyük pay sahibi babam merhum Mehmet SAĞLAM'a

Vefa borcu olarak teşekkürlerimi sunmaktan onur duyarım.

KISALTMALAR

ALS: Absolü Lenfosit Sayısı

ANA: Anti Nükleer Antikor

ANS: Absolü Nötrofil Sayısı

AT: Ataksi Telenjiectazi

CD16+CD56+: Natural Killer Hücre – Doğal Öldürücü Hücre

CD19 Lenfosit: B-Lenfosit

CD3 Lenfosit: T-Lenfosit

CD3+CD4+: Yardımcı T-Lenfosit

CD3+CD8+: Sitotoksik T-Lenfosit

CMV: Sitomegalovirüs

dGTP: Deoksiguanozin Trifosfat

DİB: Doğuştan gelen immun sistem bozuklukları

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

GOF: Gain of function(Fonksiyonlarda artış)

GTPaz: Guanozin Trifosfat Hidrolaz

HİES: Hiper İmmunglobulin E Sendromu

HKHT: Hemopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

HSV: Herpes Simpleks Virüs

ICF: Immune deficiency-Centromeric instabilitiy Facial anomaly

Ig: İmmünglobülin

IUIS: International Union of Immunological Societies-Uluslararası İmmunoloji Birliği

İGRT: İmmünglobulin Replasman Tedavisi

JAK/STAT: Janus Kinaz, Signal transducers and activators of transcription

KS: Kabuki Sendromu

LOF: Lose of function(Fonksiyonlarda azalma)

NK: Natural Killer – Doğal Öldürücü

OİHA: Otoimmun hemolitik anemi

PİY: Primer immün yetmezlikler

PNP: Pürin nükleosid fosforilaz

SKİY: Sendromik Kombine İmmun Yetmezlik

TC: Transkobalamin II

TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametaksazol

VZV: Varisella Zoster Virüs

WAS: Wiskott–Aldrich Sendromu

WBC: Total Lökosit Sayısı

TABLÖLAR

Tablo 1 Doğuştan gelen immün sistem bozuklukları sınıflandırılması IUIS 2022	3
Tablo 2 Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler IUIS 2022	4
Tablo 3 HİES Skorlaması	21
Tablo 4 SKİY Mutasyon tanımlanan genler	30
Tablo 5 SKİY hastalarının hematolojik verileri	31
Tablo 6 SKİY Tedavi Yaklaşımları	34
Tablo 7 WAS’a ait hasta verileri	35
Tablo 8 WAS’a ait hematolojik veriler	35
Tablo 9 WAS’a ait immünolojik veriler	36
Tablo 10 ARP2/3 Hastaları	37
Tablo 11 ARP2/3’e ait hematolojik veriler	37
Tablo 12 ARP2/3’e ait lenfosit alt grubu verileri	38
Tablo 13 Ataksi Telenjiektazi’ye ait süresel veriler	39
Tablo 14 Ataksi Telenjiektazi’ye ait hematolojik veriler	39
Tablo 15 Ataksi Telenjiektazi’ye ait immünolojik veriler	40
Tablo 16 Ataksi Telenjiektazi’ye ait lenfosit alt grupları	40
Tablo 17 Ataksi Telenjiektazi Komplikasyonları	41
Tablo 18 Bloom Sendromu’na ait veriler	42
Tablo 19 Bloom Sendromu’na ait hematolojik veriler	43
Tablo 20 Bloom Sendromu’na ait immünolojik veriler	43
Tablo 21 DiGeorge Sendromu’na ait süresel veriler	45
Tablo 22 DiGeorge Sendromu’na ait hematolojik veriler	45
Tablo 23 DiGeorge Sendromu’na ait immünolojik veriler	46
Tablo 24 DiGeorge Sendromu’na ait lenfosit alt grupları	46
Tablo 25 STAT3 Eksikliği’ne ait süresel veriler	48
Tablo 26 STAT3 Eksikliği’ne ait hematolojik veriler	48
Tablo 27 STAT3 Eksikliği’ne immünolojik veriler	49
Tablo 28 Transkobalamin 2 Eksikliği’ne ait veriler	50
Tablo 29 Transkobalamin 2 Eksikliği’ne ait hematolojik veriler	50
Tablo 30 Transkobalamin 2 Eksikliği’ne ait immünolojik veriler	51
Tablo 31 PNP Eksikliği’ne ait veriler	52
Tablo 32 PNP Eksikliği’ne ait hematolojik veriler	52
Tablo 33 PNP Eksikliği’ne ait immünolojik veriler	53

ŞEKİLLER

Şekil 1 SKİY hastaların geliş şikayeti	28
Şekil 2 SKİY incelenen risk faktörleri	29
Şekil 3 SKİY alt grupları	29
Şekil 4 SKİY hastaların primer tanılarına göre dağılımı	30
Şekil 5 SKİY immünglobulin değerleri	31
Şekil 6 SKİY lenfosit paneli değerlendirilmesi	32
Şekil 7 SKİY Enfeksiyon Sıklığı	32
Şekil 8 SKİY’de eşlik eden otoimmünite	33
Şekil 9 SKİY eşlik eden klinik bozukluklar	33

ÖZET

Giriş: İmmün sistem, vücudu zararlı organizmalara karşı koruyan, aynı zamanda homeostazın korunmasında da önemli bir savunma sistemidir. Primer immün yetmezlikler, ya da daha yaygın adıyla Doğuştan Gelen İmmün Sistem Bozuklukları , bağışıklık sisteminin doğuştan veya sonradan gelişen bir bölümündeki genetik hatalar nedeniyle ortaya çıkar. Uluslararası İmmünoloji Birliği (IUIS) tarafından yapılan bir araştırma, immün yetmezlik ile ilişkili genetik sendromları 9 alt grupta tanımlamıştır.

Amaç: IUIS tarafından tanımlanan sendromik kombine immün yetmezlik (SKİY) grubuna dahil olup genetik tanı almış hastaların retrospektif olarak kayıtlı verilerini incelenmek ve hastaların immünolojik, klinik ve demografik özelliklerini daha iyi anlamayı ve literatürdeki bilgiyi zenginleştirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif tanımlayıcı çalışma, S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmunoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2004 - 31 Aralık 2023 tarihleri arasında SKİY nedeni ile takipli, 74 hasta ile gerçekleştirmiştir. Hastaların sahip oldukları mutasyon, demografik verileri, immünolojik laboratuvar verileri, klinik bulguları, izlem ve tedavileri, varsa diğer sistem etkilenmeleri, malignite varlığı değerlendirilecektir.

Bulgular: SKİY hastalarının %54,1'i erkek, %45,9'u kadın olarak saptanmıştır. Hastaların en sık başvuru nedeni %50 oran ile dismorfik bulgu varlığıdır. Hastaların soygeçmişinde ebeveyn akrabalığı %39,2, ailede immün yetmezlik %25,7 oranında idi. IUIS tarafından tanımlanan SKİY alt gruplarına göre değerlendirildiğinde hastalarımız arasında en sık %41,9 Timik Defektler saptandı. Hastaların hematolojik ve immünolojik parametreleri hastalık gruplarına göre kategorize edildi. Hastalarda, % 24.3 invaziv enfeksiyon, % 17.6 otoimmünite, %8,1 malignite ve %14,8 exitus görüldü. Aşı yanıtı AntiHbs %41.9, anti tetanus %75.7 negatif idi. Hastaların %79,7'si izlemde immün globülin replasman tedavisi ve/veya antibiyotik-antifungal profilaksi, %9,5 hemapoetik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştı.

Sonuç: SKİY hastaları nadir hastalıklar grubunda olup önceden tanımlanmış parametreler doğrultusunda hastalar uygun tetkik ve tedavilerle yönetilirken yeni araştırmalar ve vakalar eşliğinde literatür bilgileri de değişebilmektedir. Bu değişikliklerin bildirilmesi ile uluslararası sınıflandırma sistemleri belirli periyotlarla güncellenmektedir. Biz de bu çalışma ile bu noktaları vurgulayarak literatüre katkı sağladığımızı dşnmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İmmunit, Doğuştan İmmun Sistem Bozuklukları, Sendromik Kombine İmmun Yetmezlik, Sendrom, Uluslararası İmmunoloji Birliği Sınıflaması(IUIS)



ABSTRACT

Introduction: The immune system is a defense system that protects the body against harmful organisms and is also important in maintaining homeostasis. Primary immunodeficiencies, or more commonly known as Congenital Immune System Disorders, are caused by genetic defects in a part of the immune system that is either innate or acquired. A study by the International Union of Immunology (IUIS) has defined genetic syndromes associated with immunodeficiency in 9 subgroups.

Objective: The aim of this study was to examine retrospectively recorded data of genetically diagnosed patients with syndromic combined immunodeficiency (SCID) as defined by IUIS and to better understand the immunological, clinical and demographic characteristics of the patients and to enrich the knowledge in the literature.

Materials and Methods: This retrospective descriptive study was conducted with 74 patients who were followed up in the Pediatric Immunology Polyclinic of S.B.U. Izmir Dr. Behçet Uz Training and Research Hospital between January 1, 2004 and December 31, 2023. The mutation, demographic data, immunologic laboratory data, clinical findings, follow-up and treatment, other system effects, if any, and presence of malignancy will be evaluated.

Results: 54.1% of SCID patients were male and 45.9% were female. The most common reason for presentation was the presence of dysmorphic findings with a rate of 50%. In the family history of the patients, parental consanguinity was 39.2% and family immunodeficiency was 25.7%. When evaluated according to the SCID subgroups defined by IUIS, thymic defects were the most common among our patients with a rate of 41.9%. Hematological and immunological parameters of the patients were categorized according to disease groups. Invasive infection was seen in 24.3%, autoimmunity in 17.6%, malignancy in 8.1% and exitus in 14.8%. Vaccine response was 41.9% anti Hbs and 75.7% anti tetanus negative. Immune globulin replacement therapy and/or antibiotic-antifungal prophylaxis were administered in 79.7% of patients and hemapoietic stem cell transplantation in 9.5%.

Conclusion: Patients with SCID are in the group of rare diseases and while patients are managed with appropriate investigations and treatments in accordance with predefined parameters, literature information may change with new research and cases. International classification systems are updated periodically with the notification of these changes. We think that we have contributed to the literature by emphasizing these points with this study.

Keywords: Immunity, Congenital Immune System Disorders, Syndromic Combined Immunodeficiency, Syndrome, International Union of Immunology Classification (IUIS)



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İmmun sistem vücudun içinden ve dışından gelebilecek herhangi bir zararlı organizmaya karşı vücudu savunmakla görevli olan sistemdir. Vücutta homeostazın sağlanmasında da önemli rol oynar. Organ, hücre ve dokulardan oluşan karmaşık bir yapıdır. İmmun yanıtta, antijenin sistem tarafından tanındıktan sonra, yanıtı organize edebilecek immünolojik bakımdan elverişli belirli sayıda hücrenin harekete geçmesi gerekir. Herhangi bir antijene karşı gelişen immün yanıt fonksiyonunu tamamladıktan sonra, eğer bu yanıtta daha fazla ihtiyaç duyulmuyor ise gerekli mekanizmalar devreye girerek immün sistem dinlenme haline geçer. Bu sayede enfeksiyon, malignite, otoimmünite, otoinflamasyon ve alerji engellenmiş olur(1).

Primer immün yetmezlikler (PİY) yada daha güncel ismiyle Doğuştan gelen immün sistem bozuklukları(DİB), bağışıklık sisteminin doğuştan veya sonradan edinilen kolundaki, enfeksiyona ve/veya bağışıklık sistemi düzensizliğine karşı artan duyarlılığa neden olan genetik kusurlardır. DİB'in 1.000 ila 2.000 doğumda 1'de meydana geldiği tahmin edilmektedir ve buna bağlı morbidite ve mortalite yüksektir. Erken tanı, hızlı tedavi ve müdahale, ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesine yardımcı olabileceğinden, DİB'in erken tanısı önemlidir(2).

Doğuştan gelen immün sistem bozukluklarının çoğunda, sık görülen enfeksiyonlar ve kusurlu bağışıklık fonksiyonuna bağlı komplikasyonlar ana klinik belirtilerdir. Çoğu insan bağışıklık yetersizliği dışında fenotipik anormallikler yaşamaz. Buna karşılık, sendromik immün yetmezlik bozuklukları, diğer organ sistemlerindeki anormallikleri ve immün yetmezliği içerir. Bu hastalıkların çoğu tanınabilir genetik sendromlardır(3).

Uluslararası İmmunoloji Birliği(IUIS) tarafından yapılan çalışma sonucu immün yetmezliğin eşlik ettiği genetik sendromlar bir alt grup olarak sınıflandırılmış olup bu sendromlarda eşlik eden komponentler tanımlanmıştır(4).

Bu çalışmada IUIS tarafından tanımlanan sendromik kombine immün yetmezlik(SKİY) grubuna dahil olan ve genetik tanısı olan hastaların retrospektif

olarak geliş semptomu, semptom başlangıç yaşı, genetik tanı yaşı, almakta olduğu tedavi, immunglobulin replasman tedavisi (İGRT) alma durumu, hemopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT) öyküsü, exitus olma durumu, hemogram verileri, lenfosit alt grup flowsitometrik verileri, aşılarla karşı antikor yanıtları, immunglobulin değerleri, otoimmünite durumu ve kanser gelişimi gibi verileri incelenerek SKİY’li hastaların immünolojik, klinik ve demografik verilerinin ortaya konması ve bu konuda literatürün zenginleştirilmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmün sistem homeostazı sağlanmasında rol oynayan , vücudu kendinden olan veya olmayan her türlü etkene karşı savunmakla görevli, organ, hücre ve dokulardan oluşan karmaşık bir yapıdır. Antijen immün sistem tarafından tanınır ve immünolojik açıdan görevli hücreler tarafından uygun görülürse gereken yanıt oluşturulur. İhtiyaç ortadan kalktığında ise gerekli mekanizmalar sonucu immün sistem kendini dinlenmeye alır. Bunun sonucunda enfeksiyon, malignite, otoimmünite, otoinflamasyon ve alerji engellenmiş olur.

Vücudu koruma göreviyle donatılmış olan bağışıklık sistemi, doğal (doğuştan) ve edinsel (kazanılmış) immün yanıtlar olarak iki temel grupta incelenmektedir. Bu iki sistem, birbirleriyle bağlantılı ve uyum içinde çalışarak organizmanın savunmasında önemli bir rol oynar(5).

2.2.Doğuştan Gelen İmmün Sistem Bozuklukları

Doğal ve edinsel immün sistem, koordinasyon halindeki görevlerini yerine getirerek bireyin yaşamını idame ettirmesini ve enfeksiyonlara karşı direnç kazanmasını sağlar. Bu iki sistem, adeta bir orkestra gibi uyum içinde çalışır. Eğer bu sistemlerin bileşenlerinden herhangi bir hücre, hücre reseptörü, sitokin, hücre içi uyaran proteinleri, bağlanma proteinleri veya düzenleyici proteinler eksikse veya anormal fonksiyon gösteriyorsa, bu durum doğuştan gelen immün sistem bozuklukları olarak tanımlanır.

Doğuştan gelen immün sistem bozuklukları,kronik veya tekrarlayan bakteri, mantar, parazit ve virüs kaynaklı enfeksiyonlar, malignite, lenfoproliferasyon, otoimmünite, otoinflamasyon ile karakterize bir hastalık grubudur(6,7).

Uluslararası İmmunoloji Birliği Sınıflaması(IUIS) doğuştan gelen immün sistem bozukluklarını 10 ana grupta incelemektedir. Bu gruplar tablo 1’de gösterilmiştir(4).

Tablo 1 Doğuştan gelen immün sistem bozuklukları sınıflandırılması IUIS 2022

1.Kombine T ve B hücre immün yetmezlikler (KİY)	2.Sendromik kombine immün yetmezlikler (SKİY)
3.Primer antikor eksiklikleri	4.İmmün disregülasyon hastalıkları
5.Konjenital fagosit sayı ve fonksiyon bozuklukları	6.İntrensek ve doğal immün sistem eksiklikleri
7.Otoinflamatuar hastalıklar	8.Kompleman eksiklikleri
9.Kemik iliği yetmezlikleri	10.PİY fenokopileri

Doğuştan immün bozukluklarda otoimmünite, otoinflamasyon, alerji ve malignite görülebilmekte ve bazen baskın klinik durum olabilmektedir. Bu hastalıklar moleküler, hücrel ve immünolojik olarak analiz edilip destekleyici (enfeksiyon ve enflamasyonun önlenmesi ve tedavisi), kesin (Kemik iliği transplantasyonu, gen tedavisi) ve hedefe yönelik (enzim replasman tedavisi, sitokin uygulaması, terapötik antikorlar, küçük molekül inhibitörleri) tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir(8).

DİB’in fenotip ve genetik spektrumunda ağır kombine immün yetmezliğin ilk olarak tanımlandığı 1950’den bu yana gittikçe artan sayıda hastalık tanımlanmaktadır. Moleküler genetik alanındaki gelişmeler özellikle kombine immün defektlerdeki genetik etyolojinin artan sayıda tanımlanmasına imkan sağlamıştır. Kombine immün yetmezlik ve ağır kombine immün yetmezlikler T lenfositteki sayısal ve/veya fonksiyonel defektlerle karakterizedir. Aynı zamanda yukarıda da bahsettiğimiz gibi erken başlangıçlı yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar yanında immüdisregülasyonun değişik formlarıyla da (otoimmün sitopeni, organ spesifik otoimmünite, lenfoproliferasyon) karşımıza çıkabilirler.

Sendromik kombine immün yetmezlikler ise doğuştan var olan farklı organları ilgilendiren sendromik bulguların eşlik ettiği T hücre fonksiyon yada sayısının etkilendiği doğuştan immün yetmezliklerin bir grubudur. Diğer DİB alt gruplarından ise primer antikor eksiklikleri en sık rastlanılan hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu

çalışmada hastanemizde izlediğimiz sendromik kombine immün yetmezlikleri değerlendirmeyi amaçladığımız için bundan sonraki genel bilgilerde SKİY daha ayrıntılı bir şekilde irdelenmiştir.

2.3. Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler

Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler (SKİY) immün sistemle birlikte tüm sistemlerin tutulabildiği patolojilerdir. Sendromik olmayan primer immün yetmezliklerden farklı olarak non-immün patolojiler daha sık gözlenir(9). SKİY’de genetik mekanizmalar rol alabildiği gibi genetik dayanağı açıklanamamış olanlar da mevcuttur. SKİY’de genetik mekanizmalardan kaynaklanan hücre bazındaki süreçler çoklu hücre serilerinin ve organların etkilenmesine neden olmaktadır. Örneğin DNA Tamir Bozuklukları her bir hücreyi etkileyerek gelişme geriliği, merkezi veya periferik sinir sistemi patolojileri, olası malign süreçlerin başlaması ve enfeksiyona yatkınlığa neden olabilmektedir. Hiper-IgE sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu benzeri SKİY’de ise, aynı olmayan hücrelerdeki reseptör düzeyindeki sinyal molekülleri bozulur ve bu sayede birden çok sistemde patolojilere yol açar(10). SKİY kendi içerisinde 9 farklı grupta incelenmektedir. Bu gruplar tablo 2’de gösterilmiştir(4).

Tablo 2 Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler IUIS 2022

1) Konjenital Trombositopenili İmmün Yetmezlikler							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmünglobulin	Klinik
Wiskott-Aldrich sendromu	WAS	X’e bağlı	300392	Progresif düşüş ve AntiCD3’e anormal lenfosit yanıtı	Normal	Düşük IgM ve polisakkaritlere karşı antikor yanıtı. Yüksek IgA ve IgE	Mikrotrombositopeni, egzama, tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar, kanlı ishal, lenfoma, otoimmün hastalıklar, IgA nefropatisi.
WIP eksikliği	WIPF1	Otozomal Resesif	602357	Azalmış, CD3’e defektif yanıt	Normal yada azalmış	Normal, IgE yüksekliği olabilir	Trombositopenili veya trombositopenisiz küçük trombositler, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, egzama, kanlı ishal
Arp2/3 aracılı filament dallanma kusuru	ARP1BC	Otozomal Resesif	604223	Normal	Normal	Normal, IgE ve IgA yüksekliği olabilir.	Normal hacimli hafif trombositopeni, tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar; kolit, vaskülit, otoantikorlar (ANA, ANCA), eozinofili; kusurlu Arp2/3 filamenti dallanması

2)DNA Tamir Defektleri							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
Ataksi-Telenjektazi	ATM	Otozomal Resesif	607585	Düşüktür. Mitojenlere karşı zayıf proliferasyon	Normal	Genellikle düşük IgA, IgE ve IgG alt sınıfları, artan IgM	Ataksi, özellikle sklera teleanjiektazisi; pulmoner enfeksiyonlar; lenforetiküler ve diğer maligniteler; artmış alfa fetoprotein; artmış radyosensitivite, kromozomal instabilite ve kromozomal translokasyonlar
Nijmegen breakage sendromu	NBS1	Otozomal Resesif	602667	Treg ve T hücrelerde azalma	Değişken	Genellikle düşük IgA, IgE ve IgG alt sınıfları, artan IgM	Mikrosefali, dismorfik yüz; lenfomalar ve solid tümörler; artmış radyosensitivite; kromozomal instabilite
Bloom Sendromu	BLM	Otozomal Resesif	604610	Normal	Normal	Düşük	Kısa boy, dismorfik yüz, güneşe duyarlı eritem; kemik iliği yetmezliği; lösemi, lenfoma; kromozomal instabilite
ICF sendromu (Tip 1,2,3,4)	DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS	Otozomal Resesif	602609, 614064, 609937, 603946	Düşük veya normal	Düşük veya normal	Hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi. Değişken antikor yanıtı	Dismorfik yüz özellikleri, gelişimsel gecikme, makroglosi; bakteriyel/fırsatçı enfeksiyonlar; malabsorpsiyon; sitopeniler; maligniteler; kromozomların multiradyal konfigürasyonları
PMS2 Eksikliği	PMS2	Otozomal Resesif	600259	Normal	Azalmış	Düşük IgA ve IgG, yüksek IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar, cafe au lait lekeleri, lenfoma, kolorektal karsinom ve beyin tümörü
RIDDLE Sendromu	RNF168	Otozomal Resesif	612688	Normal	Normal	Düşük IgG veya IgA	Kısa boy, ataksiye bağlı hafif motor kontrol kusuru; öğrenme güçlüklerine rağmen normal zeka; mikrosefaliye bağlı hafif yüz dismorfizmi; artmış radyosensitivite
MCM4 Eksikliği	MCM4	Otozomal Resesif	602638	Normal	Normal	Normal	Sayı ve fonksiyon olarak azalmış NK hücreleri, viral enfeksiyonlar(EBV, HSV, VZV), kısa boy, B hücreli lenfoma, adrenal yetmezlik
POLA1 Eksikliği	POLA1	X'e bağlı kalıtım	301220	Değerlendirme yok	Değerlendirme yok	Değerlendirme yok	Hiperpigmentasyon, karakteristik yüz görünümü, akciğer ve gastroenteral sistem tutulumu
POLE1 Eksikliği	POLE1	Otozomal Resesif	174762	Normal; azalmış T hücre proliferasyonu	Azalmış hafıza B hücreleri	Düşük IgG2 ve IgM	Tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları ve menenjitler, kısa boy, dismorfik yüz görünümü
POLE2 Eksikliği	POLE2	Otozomal Resesif	602670	Lenfopeni	Çok azalmış	Hipogamaglobulinemi	Tekrarlayan enfeksiyonlar, yaygın BCG enfeksiyonu, otoimmünite(tip 1 diyabet), hipotiroidi, dismorfik yüz görünümü

2)DNA Tamir Defektleri(devamı)							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
Ligaz1 Eksikliği	LIG1	Otozomal Resesif	126391	Lenfopeni	Normal	Hipogamaglobu nemi	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, gelişme geriliği, güneş ve radyasyon duyarlılığı, makrositik kırmızı kan hücreleri
NSMCE3 Eksikliği	NSMCE3	Otozomal Resesif	608243	Azalmış	Normal	Normal IgG ve IgA, artmış veya normal IgM	Şiddetli akciğer hastalıkları (sıklıkla viral), timik hipoplazi, kromozomal kırılma, radyasyon duyarlılığı
ERCC6L2 (Hebo Eksikliği)	ERCC6L2	Otozomal Resesif	615667	Lenfopeni	Azalmış	Normal	Disformik yüz görünümü, mikrosefali, kemik iliği yetmezliği
GIN1 Eksikliği	GIN1	Otozomal Resesif	610608	Normal veya azalmış	Normal veya azalmış	Yüksek IgA, düşük IgG ve IgM	Nötropeni, IUGR, çok düşük NK hücreleri
MCM10 Eksikliği	MCM10	Otozomal Resesif	619313	Normal veya azalmış	Azalmış	Normal IgM ve IgA, azalmış IgG	Şiddetli CMV enfeksiyonları, HLH benzeri reaksiyonlar, sayı ve fonksiyon olarak azalmış NK hücreleri

3) Ek Konjenital Anomalilerle Birlikte Timik Defektler							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
DiGeorge Sendromu	22q11	Otozomal Resesif	602054	Azalmış veya normal	Normal	Normal veya azalmış	Hipoparatiroidi, konotrunkal kardiyak malformasyonlar, yarı damak, yarı dudak, anormal yüz görünümü, zeka geriliği
TBX1 Eksikliği	TBX1	Otozomal Resesif	602054	Azalmış veya normal			
CHARGE sendromu	CHD7	Otozomal Resesif	608892	Azalmış veya normal	Normal	Normal veya azalmış	Gözlerde kolobom, kalp anomalileri, koanal atrezi, zeka geriliği, genital ve kulak anomalileri
	SEMA3E	Otozomal Resesif	608166				
	Unkown						
FOXN1 eksikliği	FOXN1	Otozomal Resesif	601705	Çok azalmış	Normal	Azalmış	Şiddetli enfeksiyonlar, anormal tipik epitel, immün yetmezlik, konjenital alopesi, tırnak distrofisi, nöral tüp defektleri
Kromozom 10p13-p14 delesyon sendromu	Del10p13-p14	Otozomal Dominant	601362	Normal, nadiren lenfopeni ve azalma	Normal	Normal	Hipoparatiroidizm, böbrek hastalıkları, sağırılık, büyüme gelişme geriliği, dismorfik yüz görünümü, kardiyak defektler, tekrarlayan enfeksiyonlar
Kromozom 11qdelesyon sendromu (Jacobsen sendromu)	11q23del	Otozomal Dominant	147791	Lenfopeni; düşük NK hücreleri	Azalmış	Hipogamaglobunemi	Tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları, çoklu sigiller, dismorfik yüz görünümü, büyüme gelişme geriliği

4) İmmuno-osseöz Displaziler							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
Kıkırdak kılı hipoplazisi	RMRP	Otozomal Resesif	157660	Normal ile ciddi derecede azalmaya kadar değişken	Azalmış	Normal veya azalmış	Metafiz kökenli kısa bacaklı cücelik, seyrek saç, kemik iliği yetmezliği, otoimmunité, lenfoma, bozulmuş spermatogenez, nöronal bağırsak displazisi
Schimke İmmüno-osseöz displazi	SMARCA L1	Otozomal Resesif	606622	Azalmış	Azalmış	Normal	Kısa boy, spondiloeipifizyel displazi, intrauterin gelişme geriliği, nöropati, bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar, kemik iliği yetmezliği
MYSM1 eksikliği	MYSM1	Otozomal Resesif	612176	Azalmış	Azalmış	Hipogamaglobu nemi	Kısa boy, tekrarlayan enfeksiyonlar, konjenital kemik iliği yetmezliği, myelodisplazi, B hücre kaynaklı immün yetmezlik, iskelet anomalileri, katarakt, gelişimsel gecikme
MOPD1 Eksikliği (Roifman sendromu)	RNU4ATA C	Otozomal Resesif	601428	Azalmış	Azalmış	Hipogamaglobu nemi	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, lenfadenopati, spondiloeipifizyel displazi, şiddetli intrauterin gelişme geriliği, retinal distrofi, dismorfik yüz görünümü, kısa boy, olası mikrosefali
İmmünoskeletal displazi nörogelişimsel anormallikler (EXTL3 eksikliği)	EXTL3	Otozomal Resesif	617425	Azalmış	Normal	Normal veya azalmış	Kısa boy, spinal servikal tıkanıklık, nörogelişimsel bozulma, eozinofili, olası erken infant ölümü

5)Hiper IgE Sendromları							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
AD-HIES STAT3 eksikliği (JOB sendromu)	STAT3	Otozomal Dominant LOF (Loss of fonksiyon = fonksiyon kaybı)	147060	Genel olarak normal	Normal	Çok yüksek IgE, spesifik antikor üretimi azalmış	Ayırt edici yüz özellikleri(geniş burun köprüsü), S.aureus'a bağlı bakteriyel enfeksiyonlar, pulmoner Aspergillus, Pneumocystis Jirovecii, ekzema, mukokutanöz kandidiyazis, hiperekstensibl eklemler, osteoporoz ve kemik fraktürleri, skolyoz, düşmemiş süt dişleri, koroner ve serebral anevrizmalar

5)Hiper IgE Sendromları(devamı)							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
IL6 reseptör eksikliği	IL6R	Otozomal Resesif	147880	Normal veya azalmış	Normal	Normal veya azalmış IgM, IgA ve IgM. Çok yüksek IgE, spesifik antikor üretimi azalmış	Tekrarlayan piyogenik enfeksiyonlar, soğuk apse, dolaşımda yüksek IL-6 düzeyleri
IL6 sinyal dönüştürücü(IL6ST) eksikliği	IL6ST	Otozomal Resesif	618523	Azalmış Th17 hücreleri	Azalmış	Çok yüksek IgE, spesifik antikor üretimi azalmış	Bakteriyel enfeksiyonlar, çıban, egzema, akciğer apseleri, pnömosel, kemik fraktürleri, skolyoz, süt dişlerinin retansiyonu, kraniosinütozis
IL6ST eksikliği (kısmi)	IL6ST	Otozomal Dominant	619752	Normal	Normal	Normal veya azalmış IgM, IgA ve IgM. Çok yüksek IgE,	Dermatit, egzema, tekrarlayan cilt enfeksiyonları, pnömoni, bronşektezi, ağır sekonder pulmoner aspergilloza eşlik eden pnömosel, bağ doku hastalıkları
ZNF341 eksikliği	ZNF341	Otozomal Resesif	618282	Azalmış Th17 ve NK hücreleri	Normal	Yüksek IgE ve IgG. Spesifik antikor üretimi azalmış	Hafif dismorfik yüz görünümü, erken başlangıçlı egzema, bakteriyel cilt enfeksiyonları, apseler, tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları, akciğer apseleri ve pnömosel, kemik fraktürleri
ERBIN eksikliği	ERBB2IP	Otozomal Dominant	606944	Artmış dolaşımsal Treg hücreleri	Normal	Orta derecede artmış IgE	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, egzema, skolyoz, bazı hastalarda arteriyel dilatasyon
Loeys-Dietz sendromu	TGFBR1	Otozomal	609192	Normal	Normal	Artmış IgE	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, egzema, besin alerjileri, skolyoz, aort anevrizması
	TGFBR2	Dominant	610168				
Comel-Netherton sendromu	SPINK5	Otozomal Resesif	605010	Normal	Azalmış	Yüksek IgE ve IgA	Konjenital iktiyozis, bambu saç, artmış bakteriyel enfeksiyonlar, gelişim geriliği
PGM3 eksikliği	PGM3	Otozomal Resesif	172100	CD8 ve CD4 hücreler azalabilir	Azalmış	Normal veya yükselmiş IgG ve IgA. Çok yükselmiş IgE ve eozinofili	Şiddetli atopi, otoimmünite, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, iskelet anomalileri/displazisi, boy kısalığı, bradidaktili, dismorfik yüz görünümü, zihinsel engellilik, bilişsel bozukluk gecikmiş merkezi sinir sistemi myelinizasyonu
CARD11 eksikliği	CARD11	Otozomal Dominant LOF	617638	Normal	Normal veya azalmış	Yüksek IgE, spesifik antikor üretimi azalmış	Değişken atopi, egzema, besin alerjileri, eozinofili, kutanöz viral enfeksiyonlar, tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları, lenfoma

6) B12 ve Folik Asit Metabolizması Defektleri							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmünglobulin	Klinik
Transkobalamin 2 eksikliği	TCN2	Otozomal Resesif	613441	Normal	Değişken	Azalmış	Megaloblastik anemi, pansitopeni, uzun süre tedavi edilmezse zihinsel kısıtlılık
SLC46A1/P CFT eksikliğine neden olan kalıtsal folat malabsorpsiyonu	SLC46A1	Otozomal Resesif	229050	Değişken	Değişken	Azalmış	Megaloblastik anemi, uzun süre tedavi edilmezse zihinsel kısıtlılık
Metilen-tetrahidrofolat dehidrojenaz 1 (MTHFD1) eksikliği	MTHFD1	Otozomal Resesif	172460	Normal	Düşük	Azalmış. Konjuge polisakkarit antijenlere karşı zayıf antikor yanıtı	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, Pneumocystis jirovecii, megaloblastik anemi, nötropeni, nöbet, zeka kısıtlılığı, folata yanıt

7) İmmün Yetmezlikli Anhidrotik Ektodermodisplaziler (EDA-ID)							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmünglobulin	Klinik
NEMO nedeniyle EDA-ID/IKBKG eksikliği	IKBKG	X'e bağlı	300248	Normal veya azalmış	Normal	Azalmış. Bazen IgA ve IgM artabilir. Zayıf spesifik antikor yanıtı	Anhidrotik ektodermal displazi, değişken enfeksiyonlar(bakteri, virüs, mantar, mikobakteri), kolit, ciltte değişken defektler, saç ve dişte değişken defektler, monosit disfonksiyonu
IKBA GOF nedeniyle EDA-ID mutasyonu	NFKB1A	Otozomal Dominant (Growth of fonction = fonksiyon artımı)	164008	Normal	Normal	Azalmış IgG ve IgA, artmış IgM. Zayıf spesifik antikor yanıtı	Anhidrotik ektodermal displazi, değişken enfeksiyonlar(bakteri, virüs, mantar, mikobakteri), kolit, ciltte değişken defektler, saç ve dişte değişken defektler, T hücre ve monosit disfonksiyonu
IKBKB GOF nedeniyle EDA-ID mutasyonu	IKBKB	Otozomal Dominant GOF	618204	Azalmış	Sayısal olarak normal olmasına karşın azalmış fonksiyon	Azalmış	Tekrarlayan bakteriyel, viral, mantar enfeksiyonları. Değişken ektodermal defektler

8) Kalsiyum Kanal Defektleri							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
ORAI-1 eksikliği	ORAI1	Otozomal Resesif	610277	Normal	Normal	Normal	Otoimmünite, ilerleyici olmayan miyopati
STIM1 eksikliği	STIM1	Otozomal Resesif	605921				
CRACR2A eksikliği	CRACR2A	Otozomal Resesif	-	Hafif sayısal azalma	Normal	Azalmış	Geç başlangıçlı kronik ishal, pnömoni dahil olmak üzere tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları

9) Diğer Defektler							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği	PNP	Otozomal Resesif	164050	Kademeli azalma	Normal	Normal veya azalmış	Otoimmün hemolitik anemi, nörolojik hasar
İmmün Yetmezliğin eşlik ettiği çoklu bağırsak atrezileri	TTC7A	Otozomal Resesif	609332	Değişken	Normal veya azalmış	IgG, IgA ve IgM'de belirgin ölçüde azalma	Bakteri, mantar ve virüs enfeksiyonları, çoklu intestinal atrezileri, genellikle intrauterin polihidroamnios ve erken ölüm
Triko-Hepato-Enterik Sendrom (THES)	TTC37	Otozomal Resesif	222470	İnterferon üretiminde bozulma	Değişken düşük sayıda hafıza B hücresi	Hipogamaglobü nemi	Solunumsal enfeksiyonlar, intrauterin gelişme geriliği, dismorfik yüz görünümü
	SKIV2L		614602				
İmmün yetmezliğin eşlik ettiği hepatik venookluziv hastalık (VODI)	SP110	Otozomal Resesif	604457	Normal	Normal	Azalmış IgG, IgA ve IgM	Hepatik veookluziv hastalık, Pneumocystis jirovecii pnömonisi, CMV ve kandida enfeksiyonlarına karşı duyarlılık, trombositopeni, hepatosplenomegali, serebrospinal lökodistrofi
BCL11B eksikliği	BCL11B	Otozomal Dominant	617237	Düşük, zayıf proliferasyon	Normal	Normal	Konjenital anomaliler, dismorfik yüz görünümü, korpus kallozum yokluğu, nörokognitif yetersizlikler
EPG5 eksikliği (Vici sendromu)	EPG5	Otozomal Resesif	615068	CD4 hücrelerin de azalma	Kusurlu	Azalmış	Korpus kallozum agenezisi, katarakt, kardiyomyopati, ciltte hipopigmentasyon, entelektüel kısıtlılık, mikrosefali, tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik mukokutanöz kandidiyazis
HOIL1 eksikliği	RBCK1	Otozomal Resesif	610924	Normal	Normal	Polisakkaritlere karşı zayıf antikor yanıtı	Bakteriyel enfeksiyonlar, otoinflamasyon, amilopektinozis

9) Diğer Defektler(Devamı)							
Hastalık	Genetik	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	İmmunglobulin	Klinik
HOIP eksikliği	RNF31	Otozomal Resesif	612487	Normal	Normal	Azalmış	Bakteriyel enfeksiyonlar, otoinflamasyon, amilopektinozis, lenfanjektazi
Hennekam-lenfanjektazi-lenfödem	CCBE1	Otozomal Resesif	612753	Düşük veya değişken	Düşük veya değişken	Azalmış	Yüz anomalileri ve diğer dismorfik bulguların eşlik ettiği lenfanjektazi ve lenfödem
	FAT4	Otozomal Resesif	612411	Düşük veya değişken	Düşük veya değişken	Azalmış	Yüz anomalileri ve diğer dismorfik bulguların eşlik ettiği lenfanjektazi ve lenfödem
Nükleer faktörde de novo mutasyonları n etkinleştirilmesi	NFE2L2	Otozomal Dominant	617744	Belirtilmemiş	Azalmış	Hipogamaglobunemi, azalmış antikor yanıtı	Tekrarlayan solunumsal ve cilt enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği, serebral beyaz cevher lezyonları, artmış homosistein seviyesi
STAT5b eksikliği	STAT5B	Otozomal Resesif	245590	Az miktarda azalmış	Normal	Hipergamaglobunemi, artmış IgE	Büyüme hormonuna duyarısız cücelik, dismorfik özellikler, egzema, lenfositik intersitisyel pnömoni, belirgin otoimmünite
Kabuki sendromu	KMT2D	Otozomal Dominant	602113	Normal	Normal	Düşük IgA, bazen düşük IgG	Tipik yüz anomalileri, yarık veya yüksek kemerli damak, iskelet anomalileri, kısa boy, zihinsel engellilik, doğuştan kalp hastalıkları, otoimmünite, tekrarlayan enfeksiyonlar
	KDM5A	X'e bağlı	300128				
KMT2A eksikliği (Wiedemann-Steiner sendromu)	KMT2A	Otozomal Dominant	605130	Normal	Azalmış	Hipogamaglobunemi, azalmış antikor yanıtı	Solunum sistemi enfeksiyonları, kısa boy, hipertelorizm, dirsek kılı, gerilim geriliği, zeka kısıtlılığı
DIAPH1 eksikliği	DIAPH1	Otozomal Resesif	616632	Azalmış naif T lenfosit	Azalmış hafıza B hücreleri	Düşük IgM, normal IgG	Nöbetler, kortikal körlük, mikrosefali, tekrarlayan bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları, B hücreli lenfoma
AIOLOS eksikliği	IKZF3	Otozomal Dominant	619437	Normal	Azalmış	Çok düşük	EBV duyarlılığı, tekrarlayan sinopulmoner ve solunum yolu enfeksiyonları, B Hücre malignitesi, Pneumocystis jirovecii ve HPV'ye duyarlılık
CD28 eksikliği	CD28	Otozomal Resesif	-	Normal	Normal	Normal	HPV enfeksiyonlarına karşı aşırı duyarlılık

Yukarıdaki IUIS'e ait tabloda belirtildiği üzere 64 hastalık SKİY içinde yer almaktadır. Bu hastalıklar oldukça nadir oldukları için literatürde de birkaç vaka

şeklinde tanımlanabilmiştir. Bu nedenle çalışma grubumuzda gördüğümüz SKİY'ler ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

2.3.1 Konjenital Trombositopenili İmmün Yetmezlikler

2.3.1.1 Wiskott–Aldrich Sendromu

Wiskott–Aldrich Sendromu(WAS) X'e bağlı resesif kalıtılan mikrotrombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar ve atopik egzema ile karakterize bir hastalıktır(11). İnsidans yaklaşık 100.000 doğumda 1'dir. Genetik neden hematopoietik hücrelerde ifade edilen ve hücre iskeletinin yeniden organizasyonunda, immün sinaps oluşumunda rol oynayan bir intrasitoplazmik proteini (WAS proteini [WASp]) kodlayan WAS genindeki mutasyonlardır. Bu mutasyon sonucu T hücre aktivasyonu, T hücreye antijen durumu, polisakkarit antijenlerine karşı antikor üretimi, NK hücre fonksiyonu, fagositik hücrenin migrasyonu ve fonksiyonu bozulur. Klinik fenotip tipik ve şiddetli WAS'tan izole trombositopeniye kadar değişebilir; daha hafif fenotiplerde bir miktar da olsa WASp hücrede ifade edilebilir. Nadiren, proteinin GTPaz bağlanma alanında meydana gelen mutasyonlar, trombositopeni, egzama veya immün yetmezlik olmaksızın X'e bağlı nötropeni ve miyelodisplazi ile sonuçlanan hiperaktif bir WASp formuna neden olur(12).

WAS'da yaşamın ilk yıllarında en önemli klinik sorun mikrotrombositopenidir. Mukozalarda aralıklı kanama, peteşi , purpura ve kanlı ishal ile sonuçlanır(13). Erken infant döneminde kanlı gaita ile gelip ağır mikrotrombositopeni (MPV<7 fL) saptanan erkek bebeklerde ilk akla gelmesi gereken kalıtsal hastalıklardan biridir. Enfeksiyonlar mortal kanamaları tetikleyebilir. Hastaların %80'inde egzema eşlik eder. Enfeksiyonlar bakteriyel, viral(VZV, HSV) ve hatta fırsatçı mikroorganizmalar (Pneumocystis Jiroveci) ile görülebilmektedir. Hastalarda erken komplikasyonlar %40 oranında görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar; otoimmün hemolitik anemi, vaskülit, nötropeni, artrit, böbrek hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığıdır(14). WAS'da lenfoma (çoğunlukla EBV kaynaklı Hodgkin dışı lenfoma) gelişme riski %13'tür(13). Klasik WAS'lı hastalarda SKİY'lerde beklediğimiz gibi humoral ve hücrel immunitenin her ikisi de bozulur ve bu nedenle şiddeti değişken lenfopeni görülür(15). İmmünglobulin değerleri incelendiğinde genellikle IgA ve IgE yükselirken IgM azalmaktadır. IgG ise genellikle normaldir. Kanaması olan bir erkek

hastada mikrotrombositopeni saptandığında mutlaka WAS akla gelmelidir. Tanıda WASP proteininin tespiti, immün profil ve genetik metodlar kullanılmaktadır. Ayırıcı tanıda şiddetli enfeksiyonlar ve egzema ile seyreden fakat mikrotrombositopeni yapmayan Hiper-IgE Sendromu ve Omenn Sendromu akla gelmelidir(13).

WAS için destekleyici tedavi, kanamanın izlenmesi ve tedavisi, antimikrobiyal profilaksi, immünoglobulin replasman tedavisi ve egzama, otoimmünite gibi bulguların immünoşüpresif ilaçlarla tedavisini içerir. Splenektomi birçok kişide trombositopeniyi düzeltmek için etkili olabilir, ancak sepsis riskini artırır. KÜRATİF tedavi ise hemapoetik kök hücre nakli veya gen tedavisidir(12).

2.3.1.2 ARP2/3 Aracılı Filament Dallanma Kusuru

Aktin, hücre iskeletinde filamentler oluşturarak hücre iskeletinde ve hücrenin hareket etmesinde görev alan yapısal proteindir.

ARP 2/3 Kompleksi aktin polimerizasyonundan sorumlu temel regülatuar proteindir ve 7 polipeptidden oluşur. ARP 2/3 kompleksinin görevlerinden sorumlu 2 ana subuniti bulunur. Bunlar ARPC1A ve ARPC1B'dir. Dokularda bunların her ikisi de bulunurken, hematopoetik hücrelerde ise sadece ARPC1B subuniti bulunur. ARPC1B genindeki homozigot mutasyonlar protein yapısını bozmakta, T hücre göç ve migrasyonunun bozulmasına, IgE ve IgA seviyelerinde artışa ve trombositopeniye neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak otozomal resesif geçişli kombine immün yetmezlik, enfeksiyon, inflamasyon ve alerjinin görüldüğü sendromik kombine immün yetmezlik olarak tanımlanmıştır(16).

Hastalık erken çocukluk döneminde bulgu verir. Sıklıkla solunum sistemi ve deride lokalize olan bakteri ve virüs enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği, kolit, egzema ve gıda alerjisi ile karakterize immundisregülasyon ve en sık gastrointestinal sistem kanasına neden olan kanama diyatezi görülen klinik bulgularıdır. İmmunolojik parametreler ayrıntılı olarak incelendiğinde dolaşımdaki B hücrelerinin sayısında artış olduğunu göstermiştir. Hastalar, düşük oranda naif T hücreleri ile hem CD4 hem de CD8 T hücrelerini içeren T hücresi lenfopenisi sergilemiştir. Neredeyse tüm vakalarda artmış IgA ve IgE seviyeleri gözlenmiştir. Regülatuar T hücrelerin(Treg) sayısı normal olmasına rağmen fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Bu durum NK hücrelerin

degranülasyon fonksiyonunu bozmaktadır. T hücreler reseptör düzeyinde uyarımı sonrası aktin disfonksiyonuna bağlı immünolojik bir yanıt oluşturmamaktadır.

Tedavide amaç bakteriyel ve pnömosistis enfeksiyonlarının gelişmesini önlemektir. Bunun için antibiyotik profilaksisi kullanılmaktadır. Tercih edilmesi gereken antibakteriyel ajan trimetoprim sülfametoksazol'dür. Otoinflamasyona bağlı gelişen bulguların tedavisinde steroid, mikofenolat mofetil veya sirolimus kullanılmış olup olumlu yanıt alınmıştır(17,18). Bilinen tek küratif tedavi hematopoetik kök hücre naklidir(19).

2.3.2 DNA Tamir Defektleri

2.3.2.1 Ataksi Telenjiektazi

Ataksi telenjiektazi (AT), DNA tamirinde aktif ATM genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif grupta yer alan nadir bir nörodejeneratif patolojidir(20). Sıklığı coğrafyaya göre değişmekle birlikte dünya çapında yaklaşık 40.000'de 1 ila 300.000 kişide 1 arasında değişmektedir(21). Klinik özellikleri serebellar dejenerasyona bağlı şiddetlenen serebellum kökenli ataksi, telanjiektazi, immün yetmezlik, iyonlaştırıcı radyasyona duyarlılık, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, erken yaşlanma, büyüme gelişme geriliği, gecikmiş ergenlik, diyabet ve hepsinden önemlisi lenfoid kökenli malign tümör riskinin artmasıdır. AT vakalarında yüksek alfa-fetoprotein seviyeleri ve kromozomal instabilite karakteristik laboratuvar bulgularıdır(21,22). Hastalarda solunum sistemini tutan enfeksiyonlar sıktır. Tipik hastalarda sıvısal ve hücrel bağışıklığın her ikisi de bozulur ve en sık bulguları IgA, IgG2 ve IgG4 düşüklüğüdür(23). Büyük bir kısım hastada T hücrelerinin azaldığı, NK hücrelerinin ise arttığı gözlenmektedir(24). Literatürde AT'nin farklı formları tanımlanmıştır, daha şiddetli olanlar değişken olarak "klasik", "tipik", "erken başlangıçlı" veya "çocukluk başlangıçlı" AT olarak kategorize edilirken, daha hafif formlar "varyant", "atipik", "geç başlangıçlı" veya "erişkin başlangıçlı" AT olarak adlandırılmıştır. Klasik AT hasta fenotipi, ilerleyici serebellar ataksi, okülomotor apraksi, değişmiş göz hareketleri, bilişsel işlev bozukluğu, okülökutanöz teleanjiektazi, distoni, koreoatetoz, immün yetmezlik ve erken çocukluk döneminde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar gösterir(21).

Küratif tedavisi bulunmamaktadır. Uzun dönemde sağkılımlı oldukça düşük olup ilerleyici nörolojik defisit olduğundan HKHT yapılamamaktadır. Hastalarda malignite, bronşektazi, metabolik defektler ve beslenme problemleri gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Semptomatik tedavide multidisipliner yaklaşım gösterilmelidir. İmmunolojik olarak enfeksiyonları önlemede antibiyotik profilaksisi ve İGRT kullanılabilmektedir(25).

2.3.2.2.Nijmegen Breakage Sendromu

Nijmegen Breakage Sendromu (NBS) mikrosefali, boy kısalığı, dismorfik yüz görünümü ve bağışıklık kusurları ile karakterize, hücresel ve humoral yanıtın beraber etkilendiği, nadir görülen bir otozomal resesif kalıtılan sendromik kombine immün yetmezliktir(26). Dünyada görülme sıklığı 1/100.000 canlı doğumdur. Doğu Avrupa ve Slav ülkelerinde bu oran daha sıktır. Kromozomal instabilite ve iyonize radyasyona (IR) karşı hücresel duyarlılık hastalığının karakteristik özellikleri olup tanısız öneme sahiptir. Bu durum periferik T lenfositlerde kromozom 7 ve 14'deki inversiyon ve translokasyonlar ile meydana gelir. Özellikle NBS1 formuna yol açan mutasyon 8q21.3 kromozomda lokalize nibrin (NBN) geninin 2 allelinde bulunmaktadır. Bu mutasyonun tanımlanması ile tanı kesinleşmiş olur(27).

Bu hastalarda Nibrin eksikliğine bağlı DNA onarımı bozulur. Bu sebeple lenfosit proliferasyonu ve farklılaşması bozulur. Bozulan süreç lenfosit sayılarının, immünoglobulinlerin antijen tanıma alanlarının ve T-hücre reseptörünün azalmasına yol açar.

IgG ve IgA eksikliği daha sık gözlenirken IgM eksikliği nadirdir. CD8 T hücreler genellikle etkilenmemekle birlikte CD4 T hücrelerin sayısındaki azalma nedeniyle T hücrelerin oranı düşer.

NBN geni nörogelişimsel süreçte kritik bir role sahiptir. Oluşan genetik hasar beynin farklı bölgelerindeki nöronların gelişimini etkiler. DNA hasarına yanıt olarak nöral progenitor hücrelerdeki değişikliklerden kaynaklı mikrosefali görülür. Bu hastalarda görülen büyüme gelişme geriliğinin nedeni, bozulmuş hücre çoğalması ve farklılaşması ve Nibrin eksikliğidir(28).

Her hastada mikrosefali ve kısa boy mevcuttur, tüm hastaların boyu 10 persantilin altında seyretmektedir. Hastaların %75'inde mikrosefali doğum anında saptanmıştır. Alında geri çekilme, burun ve filtrum uzunluğu ile belirgin orta yüz, geri çekilmiş mandibula, palpebral fissürlerin yukarı doğru eğimi, epikantik kıvrımlar, displastik heliksli büyük kulaklar ve seyrek saç ile karakterizedir. Klinik olarak sendromik yüz bulguları 3 yaşından önce saptanamayabilir. Klinodaktili ve/veya sindaktili bulunma sıklığı yüksektir. Yaklaşık her hastada deri pigment değişiklikleri gözlenebilir. Üst hava yolu, alt hava yolu ve üriner sistem kaynaklı tekrarlayan enfeksiyonlar gözlenebilir.

Tanıda klinik belirtilerden şüphelenilir ve genetik yöntemler ile doğrulanır. NBN geninde homozigot hastalığa neden olan mutasyonlar biliniyorsa prenatal moleküler genetik tanı mümkündür. Spesifik bir tedavisi yoktur; ancak hematopoetik kök hücre nakli bazı hastalarda seçenek olabilir. Yüksek malignite oranına sahiptir. Genellikle kötü prognozludur(27).

2.3.2.3 Bloom Sendromu

Bloom sendromu DNA tamir mekanizmalarında görevli 15q26.1 kromozomunda lokalize Recq Helikaz (RECQL3) - BLM genindeki aktivasyonu önleyici mutasyonların sebebiyet verdiği otozomal resesif bir patolojidir(29). BLM, DNA replikasyonu sırasında oluşan hataların düzeltilmesinde önemli bir rol oynar. İşlevsel bozukluğunda hücrelerdeki DNA hasarlarının düzgün bir şekilde onarılamamasına yol açar. Bu durum, genetik materyaldeki hataların birikmesine, hücresel instabiliteye ve kanser gelişimine neden olabilir. Sıklığı oldukça düşük olmasına karşın Aşkenazi Yahudilerinde daha sık görülmektedir. Yüz görünümü normal olabileceği gibi sıklıkla uzun ve dar bir yüz, gelişmemiş elmacık kemiği alanı ve retrognati veya mikrognati mevcuttur. Baş çevresi 3 persentilin altındadır. Sıklıkla zeka seviyesi normaldir. Gebelik sırasında ve doğumdan sonraki dönemde büyüme gelişme geriliği, mikrosefali mevcuttur fakat büyüme hormon üretimi ve salgılanması normaldir. Beslenme problemleri bebeklik ve çocukluk döneminde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalar yemek yemeye karşı ilgisizdirler ve bu hastalarda gastroözofageal reflü, aşırı kusma ve ishal gibi gastrointestinal problemler görülebilmektedir(30). Sıklıkla yüzün güneş gören yerlerinde lokalize güneşe hassas eritematöz lezyonlar ile başvurmaktadırlar(31). Lezyonlar değerlendirildiğinde en sık

gözlenen lezyon teleanjiektatik eritemdir. Keilit, çatlak, vezikül, alopesi, kaş ve kirpik dökülmesi gibi bulgular da görülebilmektedir(30). Malignite riski artmıştır. Malignite gelişen hastalarda tümör tipleri ve tutulumları popülasyona benzerlik göstermekle birlikte daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. İlk 20 yaş içerisinde lösemi ve Non-Hodgkin lenfoma daha sık görülürken ilerleyen yıllarda kolon ve epitel kökenli üst solunum yolu kanserleri daha sık görülür. İmmün yetmezlik genellikle şiddetli olmamakla birlikte değişkendir. Tekrarlayan üst ve alt havayolu enfeksiyonları görülür. Bu enfeksiyonlar iyi tedavi edilmezse bronşektazi gelişebilir. İmmunglobulin düzeyleri başta IgM ve IgA olmak üzere genellikle düşüktür. T, B, NK hücrelerinde sayısal değişiklik beklenmez ancak lenfositlerin patojenlere karşı yanıtı azalır(32).

Küratif tedavisi bulunmamaktadır. Semptomatik tedavide multidisipliner yaklaşım gösterilmelidir. Organlarda kanser taraması düzenli olarak yapılmalıdır. İmmunolojik olarak enfeksiyonları önlemede antibiyotik profilaksisi ve İGRT kullanılabilmektedir. Güneşten kaçınılmalı ve korunmalıdır(33).

2.3.2.4 ICF (İmmün yetmezlik, sentromerik instabilite, fasiyal anomali- Immune deficiency-Centromeric instabilitiy Facial anomaly) Sendromu

İmmün yetmezlik, kromozom 1, 9 veya 16'nın perisentromerik bölgelerini içeren, azalmış CpG metilasyonundan kaynaklanan kromozomal instabilite ve yüz dismorfizmleri ile seyreden otozomal resesif geçişli bir sendromdur(34,35). DNA metilasyonunda görevli DNMT3B geni hastaların yaklaşık yarısında mutasyona uğramıştır. DNA metilasyonuna bağlı ICF sendromu dışında aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz ve Tet metilsitozin dioksijenaz 2 eksiklikleri de doğuştan immün sistem bozukluklarına neden olabilmektedir. Epikantik kıvrımlar, hipertelorizm, basık burun kökü ve düşük kulak çok sık saptanan dismorfik yüz bulgularındandır. ICF hastalarında zeka geriliği en belirgin bulgulardan biridir(56). Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları çok yaygındır ancak fırsatçı enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir. Enfeksiyonların dışında ICF asıl olarak malabsorpsiyon ve/veya villöz atrofi, otoimmün patolojiler, lösemi ve lenfoma ile birlikte görülen enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenli kronik ishal ile karakterizedir. Makronodüler siroz ve granümatöz hepatit de ICF hastalarında tanımlanmıştır(35). İmmunolojik olarak hipogammaglobulinemiden agammaglobulinemiye kadar değişiklikler görülebilir. B hücresi ve T hücresi sayıları ve alt grupları genellikle normaldir(37).

Hastada İGRT ve antibiyotik profilaksisi tedavide kullanılmaktadır. Bebeklik döneminde gastrointestinal rahatsızlıklardan veya ciddi enfeksiyonlardan muzdarip olan ve gelişemeyen çocukların yaşam beklentisi kısalmır. Bazı hastalara başarılı bir şekilde allojeneik kök hücre nakli yapılmış olmasına rağmen uzun vadeli sonuçlar henüz mevcut değildir(37).

2.3.3 Ek Konjenital Anomalilerle Birlikte Timik Defektler

2.3.3.1 DiGeorge Sendromu

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu veya daha sık bilinen adıyla DiGeorge sendromu ilk olarak 1968 yılında Angelo DiGeorge tarafından timik doku ve paratiroid dokunun yokluğu veya az gelişmesi şeklinde tanımlanmıştır. 4000 canlı doğumda bir görülür. Embriyolojik dönemde üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin az gelişmesinden kaynaklanır ve timik yokluk veya hipoplazi ile birlikte paratiroid hipoplazisi, konus sapı kalp defekti, hipokalsemi, renal anomaliler, immun sistem patolojileri, beslenme sorunları ve nöropsiyatrik problemler ile sonuçlanır. Timusun hipoplazisi veya aplazisi, değişen şiddette T hücresi kusurlarına neden olur ve hücre aracılı bağışıklık yetersizliklerine yol açar. Hipoparatiroidizme bağlı olarak hipokalsemik spazmlar meydana gelebilir. Konjenital kalp defektleri septal defektleri ve makrovasküler anomalileri içerir. Yüz özellikleri arasında hipoplastik bir alt çene, kısa filtrum, dismorfik burun ve kulaklar bulunur. DiGeorge sendromunun çevresel nedenleri arasında retinoik asit maruziyeti, annenin etanole maruz kalması ve diyabetik embriyopati yer alır. Etiyoloji farklılık gösterse de DiGeorge sendromunun altında yatan neden, politopik alan defektlerine neden olan nöral krest hücrelerinin anormal migrasyonudur(38-40). Floresan in situ hibridizasyon (FISH), yaklaşık %95'lik bir tespit oranıyla tanı için kullanılan yöntemdir. Mutasyonların büyük bir kısmı de novo mutasyonlar olmakla birlikte %7 oranında ailesel delesyonlar mevcuttur.

DiGeorge Sendromu komplet ve parsiyel(kısmi) olmak üzere iki genel kategoriye ayrılır. Timusun tamamen yokluğu komplet DiGeorge sendromu olarak tanımlanır. Kısmi DiGeorge sendromu hafif bir seyir gösterir ve hastaların %80'inde görülürken, Komplet DiGeorge sendromunun klinik seyri ağır kombine immün yetmezlik kadar şiddetlidir(41-42). DiGeorge sendromuna sahip bireylerin yaklaşık

%80'inde immün sistem patolojileri eşlik eder, bu durum enfeksiyonlara maruziyete, otoimmüniteye ve atopiye neden olur. Otoimmünite gelişen hastalarda otoimmün sitopeniler, juvenil idiopatik artrit ve otoimmün tiroidit görülebilmektedir. Ayrıca kromozom 22'deki GPIIb/IIIa geninin hemizigot delesyonu nedeniyle trombosit adezyonunda rol oynayan trombosit GPIIb-IX-V reseptörünün bir alt birimini etkilenir ve makrotrombositopeni saptanır(43). B hücre sayısı normaldir ancak T hücre sayısındaki azalmaya bağlı olarak antikor yanıtı bozulmuştur(39-40). Hipogamaglobulinemi, zayıf spesifik antikor yanıtı ve azalmış B hücre matürasyonu görülebilmektedir. Komplet DiGeorge sendromunda ciddi T hücre lenfopenisi görülmekte iken kısmi DiGeorge hastalarında T hücre alt grupları sıklıkla yaşa göre normal aralıkta olmakla birlikte normal popülasyona göre hafif ile orta derecede azalmıştır. T hücre lenfopenisi ilerleyen dönemlerde de devam edebilmekle birlikte normal popülasyonla aradaki fark zamanla azalır(43).

Kısmi DiGeorge sendromlu hastaların çoğunun tedaviye ihtiyacı yoktur. Kombine T hücresi ve B hücresi eksiklikleri olan hastalara genel koruyucu tedavi prensipleri uygulanır. DiGeorge sendromu tanısı konulduğu ve ihtiyaç olduğu takdirde trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX) profilaksisi uygulanmalıdır. Transfüzyonlarda ışınlanmış CMV negatif kan ürünleri kullanılmalıdır. Küratif tedavi için özellikle komplet DiGeorge Sendromu'nda önce timüs transplantasyonu önerilir ve başarı şansı mevcuttur ancak bunu yapan merkez çok nadirdir. Ancak HKHT, T hücre eğitiminin yapılabileceği timus olmaması durumunda başarı şansı düşük olan tedavi seçimidir(41,44).

2.3.4 Hiper IgE Sendromları

2.3.4.1 STAT3 Eksikliği (JOB Sendromu)

Job Sendromu olarak da bilinen ve dünyada bir milyonda birden daha az gözlenen hiper-immünoglobulin E sendromu (HİES), sinyal iletiminde ve transkripsiyon aktivatörü 3'te (STAT3) dominant negatif mutasyonlardan kaynaklanır. JAK/STAT sinyal dönüştürücü ailesi, dört Janus kinaz (JAK) ve yedi STAT içerir; bunlar, transmembran reseptör bağlanması ve bir JAK'ın sıralı fosforilasyonu ve ardından STAT yoluyla >50 sitokinden gelen sinyalleri toplu olarak iletir, dimerizasyona yol açar ve nükleer translokasyona izin verir. Bu yollardan iletilen

sinyallerin çokluğu, zararlı mutasyonların ciddi kombine immün yetmezlik, malignite, otoimmünite ve miyeloproliferatif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli patolojilere neden olduğu anlamına gelir. STAT3 yolağında görevli sitokinler IL-6, IL-10, IL-11, IL-21, IL-22 ve IL-23'tür. Bu yolaktaki anormal iletim bu sendromun dermatit, akciğer hastalığı, vasküler hastalık ve iskelet anormallikleri ve bağ dokusunu içeren çoklu organ belirtilerini açıklamaktadır.

Hastalık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, egzama, cilt apseleri, kemik kırıkları ve yüksek serum IgE düzeyleri ile karakterizedir. STAT3 eksikliği bağ dokusu, iskelet ve damar sistemlerini etkileyen çoklu sistem hastalığıdır. Hastaların egzaması genellikle yaşamın ilk birkaç haftasında başlar. Yüzde ve başta ekzematöz döküntü veya püstüler lezyonlar şeklinde görülür. Egzama lezyonları atopik dermatite benzer ancak atopik dermatitten daha erken ortaya çıkar. Stafilokok enfeksiyonu lezyonun kötü seyretmesine neden olan önemli bir faktördür.

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları da hastalığın önemli bir özelliğidir. Pnömoniye neden olan en yaygın patojenler Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae ve daha az ölçüde Haemophilus influenzae'dir. Pnömoniden sonra çoğu hastada amfizem veya bronşektazi gelişir. Bu hastalar mantar enfeksiyonlarına daha duyarlıdır.

Hastanın karakteristik yüz görünümü geç çocukluk veya erken ergenlik döneminde ortaya çıkar. Hastaların tipik yüz özellikleri belirgin bir alın ve çene, derin gözler, gözler arasındaki mesafenin artması, pürüzlü cilt, yüksek damak ve asimetrik yüzdür.

Diğer önemli bulgular arasında kırıklar, osteopeni, skolyoz ve minör travmaya sekonder eklem hiperekstansiyonu yer alır. Bu hastaların Hodkin dışı lenfoma gibi tümörler geliştirme olasılığı daha yüksektir. Vakaların yaklaşık %50'sinde süt dişlerinin kaybının geciktiği görülmüştür. Serum IgE düzeylerinin > 2000 IU/ml olması tanı için önemlidir. Tanı kriterlerinden biri bebeğin IgE düzeyinin yaşına göre normalden en az 10 kat yüksek olmasıdır(45-49). Tanıda HİES skoru (Tablo 3) > 30 (50), serum IgE değeri >1000 IU/ml olması STAT3 mutasyonunun varlığını öngörür . Hastalar büyüdükçe komplikasyonlar daha sık görüleceğinden, bu skor küçük çocuklarda hastalık riskini hafife alabilir. STAT3'teki varyantları belirlemek için en iyi

yöntem genetik test olmaya devam etmektedir, ancak genetik olarak tanımlanan varyantların patojenik zararlı etkilerinin klinik ile teyit edilmesi gerekir

Tedavide antibiyotik profilaksisi ve fungal enfeksiyonları önlemek için antifungal profilaksi verilmelidir. İGRT sık enfeksiyon geçiren ve aşılarla karşı yetersiz antikor yanıtı olan hastalarda önerilmektedir(45-49).

Tablo 3 HİES Skorlaması

Klinik	Puan									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
En yüksek IgE(IU/ml)	<200	200-500			501-1000				1001 - 2000	>2000
Cilt absesi (Total #)	Yok				3-4				>4	
Pnömoni (Total #)	0		1		2		3		>3	
Parankimal akciğer anormallikleri	yok						Bronşek-tazi		Pnoma-tosel	
Diğer ciddi enfeksiyonlar	yok				ağır					
Mortal enfeksiyon	yok				Var					
En yüksek eozinofil sayısı (/ul)	<700			700-800			>800			
Yenidoğan döneminde raş	yok				Var					
Egzema	yok	hafif	orta		ağır					
Sinüzit, otit (#total/yıl)	1-2	3	4-6		>6					
Kandidiyazis	yok	Oral, vajinal	tırnak		sistemik					
Süt dişlerinin düşmesinde gecikme	0	1	2		3				>3	
Skolyoz (derece)	<10		10-14		15-20				>20	
Küçük travmalar ile kemik kırıkları	0				1-2				>2	
Hiperekstansitibilite	yok				Var					
Dismorfik yüz görünümü	yok		hafif			Var				
Burun kökü genişliğinde artış	<1 SD	1-2 SD		>2 SD						
Yüksek damak	yok		Var							
Orta hat anomalisi	yok					Var				
Lenfoma	yok				Var					
Küçük yaş	>5 yaş			2-5 yaş		1-2 yaş		<1 yaş		

2.3.5 B12 ve Folik Asit Metabolizma Bozuklukları

2.3.5.1 Transkobalamin 2 Eksikliği

Transkobalamin II (TC) eksikliği, TCN2 genindeki mutasyonların neden olduğu, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. İlk olarak 1971'de tanımlanmıştır(51). TC, B12 vitamini taşıyan ve reseptör aracılı endositoz yoluyla hücre alımı kolaylaştıran bir proteindir. TC eksikliği, yaşamın ilk haftasında B12 vitamininin hücrelere girmesini engelleyerek hücre içi kobalamin tükenmesine ve hücre metiyonin sentetaz ve metilmalonil-CoA mutaz aktivitelerinin sekonder bozulmasına yol açacaktır(52). Klinik özellikler gelişimsel gecikme, ishal, pansitopeni, nörolojik anormallikler ve immün yetmezliğe bağlı enfeksiyonları içerir. İmmün sistemde gelişen değişiklikler incelendiğinde hipogamaglobulinemi, spesifik antikor eksiklikleri, nötropeni ve T ve/veya B hücre sayıları düşüklük gözlenir. Klinik ve biyolojik özelliklerin varlığına dayanarak tanıdan şüphelenilir. TC eksikliği olan hastalarda homosistein ve metilmalonik asit seviyeleri yükselir.

Tedavi hayat boyu B12 replasman tedavisidir. Bu tedavi klinik ve biyolojik semptomlar üzerinde oldukça etkilidir(53).

2.3.6 Diğer Defektler

2.3.6.1 PNP Eksikliği

14q11.12 geninde kodlanan purine nucleoside phosphorylase (PNP) enzimi, purin nükleozidleri ve deoksinükleozidler inozin, guanozin, deoksiinozin ve deoksiguanozinin geri dönüşümlü fosforolizasyonunu katalizler. Williams ve ark tarafından ilk olarak 1984 de bu gende oluşan mutasyon sonucu PNP eksikliğini insanda tanımlamışlardır(54). Pürin nükleosid fosforilaz (PNP) eksikliğinin neden olduğu kombine immün yetmezlik, T hücre fonksiyonunu ciddi şekilde bozan nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Bununla birlikte B hücre fonksiyonu ve sayısının normal olduğu rapor edilmiştir(55). PNP eksikliği olan hastalarda sıklıkla ciddi enfeksiyonlar, büyüme geriliği, hipoürisemi, malignite ve nötropeni görülür(56). PNP, pürin geri dönüşüm yolunda anahtar bir enzim olarak bilinir. İnozini hipoksantine ve guanozini guanine geri dönüşümlü olarak dönüştürür(57). PNP eksikliği olan hastaların plazması ve idrarı yüksek miktarda deoksiguanozin ve guanozin ve düşük konsantrasyonlarda guanin ve ürik asit içerir(58). Mitokondri içinde deoksiguanozin

trifosfatın (dGTP) birikmesi T lenfositleri için toksiktir, mitokondriyal DNA onarımını engeller ve timustaki seçim sırasında T lenfosit apoptozunu artırır(59-60). Hastalarda ortaya çıkan nörolojik fonksiyon bozukluğu beyin dokusunda dGTP eksikliği ve beyinde purin birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır(61). PNP eksikliğinde, enfeksiyonlar antimikrobiyal tedavi ve profilaksi ile önlenabilir, ancak çoğu hasta kök hücre nakli olmadan bebeklik ve erken çocukluk döneminde enfeksiyonlardan, otoimmüniteden veya kanserden kaybedilir Allojenik HKHT tek küratif tedavidir. İmmün sistem bu tedavi ile düzeltilebilir ama nakil yapıldıktan sonra gelişen nörolojik bulgular düzelmez. Bununla birlikte ilerleme de göstermez. Bu nedenle en erken dönemde HKHT nörolojik morbidite açısından da çok önemlidir(61).

2.3.6.3 KMT2A Eksikliği

KMT2A (Lizin metiltransferaz 2A) geni, epigenetik mekanizmalarda rol oynar ve histon 3'ün lizin 4'ü (H3K4) metilasyonunda görevli lizin metiltransferazı kodlar. KMT2A germinal mutasyonları Wiedemann-Steiner sendromuyla ve ayrıca benzer fenotipi gösteren birkaç başka kromatinopati (yani Coffin-Siris sendromları, Kabuki sendromu, Cornelia De Lange sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu) ile ilişkilidir. Wiedemann-Steiner sendromu (WDSTS, OMIM #605130) nadir görülen otozomal dominant kalıtılan, zihinsel engellilik, gelişimsel gecikme, doğum öncesi ve sonrası büyüme geriliği, hirsutizm, kısa boy, hipotoni ve belirgin yüz özellikleri (kalın kaşlar, uzun kirpikler, dar göz kapağı çatlakları, geniş göz kapakları, kasık kılları, aşağı doğru eğimli göz kapakları), iskelet anomalileri (hiperdaktili, brakidaktili, hızlanmış iskelet olgunlaşması), beslenme sorunları ve davranış bozuklukları gibi çeşitli özelliklerle karakterize bir hastalıktır. KMT2A varyantları genin tamamına yayılmış olup, ekson 27'deki patojenik mutasyonların odak noktası KMT2A'nın fonksiyon kaybına yol açma olasılığı en yüksek olanlardır. Bu hastalarda sıklıkla de novo spesifik mutasyonlar bulunur ve tanı, belirti ve semptomların klinik değerlendirmesine ve ardından moleküler analizle doğrulanmasına dayanır(62).

WSS, bağışıklık sisteminin yanı sıra diğer organ sistemlerini de etkileyen ve önemli fenotipik heterojenlik nadir sendromik DİB'lerdir. İmmünolojik özellikler genellikle yaşamın çok erken dönemlerinde belirgindir. KMT2A mutasyonu aynı zamanda Mikst Lineage Lösemi sebebidir. Son yıllarda primer antikor eksikliğiyle de

ilişkilendirilmiştir. Kesin tedavisi yoktur. Antibiyotik profilaksisi ve İGRT ile semptomatik yaklaşılır(63).

2.3.6.4 Kabuki Sendromu

Kabuki sendromu (KS), ilk kez 1981'de tanımlanan, KMT2D ve KDM6A dahil olmak üzere histon düzenleyici genlerdeki varyasyonların neden olduğu nadir bir nörogelişimsel bozukluktur. Dünyada sıklığının 1/32.000 ila 1/86.000 olduğu tahmin edilmektedir. Klinikte dismorfik yüz özellikleri (örneğin, tek taraflı seyreklik ile birlikte kemerli kaşlar, alt göz kapağının üçte birlik lateral sapması, uzun göz kapağı çatlakları, hipoplastik fasya, çıkıntılı kulaklar, yarık dudak ve/veya damak), kemik anormallikleri, cilt anormallikleri, zeka geriliği ve gelişimsel gecikme sıklıkla görülebilir. KS'nin klinik seyri oldukça değişken ve sürekli. Kardiyak ve/veya böbrek etkilenmeleri, genital ve/veya iç kulak anormallikleri, diş anormallikleri, gelişimsel gecikme, hipotansiyon, beslenme güçlükleri, işitme kaybının yanı sıra bağışıklık sistemi bozuklukları, nörolojik, oftalmik, gastrointestinal ve endokrin bozukluklar da gözlemlenebilir(64).

KS'li hastaların %60-73'ünde immün yetmezlik ve otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Hipogamaglobulinemi oranı %58'e, IgA eksikliği ise %80'e kadar çıkmaktadır. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDYİ) gibi, immünoglobulin düzeyleri çocukluk döneminde normal olabilir ancak daha sonra anormal hale gelebilir ve otoimmün semptomlar yaşla birlikte artabilir. Çocuklukta bağışıklık yetersizliğinin bir sonucu olan kronik otitis media, KS'li çocuklarda yaygındır ve insanların %40'ında görülür. Nadir durumlarda şiddetli orta kulak iltihabı sağırılığa neden olabilir. Otoimmün hastalıklar tipik olarak geç çocukluk döneminde, 4 ila 13 yaşları arasında ortaya çıkar. En yaygın otoimmün bulgular arasında immün trombositopenik purpura (anemi ile birlikte veya anemi olmadan), vitiligo, otoimmün tiroidit, tip 1 diyabet ve tip 3 membranöz glomerulonefrit bulunur(64)

Kesin bir tedavisi yoktur. Tedavide semptomatik bir yaklaşım uygulanır(64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Planı

Bu tez çalışmasına ilişkin değerlendirmeler; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk İmmunoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu olarak 01 Ocak 2004-31 Aralık 2023 tarihleri arasında polikliniğe başvuran sendromik özellik gösteren, IUIS sınıflamasına dahil olan ve genetik tanısı mevcut 0-18 yaş arası hastalar retrospektif olarak arşiv ve hastane bilgi işlem sisteminden seçildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Nadir hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda örneklem kümesi büyüklüğü aranması şartı bulunmaması nedeniyle tam örnekleme yapıldı. Hastane elektronik veri tabanı ve dosya arşivi kullanılarak hasta verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya uygun olan 80 hasta belirlendi. Çalışmaya, dahil olma kriterlerini sağlayan tüm hastalar dahil edildi. 4 hastanın gerekli verilerine ulaşılamaması, 2 hastanın da kontrollere gelmemesi nedeniyle incelemeden çıkarıldı. Toplam 74 hasta değerlendirmeye alındı.

3.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- IUIS sınıflamasına dahil olan sendromik kombine immün yetmezlik genetik tanısı olan hastalar
- Onamı alınmış hastalar

3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Sendromik özellik göstermeyen hastalar
- IUIS sınıflamasında sendromik immün yetmezlik alt grubuna dahil olmayan hastalar
- Poliklinik takibine devam etmeyen hastalar
- Dosya verileri eksik olan veya dosyalarına ulaşılamayan hastalar

3.5. Araştırmada Kullanılan Değişkenler

Çalışma tanımlayıcı olduğu için var olan tüm hastalarımız çalışmaya alınıp aşağıda belirtilen özellikler tanımlanıp değerlendirilecektir. Herhangi bir karşılaştırma yapılmayacağı için bağımlı, bağımsız değişken bulunmamaktadır.

IUIS’da yer alan tanımlanmış mutasyonu olan SKİY varlığı, doğum tarihi ,cinsiyet, primer tanı, geliş şikayeti, geliş fizik muayenesi, şikayet başlangıç yaşı, başvuru yaşı, genetik tanı yaşı, genetik yöntem, IUIS'a göre dahil olduğu sınıf, aile öyküsü, akrabalık, tedavi, immunglobulin replasman tedavisi (İGRT) alma durumu, kemik iliği transplantasyonu öyküsü, exitus durumu, ALS, ANS, immunglobülinler, lenfosit paneli ve flowsitometrik inceleme sonuçları, aşı yanıtları, otoimmünite varlığı, hastane yatışı, enfeksiyon sıklığı, invaziv enfeksiyon varlığı, antibiyotik kullanımı, varsa diğer sistem etkilenmeleri, malignite varlığı değerlendirilecektir.

Hemogram verileri sayısal olarak girilmiş olup immunglobulin değerleri yaşına göre standart sapması hesaplanarak verilmiştir. Lenfosit paneli değerlendirilen hastalarda ilgili hücrelerde artma, azalma veya normal olma durumu tanımlanmıştır. İnvaziv enfeksiyon varlığı, İGRT alma durumu, antiniyotik profilaksisi, mantar profilaksisi, kit yapılması, exitus durumu var veya yok şeklinde tanımlanmıştır. Hastalarda incelenen enfeksiyon sıklığı <4/yıl, 4-8/yıl ve >8yıl olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Hastaların genetik sonuçları hastanemiz içi ve dışındaki genetik laboratuvarlarında çalışılmıştır. Genetik tanı sırasında ilgili uzman hekim tarafından uygun görülen tüm ekzom analizi, klinik ekzom analizi, fish ve mikroarray yöntemlerinden biri kullanılmıştır. Tüm ekzon analizinde insan genomunun protein kodlayan tüm bölgeleri, kinik ekzom analizinde bilinen klinik fenotiplerle ilişkilendirilmiş bütün genlerin kodlayıcı bölgeleri, FISH’de hücrelerden elde edilmiş kromozom ve nukleusların, floresan işaretli DNA dizileri (prob) ile hibridize edilmesi sonrasında işaretli bölgeleri ve mikroarreyde ise yüksek teknoloji ile mikroskopla gözlemlenemeyecek kadar küçük olan eksilme ve eklenmeler incelenir.

Flow sitometri ile lenfosit alt grup değerlendirmesi hastanemiz immünoloji labaratuvarında gerçekleştirildi. Bu işlem sırasında bir tüpe lenfosit alt grupları belirlenirken kullanılan antikorlar konulduktan sonra üzerine 100 mikrolitre EDTA’lı kan eklendiği, antijen-antikor birleşmesinin sağlanması amacıyla 20 dakika oda havasında karanlıkta inkübasyon işleminin uygulandığı inkübasyon sonunda 1 ml leizing solüsyonu eklenerek flowsimoteri cihazı tarafından analiz işleminin gerçekleştirildiği öğrenildi.

Olguların değişkenlerine ait veriler Olgu Rapor Formu'na kaydedildi. (Ek-2)

3.6. İstatistiksel Analiz

S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmunoloji polikliniğine 01 Ocak 2004-31 Aralık 2023 tarihleri arasında IUIS sınıflamasına göre SKİY grubunda yer alan 1 ay-18 yaş olgular klinik, demografik ve immünolojik özellikleri ile elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 25.0 ile değerlendirilecektir. Sayım değerleri % olarak, ölçüm değerleri en az, en çok, ortalama, ortanca ve standart sapmalarıyla (S.D.) verilecektir.

3.7. Etik Kurul Onayı

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.12.2024 tarih ve 99 protokol numaralı 2024/18-08 karar numarası ile etik kurul izin belgesi alınmıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve iyi klinik uygulamalarında açıklanan ilkelere uygun olarak ve yasalara bağlı kalarak uygulanmıştır. Olgu rapor formları gizlilikle saklanacak, araştırmacılar ve yasal otoriter dışında herhangi bir kişi bilgilere ulaşamayacaktır.

3.8. Çıkar Çatışması

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı YOKTUR.

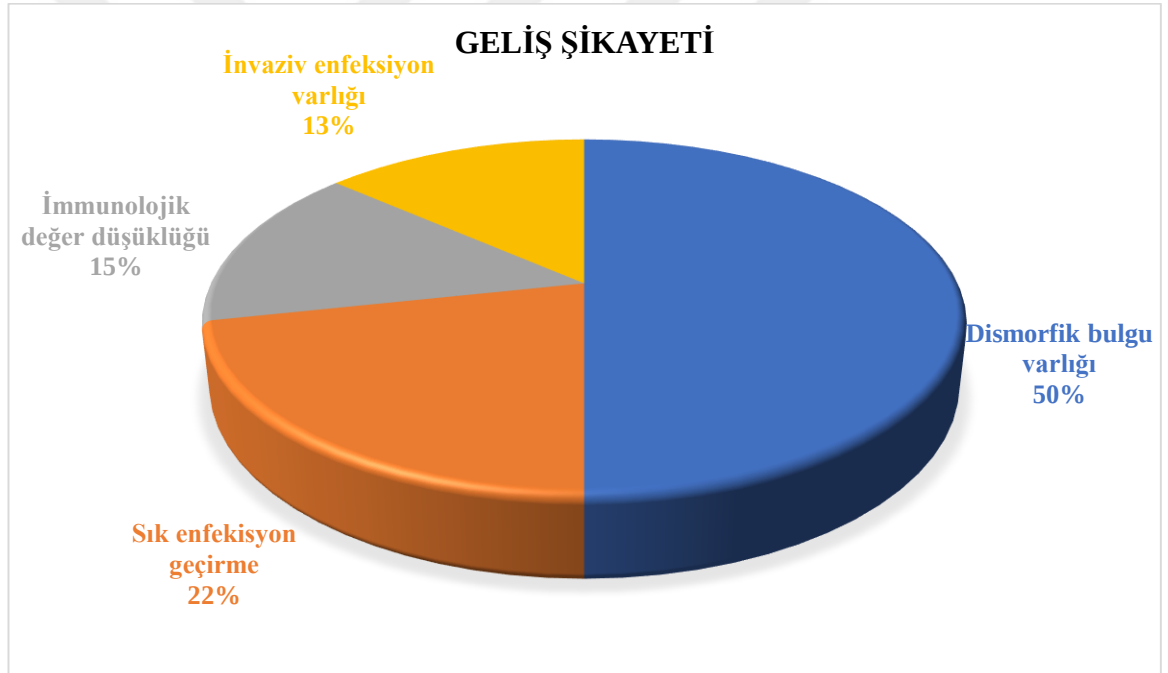
3.9. Çalışma Tasarımı ve Benzerlik Oranı

Çalışmanın tasarımı; STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzuna uygun hazırlanmıştır. Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6'ncı madde "i" bendine uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak filtreleme uygulanmadan oluşturulan orijinallik raporunda bu çalışmanın benzerlik oranı %9 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptanmıştır.

4.BULGULAR

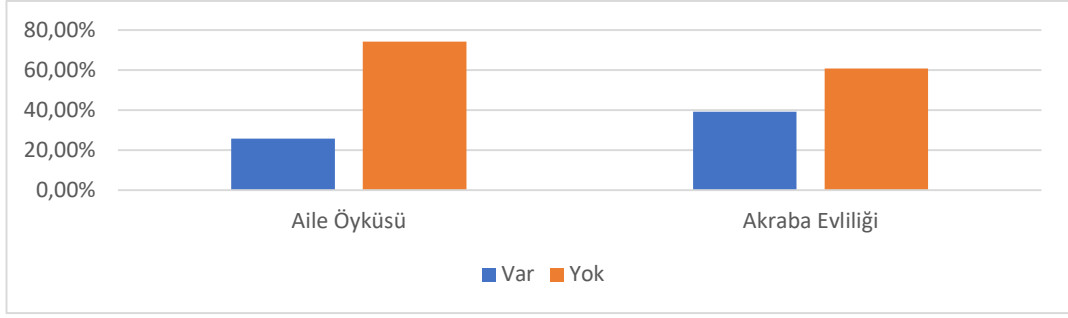
Çalışmaya alınan 74 hastanın %54,1'u(n=40) erkek iken %45,9'u(n=34) kadındı. Hastaların yaş ortancası $122,5 \pm 69,5$ ay, şikayet başlangıç yaşı 10 ± 28 ay, başvuru yaşı $48,5 \pm 50$ ay, genetik tanı yaşı $54 \pm 61,7$ ay ve izlem süresi $62 \pm 47,1$ ay belirlendi.

Hastaların poliklinik geliş şikayetleri 4 ana başlık çatısı altında değerlendirildi. En sık başvuru sebebi dismorfik bulguların varlığı nedeni ile yönlendirilme olarak saptandı. Bunu sırası ile sık enfeksiyon geçirme, immünolojik değer düşüklüğü ve invaziv enfeksiyon varlığı takip etti. Hastaların geliş şikayetlerinin istatistiksel dağılımı Şekil 1'de gösterilmektedir.



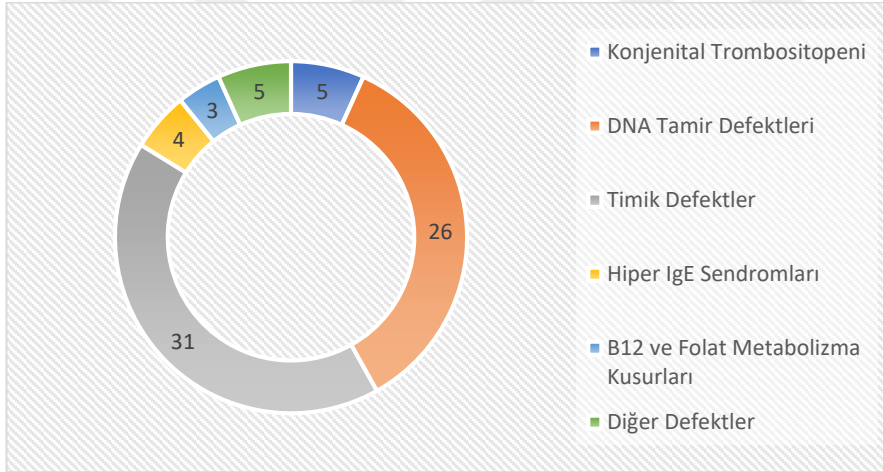
Şekil 1 SKİY hastaların geliş şikayeti

Hastalarda risk faktörü oluşturabilecek aile öyküsü ve akraba evliliği sorgulandı. 29 hastada akraba evliliği varken(%39,2) 45 hastada akraba evliliği mevcut değildi(%60,8). Hastaların 19'unda(%25,7) immün yetmezlik açısından aile öyküsü saptanmışken 55 hastada mevcut değildi(%74,3). Hastaların incelenen risk faktörleri şekil 2'de gösterilmektedir.



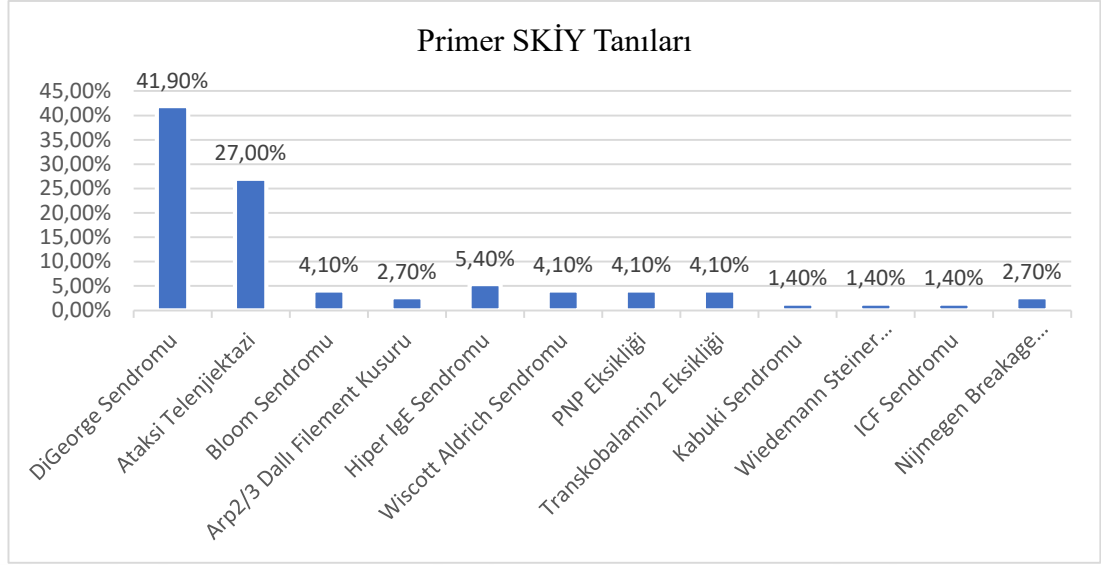
Şekil 2 SKİY incelenen risk faktörleri

Hastalar IUIS 2022 sınıflamasında tanımlanmış 9 farklı SKİY alt grubuna göre kategorize edilmiştir. Çalışmamızda bu alt gruplardan en sık Timik Defektlerle seyreden sendromik immün yetmezlikler(%41,9) saptanmıştır. Hastaların dahil olduğu IUIS SKİY alt grubu Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 3 SKİY alt grupları

Hastaların primer tanıları incelendiğinde çalışmaya dahil olan 74 hasta içerisinde en sık görülen grup %41,9 oran ile DiGeorge Sendromu idi. DiGeorge sendromunu %27 oran ile Ataksi Telenjipektazi takip etti. Hastaların primer tanılarına göre sayısal ve oransal dağılımı Şekil 4’te belirtilmiştir.



Şekil 4 SKİY hastaların primer tanılarına göre dağılımı

Çalışmaya sadece genetik olarak SKİY tanısı alan hastalar edildi. Hastaların gen mutasyonları ve hangi genetik metodla tanı aldıkları incelendi. Hastalarda en sık tanımlanan iki mutasyon sırasıyla 22q11 delesyonu(%40,5) ile atm genindeki mutasyondur.(%27) Hastaların en sık tanıdığı yöntem ise 26 hasta(%35,1) ile klinik ekzom analiziydi. Sırasıyla tanı mekanizmaları mikroarray 20 hasta(%27), FISH 17 hasta(%23), tüm ekzom analizi 11 hasta(%14,9) şeklindeydi. Hastalarda saptanan genetik mutasyonlar Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4 SKİY Mutasyon tanımlanan genler

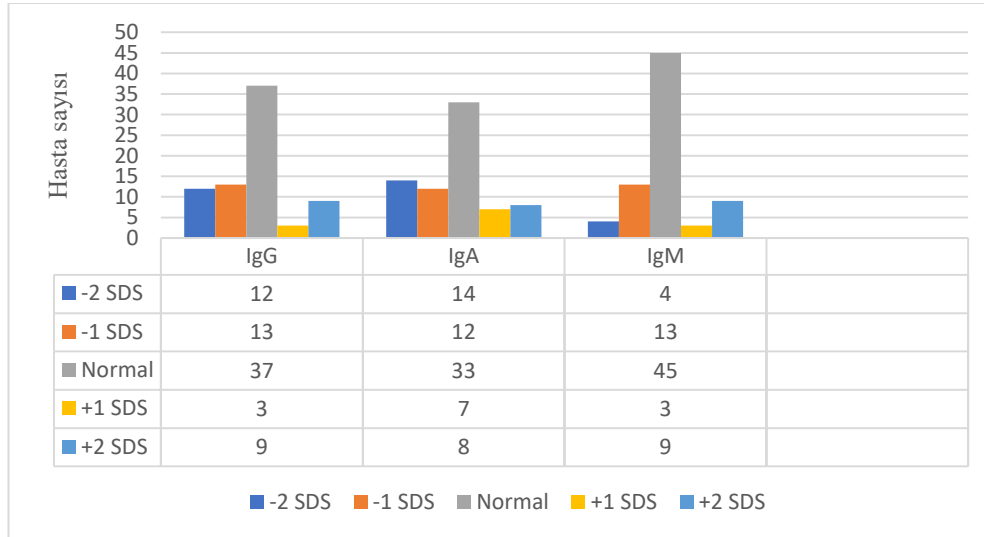
Mutasyon Tanımlanan Gen	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
22Q11	30	40,5
ATM	20	27,0
BLM	3	4,1
STAT3	4	5,4
WAS	3	4,1
PNP	3	4,1
KMT2A	1	1,4
TCN2	3	4,1
KMT2D	1	1,4
ARPC1B	2	2,7
TBX1	1	1,4
20Q13DEL	1	1,4
NBS1	2	2,7

Hastaların hematolojik verileri incelendiğinde asimetrik dağılım gösteren verilerde ortanca değerine bakıldı. Elde edilen hematolojik veriler Tablo 5’te özetlenmektedir.

Tablo 5 SKİY hastalarının hematolojik verileri

	ANS(/mm3)	ALS(/mm3)	PLT(/mm3)	MPV(fL)	HGB(gr/dl)	HTC(%)	AES(/mm3)
Ortalama	4620,97	3326,76	321591,55	9,954	11,521	35,234	397,11
Ortanca	3390,00	3360,00	307000,00	9,700	11,500	35,300	230,00
Standart Devilasyon	3708,062	1962,628	139303,63	1,7224	1,9295	5,6069	591,923
Minimum	450	70	12000	5,7	6,0	20,3	0
Maksimum	24060	11640	749000	13,7	17,3	52,7	3690

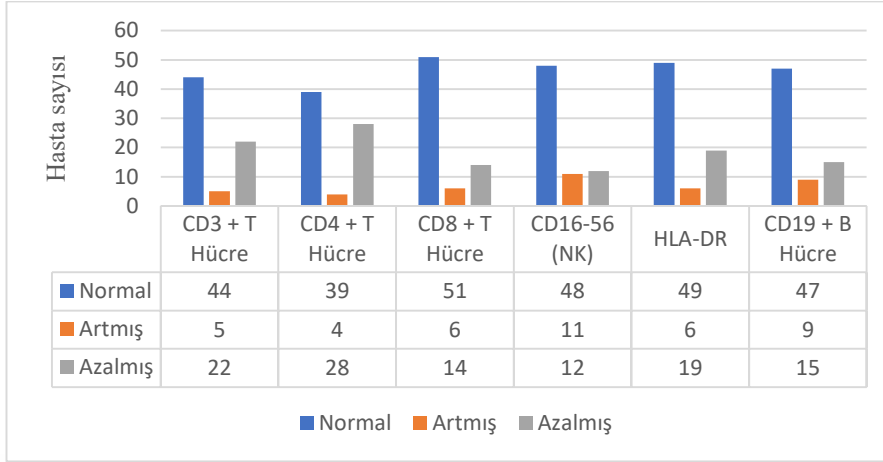
Hastaların immünglobulin değerleri incelendiğinde IgG 37 hastada(%50) normal, 13 hastada(%17,6) -1 SDS’de, 12 hastada(%16,2) -2 SDS’de, 3 hastada(%4,1) +1 SDS, 9 hastada(%12,2) +2 SDS; IgA 33 hastada(%44,6) normal, 12 hastada(%16,2) -1 SDS’de, 14 hastada(%18,9) -2 SDS’de, 7 hastada(%9,5) +1 SDS, 8 hastada(%10,8) +2 SDS; IgM 45 hastada(%60,8) normal, 13 hastada(%17,6) -1 SDS’de, 4 hastada(%5,4) -2 SDS’de, 3 hastada(%4,1) +1 SDS, 9 hastada(%12,2) +2 SDS saptandı. Hastaların immünglobulin değerleri Şekil 5’te özetlenmiştir.



Şekil 5 SKİY immünglobulin değerleri

Hastalarda lenfosit alt grup dağılımında CD3+ T Hücre, CD4+ T Hücre, CD8+ T Hücre, CD16-56(NK) ve HLA-DR parametreleri değerlendirildi. <5p düşüklük,

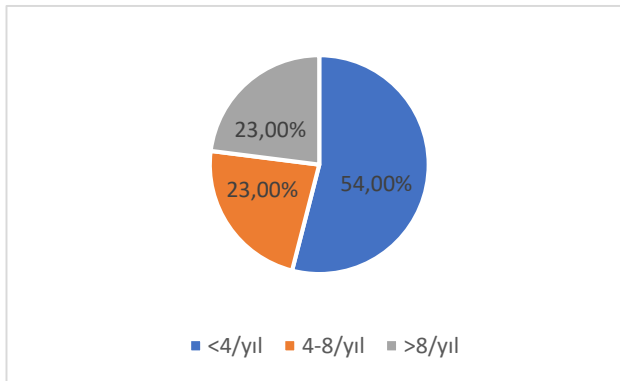
>95p yükseklik olarak belirlendi. 71 hastanın sağlıklı lenfosit alt grubu verisine ulaşılabildi. Hastaların lenfosit paneli değerlendirmesi Şekil 6’da özetlenmiştir.



Şekil 6 SKİY lenfosit paneli değerlendirilmesi

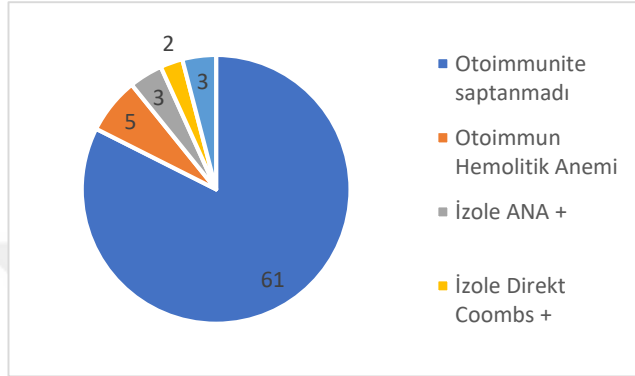
Hastaların başvuru sırasında ilk bakılan aşı yanıtları değerlendirildi. Aşı yanıtları değerlendirilirken ulusal aşı takvimine uygunluk da göz önüne alındı. Hastaların 43’ünde(%58,1) AntiHBS pozitif(>10 mUI/ml) bulundu, 31 hastada(%41,9) ise uygun aşılama yapılmış olmasına karşın AntiHBS geliştirmediği görüldü. Hastaların 18’inde(%24,3) AntiTetanoz pozitif(>0,1 UI/ml) bulundu, 56 hastada(%75,7) ise uygun aşılama yapılmış olmasına karşın tetanoz aşı yanıtı gelişmediği görüldü.

Hastaların yıllık enfeksiyon sıklıkları ise <4/yıl, 4-8/yıl ve >8/yıl olarak 3 ana grupta ele alındığında 40 hastanın(%54) yılda 4’ten az, 17 hastanın(%23) yılda 4-8 arası, 17 hastanın(%17) ise yılda 8’den fazla enfeksiyon geçirdiği görüldü. Enfeksiyon sıklığı Şekil 7’de özetlenmiştir.



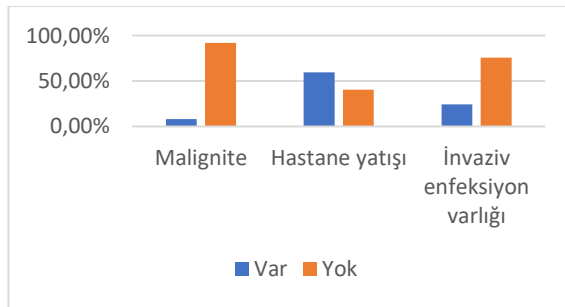
Şekil 7 SKİY Enfeksiyon Sıklığı

Hastalarda SKİY'e eşlik eden otoimmunité varlığı incelendi. Hastaların 61'inde(%82,4) eşlik eden otoimmunité saptanmadı. Otoimmun hemolitik anemi 5 hastada(%6,8), izole direkt coombs pozitifliği 2 hastada(%2,7), AntiT ve AntiM pozitifliği 3 hastada(%4,1), izole Anti Nükleer Antikor(ANA) pozitifliği 3 hastada(%4,1) saptandı. Eşlik eden otoimmunité varlığı şekil 8'de gösterilmektedir.



Şekil 8 SKİY'de eşlik eden otoimmunité

Hastaların izlem sırasında gözlenen komplikasyonları değerlendirildiğinde hastaların enfeksiyon nedenli hastane yatışları olduğu ve invaziv enfeksiyonlar geliştiği gözlemlendi. Çalışmaya dahil tüm hastaların 18'inde(%24,3) invaziv enfeksiyon varlığı saptandı. Enfeksiyon nedenli hastane yatışının 44 hastada(%59,5) gerçekleştiği gözlemlendi. 6 hastada(%8,1) malignite geliştiği görüldü. (Şekil 9) Hastaların 11(%14,8) tanesinin ex olduğu bildirildi.



Şekil 9 SKİY eşlik eden klinik bozukluklar

Hastaların 59 tanesi(%79,7) tedavi almışken(proflaksi/İGRT/Hemopoetik Kök Hücre Nakli)15 hasta(%20,3) tedavi başlanmadan klinik izleme alınmıştı. Hemopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT) yapılan hasta sayısı 7'ydi(%9,5). İGRT alan hasta sayısı 46'ydı(%62,2). Hastaların %75,7'u(n=56 hasta) proflaksi almaktaydı. Bu

hastaların %43,2'si hem antibiyotik hem antifungal profilaksisi, %32,5'i sadece antibiyotik profilaksisi almaktaydı. İzlem süresi boyunca herhangi bir dönemde aldıkları antibiyotik profilaksisine bakıldığında trimetoprim-sulfametaksazol(TMP-SMX) ağırlıklı olarak azitromisin ve amoksisilin profilaksisi kullandığı görüldü. Hastaların hastalık gruplarına göre tedavi yaklaşımları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6 SKİY Tedavi Yaklaşımları

	Tedavi		İGRT		HKHT		Antibiyotik Profilaksisi		Mantar Profilaksisi	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
DiGeorge Sendromu	11	20	22	9	31	0	12	19	22	9
Ataksi Telenjektazi	1	19	3	17	20	0	2	18	11	9
Bloom Sendromu	1	2	1	2	3	0	1	2	2	1
Arp2/3 aracılı dallanma kusuru	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2
Hiper IgE Sendromu	0	4	0	4	4	0	0	4	2	2
Wiscott Aldrich Sendromu	0	3	0	3	0	3	0	3	0	3
PNP Eksikliği	0	3	0	3	1	2	0	3	0	3
Transkobalamin 2 Defekti	0	3	0	3	3	0	0	3	0	3
Kabuki Sendromu	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0
Wiedemann Steiner Sendromu	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0
ICF Sendromu	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0
Nijmegen Breakage Sendromu	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0

4.1.Wiscott Aldrich Sendromuna Ait Bulgular

Wiscott Aldrich sendromuna ait çalışmamızda 3 erkek hasta mevcuttu. Gelişikayetleri ve şikayet başlama yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, izlem süresi, saptanan mutasyonları, aile öyküsü ve akraba evliliği verileri Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7 WAS’a ait hasta verileri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Geliş şikayeti	İmmunolojik bozukluk	İmmunolojik bozukluk	İmmunolojik bozukluk
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	60,0	0,0	18,0
Başvuru (ay)	60,0	3,0	108,0
İzlem süresi (ay)	154,0	76,0	35,0
Saptanan mutasyon	hemizigot c.257G>A(r86h)	hemizigot c.7_8insGframe shift and stop kodon patojenik	hemizigot c.257G>A(r86h)
Aile Öyküsü	Var	Yok	Var
Akraba evliliği	Var	Yok	Var

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 8 WAS’a ait hematolojik veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
ANS (/mm3)	3150	2100	8490
ALS (/mm3)	1910	5230	540
PLT (/mm3)	12000	26000	350000
MPV (fL)	7,3	5,7	7,2
HGB (gr/dl)	8,5	9,3	10,8
HTC (%)	25	26,2	34
EO (/mm3)	630	320	450

Hastaların immunglobulin değerleri incelendiğinde IgG 1 hastada normal 1 hastada -1 SDS, 1 hastada +2 SDS, IgA 1 hastada normal, 2 hastada +2 SDS, IgM ise 1 hastada normal 2 hastada -2 SDS olarak saptanmıştır. IgE iki hastada normal 1 hastada >2000 olarak saptanmıştır. Hastaların lenfosit alt grupları ele alındığında %66,7 oranında(n=2) CD3+T Hücre, CD4+ T Hücre, CD8+T Hücre ve CD16-56+ NK hücre normal saptandı. %33,3(n=1) oranında düşük görüldü. CD19+ B Hücreler is %33,3(n=1) normalken %66,7(n=2) azalmış saptandı.(Tablo 9)

Tablo 9 WAS’a ait immünolojik veriler

	Normal	Düşük	Yüksek		
CD3	2	1	0		
CD4	2	1	0		
CD8	2	1	0		
HLADR	2	1	0		
CD19	1	2	0		
NK	2	1	0		
		-1 SDS	-2 SDS	+1 SDS	+2 SDS
IgG	1	1	0	0	1
IgA	1	0	0	0	2
IgM	1	0	2	0	0

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde tamamının(n=3) AntiHBS ve AntiTetanoz oluşturamadığı görüldü.

Hastaların tamamının hastane yatışı olduğu görüldü. İnvaziv enfeksiyon %66,7(n=2) hastada varken %33,3(n=1) hastada mevcut değildi. Enfeksiyon sıklığı <4/yıl, 4-8/yıl ve >8/yıl olarak eşit dağılım göstermekteydi.

Eşlik eden otoimmünite ve malignite açısından bakıldığında hastaların hiçbirinde malignite gelişmediği ve otoimmünitenin eşlik etmediği görüldü.

Antibiyotik profilaksisi, mantar profilaksisi ve İGRT hepsinde mevcuttu. HKHT hepsine başarı ile uygulanmıştı ve ölen hasta yoktu.

4.2.ARP2/3 Aracılı Dallanma Kusuruna Ait Bulgular

ARP2/3 aracılı dallanma kusuruna ait çalışmamızda 1 kız 1 erkek olmak üzere 2 hasta mevcuttu ve iki kuzen idi. Geliş şikayetleri ve şikayet başlama yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, izlem süresi, saptanan mutasyonları, aile öyküsü ve akraba evliliği verileri Tablo 10’ de verilmiştir.

İki hasta da tüm ekzon analizi yöntemiyle genetik tanı almıştı. Hastaların tamamında(n=2) ARPC1B gen mutasyonu saptanmıştı.

Tablo 10 ARP2/3 Hastaları

	Hasta 1	Hasta 2
Cinsiyet	Erkek	Kız
Geliş şikayeti	İnvaziv enfeksiyon	İnvaziv enfeksiyon
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	0	18
Başvuru (ay)	2	64
İzlem süresi (ay)	18	167
Saptanan mutasyon	c.200T>C homo(p.II67Thr)	c.200T>C homo(p.II67Thr)
Aile Öyküsü	Var	Yok
Akraba evliliği	Var	Yok

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11 ARP2/3’e ait hematolojik veriler

	Hasta 1	Hasta 2
ANS (/mm3)	6450	9480
ALS (/mm3)	5020	2480
PLT (/mm3)	76000	113000
MPV (fL)	8,5	6,3
HGB (gr/dl)	15,1	10,8
HTC (%)	43,5	32
EO (/mm3)	3690	2690

Hastaların immunglobulin değerleri incelendiğinde bir hastada IgG, IgA ve IgM’in tamamı +2 SDS değerinde bulunmuş olup diğer hastada ise IgG +1 SDS, IgA +2 SDS ve IgM -1 SDS saptanmıştır. Hastaların lenfosit alt grupları ele alındığında HLA-DR, CD3+T Hücre, CD8+T Hücre ve CD16-56+ NK hücre 1 hastada normal, 1 hastada yüksek saptandı. CD4+ T Hücre iki hastada da normalken CD19+ B Hücre iki hastada da yüksek izlendi.(Tablo 12)

Tablo 12 ARP2/3'e ait lenfosit alt grubu verileri

	Normal	Düşük	Yüksek
CD3	1	0	1
CD4	2	0	0
CD8	1	0	1
HLADR	1	0	1
CD19	0	0	2
NK	1	0	1

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde 1 hastanın AntiHBS ve AntiTetanoz oluşturamadığı, 1 hastanın da her iki antikorunu oluşturabildiği görüldü. Hastaların tamamının hastane yatışı olduğu ve invaziv enfeksiyon varlığı saptandı. Enfeksiyon sıklığı 4-8/yıl ve >8/yıl olarak eşit dağılım göstermekteydi. Eşlik eden otoimmunité ve malignite açısından bakıldığında hastaların hiçbirinde malignite gelişmediği ancak her iki hastada da otoimmün hemolitik aneminin eşlik ettiği saptandı. Hastaların her ikisi de otoimmün hemolitik anemi nedeni ile Çocuk Hematoloji polikliniğinde takipli olup sirolimus tedavisi almaktaydı.

Hastaların tamamı tedavi almaktaydı. Antibiyotik profilaksisi, mantar profilaksisi ve İGRT hepsinde mevcuttu. HKHT hepsine uygulanmıştı. HKHT sonrası ex olan hasta sayısı 1'di.

4.3. Ataksi Telenjektazi'ye Ait Bulgular

Ataksi Telenjektazi'ye ait çalışmamızda 20 hasta mevcuttu. Hastaların yarısı kız yarısı erkekti. Bu hastaların demografik verileri asimetrik dağılım göstermekteydi. Bu sebeple ortanca değerleri incelendi. Ortanca yaşları 153 ay saptandı. Ortanca şikayet başlangıç ayı 18, başvuru ayı ise 84. aydı(Tablo 13). Hastaların %55'i(n=11) dismorfik bulgu varlığı, %20'si(n=4) invaziv enfeksiyon varlığı, %20'si(n=4) sık enfeksiyon geçirme ve %5'i(n=1) immünolojik değer düşüklüğü nedeniyle yönlendirilmişti. 75 aylık izlem süresine sahiptiler ve 96. ayda genetik tanı almışlardı. Hastaların %75'i(n=15) klinik ekzom, %25'i(n=5) tüm ekzon analizi yöntemiyle genetik tanı almıştı. Hastaların tamamında(n=20) ATM gen mutasyonu saptanmıştı. ATM geninde oluşan mutasyonlar incelendiğinde sıklıkla birleşik heterozigot c.3102T>G, c.1236-3dupT, homozigot c.3102T>G , homozigot c.6047A>G, c.2838+1G>A, homozigot intron 29 c.4611+1G>A, homozigot c.4611+1G>A, c.27delT, homozigot c.4396C>T, birleşik het c.6047A>G , c.8207dupA mutasyonları

saptandı. Hepsi daha önce tanımlanmış patolojik mutasyonlar idi. Aralarında en sık gözlenen mutasyon ise ATM genindeki homozigot c.6047A>G mutasyonuydu.

Tablo 13 Ataksi Telenjektazi'ye ait süresel veriler

	Ortalama	Ortanca	Maksimum	Minimum	Standart Sapma
Yaş (ay)	162,1	153,0	238,0	108,0	37,4
Şikayet başlangıç (ay)	33,9	18,0	108,0	8,0	29,3
Başvuru yaşı (ay)	89,5	84,0	192,0	26,0	37,8
İzlem süresi (ay)	72,7	75,0	130,0	1,0	41,7
Genetik tanı yaşı (ay)	98,5	96,0	210,0	48,0	37,5

Hastaların %55'inde(n=11) aile öyküsü mevcutken, hastaların %35'inde(n=7) akraba evliliği mevcuttu.

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14 Ataksi Telenjektazi'ye ait hematolojik veriler

	Ortalama	Ortanca	Maksimum	Minimum	Standart Sapma
ANS (/mm3)	5163	4765	16100	1120	3472
ALS (/mm3)	2445	2155	5730	1050	1175
PLT (/mm3)	420450	417000	536000	237000	81595
MPV (fL)	9,4	9,2	12,6	7,9	1,1
HGB (gr/dl)	11,9	12,0	13,6	9,2	1,1
HTC (%)	36,4	36,7	42,4	27,8	3,3
EO (/mm3)	257	190	740	0	221

Hastaların immunglobulin değerleri incelendiğinde 9 hastanın IgG değeri normal aralıkta, 4 hastanın -1 SDS, 4 hastanın -2 SDS, 3 hastanın ise +2 SDS saptandı. 7 hastada IgA normal, 3 hastada -1 SDS, 9 hastada -2 SDS, 1 hastada +1 SDS'ydı. IgM ise 13 hastada normalken 1 hastada -1 SDS, 1 hastada +1 SDS, 5 hastada ise +2 SDS saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15 Ataksi Telenjektazi'ye ait immunolojik veriler

	Normal	-1 SDS	-2 SDS	+1 SDS	+2 SDS
IGG	9	4	4	0	3
IGA	7	3	9	1	0
IGM	13	1	0	1	5

Hastaların lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde CD3+T Hücre %65 oranında(n=13) normal, %30(n=6) düşük, %5(n=1) yüksekti. CD4+T Hücre %35 (n=7) normal, %55 düşük (n=11), %10(n=2) oranında yüksekti. CD8+T Hücre %80 (n=16) normal, %15 düşük (n=3), %5 (n=1) oranında yüksekti. CD19+B Hücre %75 (n=15) normal, %20 düşük (n=4), %5 (n=1) oranında yüksekti. HLA-DR %70(n=14) normal, %30(n=6) azalmış saptandı. CD16-56 NK hücreler %65(n=13) normal, %5 düşük(n=1), %30(n=6) yüksek saptandı. (Tablo 16)

Tablo 16 Ataksi Telenjektazi'ye ait lenfosit alt grupları

	Normal	Düşük	Yüksek
CD3	13	6	1
CD4	7	11	2
CD8	16	3	1
HLADR	14	6	0
CD19	15	4	1
NK	13	1	6

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde %45 hastanın(n=9) AntiHBS, %60 hastanın(n=12) AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Hastaların %55'inde(n=11) hastane yatışı mevcutken, %30(n=6) hastada invaziv enfeksiyon geliştiği görüldü. Hastaların enfeksiyon sıklığı %35(n=7) <4/yıl, %35(n=7) 4-8/yıl ve %30(n=6) >8/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite incelendiğinde 3 hastada(%15) otoimmünite bulgusu saptandı. Bu hastaların birinde Anti Nükleer

Antikor (ANA) pozitifliği , birinde Anti Tiroid Peroksidoz Antikor (Anti T) ve Anti Mikrozomal Antikor (Anti M) pozitifliği, bir hastada ise otoimmün hemolitik anemi saptanmıştı. Antikor pozitifliği olan hastalarda klinik bulgu gelişmezken otoimmün hemolitik anemi, gelişen hasta Çocuk Hematoloji bölümü tarafından takibe alınmış ve tedavide sirolimus ve steroid tedavileri kullanılmıştır. Hastaların 3'ünde(%15) malignite gelişmiştir. Akciğer komplikasyonları ele alındığında 5 hastada bronşektazi geliştiği, 1 hastada ise kronik akciğer değişikliklerine eşlik eden nodüllerin görüldüğü izlendi. (Tablo 17)

Tablo 17 Ataksi Telenjiyektazi Komplikasyonları

				%	N
Otoimmunité	Var	Klinik var	OİHA*	5	1
		İzole antikor pozitifliği	ANA+	5	1
			AntiTveM+	5	1
		Yok			85
İnvaziv Enfeksiyon	Var			30	6
	Yok			70	14
Hastane Yatışı	Var			55	11
	Yok			45	9
Akciğer Komplikasyonu	Var	Bronşektazi		25	5
		Kronik akciğer değişiklikleri ve eşlik eden nodüller		5	1
		Yok			70
Ex	Var	Sepsis		5	1
		Pnömoni		5	1
		Malignite (NHL**)		15	3
	Yok			75	15

*Otoimmün hemolitik anemi **Non-Hodgkin Lenfoma

Hastaların tedavi seçenekleri incelendiğinde %95 hastada(n=19) tedavi başlanmıştı. %90 hastada(n=18) antimikrobiyal (9 hasta antibiyotik + antifungal, 9 hasta sadece antibiyotik) profilaksisi almaktaydı. Hastaların %85'i(n=17) İGRT almaktaydı. HKHT yapılan hasta yoktu. Ex olan hasta sayısı 5'ti(%25). Üçü NHL 1'i pnömoni 1'i sepsis nedeniyle ex olmuştu.

4.4.Nijmegen Breakage Sendromuna Ait Bulgular

Nijmegen Breakage Sendromuna ait çalışmamızda iki hastamız mevcuttu. Hastaların dosyasında özet verileri mevcut olmasından kaynaklı tüm verilerine erişilemedi. Fakat ulaşılan verilerin hastalığı yeterince yansıtmaması nedeni ile hastalar

çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar çift yumurta ikiziydi. Cinsiyetleri bir kız bir erkek şeklindeydi. Başvuru sebepleri dismorfik bulgu varlığıydı. Her iki hastada da mikrosefali mevcuttu. Şikayetleri 9.ayda başlamış ve tarafımıza başvurmuşlardı. 11.ayda NBS1 geninde homozigot 657del5 mutasyonu saptanmıştı. Her iki hastada da ılımlı lökopeni mevcuttu. Hastaların immünolojik verileri incelendiğinde IgG ve IgA -2 SDS aralığında IgM ise +2 SDS aralığında saptanmıştı. Hastaların önce X-Ray daha sonra bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntülemelerinde mediastinal lenf nodu ve pulmoner neoplastik infiltrasyon saptanması üzerine Tru-cut yöntemi ile biyopsi yapılmış ve her iki hastaya da “Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma” tanısı konulmuştu. Kemoterapi protokülüne başlanışılan hastaların her ikisi de 12.ayda kaybedildi.

4.5.Bloom Sendromuna Ait Bulgular

Bloom sendromuna ait çalışmamızda 2 erkek 1 kız olmak üzere 3 hasta mevcuttu. Geliş şikayetleri ve şikayet başlama yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, izlem süresi, saptanan mutasyonları, aile öyküsü ve akraba evliliği verileri Tablo 18’ de verilmiştir.

Hastaların tamamında klinik ekzon analizi yöntemi kullanılmıştı. Hastaların tamamında(n=3) BLM mutasyonu saptanmıştı.

Tablo 18 Bloom Sendromu’na ait veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek
Geliş şikayeti	İmmunolojik değer düşüklüğü	Sık enfeksiyon geçirme	Sık enfeksiyon geçirme
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	25	24	144
Başvuru (ay)	25	79	147
İzlem süresi (ay)	36	14	153
Saptanan mutasyon	homo c.1544dupA	homo c.1544dupA	het c.572_573delIH_GA(p.arg191fs*4)
Aile öyküsü	Var	Var	Yok
Akrabalık	Var	Var	Yok

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19 Bloom Sendromu'na ait hematolojik veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
ANS (/mm ³)	2000	10200	2040
ALS (/mm ³)	6340	2040	1929
PLT (/mm ³)	291000	418000	259000
MPV (fL)	8,7	6,9	9
HGB (gr/dl)	12,2	11,7	14,1
HTC (%)	38,6	35,2	41,5
EO (/mm ³)	220	60	50

Hastaların immunglobulin değerleri incelendiğinde 1 hastanın IgG değeri normal aralıkta, 1 hastanın -1 SDS, 1 hastanın -2 SDS olarak saptandı. 2 hastada IgA normal, 1 hastada -2 SDS'ydı. IgM ise 3 hastada da -1 SDS saptandı. Lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde ise CD3+T Hücre, CD4+T Hücre, CD8+T Hücre, HLA-DR ve CD16-56 NK hücreler %100(n=3) normaldi. CD19+B Hücre %66,7 (n=2) normal, %33,3 düşük (n=1) saptandı. (Tablo 20)

Tablo 20 Bloom Sendromu'na ait immunolojik veriler

	Normal	Düşük		Yüksek	
CD3	3	0		0	
CD4	3	0		0	
CD8	3	0		0	
HLADR	3	0		0	
CD19	2	1		0	
NK	3	0		0	
		-1 SDS	-2 SDS	+1 SDS	+2 SDS
IgG	1	1	1	0	0
IgA	2	0	1	0	0
IgM	0	3	0	0	0

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde %66,7 hastanın(n=2) AntiHBS, %100 hastanın(n=3) AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Hastane yatışı 2 hastada mevcutken, invaziv enfeksiyonun hiçbir hastada gelişmediği görüldü. Hastaların tamamının enfeksiyon sıklığı <4/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite saptanmadı. Hastalarda malignite gelişmediği görüldü. Akciğer komplikasyonları ele alındığında 1 hastada akciğer nodülü ve intersitisyel granülom geliştiği görüldü.

Hastaların tedavi seçenekleri incelendiğinde %66,7 hastada(n=2) tedavi başlanmıştı. %66,7 hastada(n=2) antimikrobiyal profilaksi (1 hasta antibiyotik +

mantar profilaksisi, 1 hasta sadece antibiyotik profilaksisi) verilmekteydi. Hastaların %66,7'si(n=2) İGRT almaktaydı. HKHT yapılan hasta yoktu. Ex olan hasta mevcut değildi.

4.6.ICF Sendromuna Ait Bulgular

ICF Sendromuna ait çalışmamızda 1 hasta mevcuttu. Cinsiyeti erkekti. Şikayet başlangıç ve başvuru ayı 12. aydı. Sık enfeksiyon geçirme nedeni ile yönlendirilmişti. 128 aylık izlem süresine sahipti ve 59. Ayda genetik tanı almışlardı. Genetik analizde mikroyarrey yöntemi kullanılmıştı ve 20q13del mutasyonu saptanmıştı. Aile öyküsü ve akrabalık bulunmuyordu.

Hematolojik verilerine bakıldığında ANS:1900/mm³ , ALS:3200/mm³, PLT:182.000/mm³, MPV:8.5 fL, HB:11.5 mg/dl, HTC:%34 ve AES:240/mm³ saptandı.

İmmunolojik parametrelerine bakıldığında IgG -2 SDS, IgA -1 SDS aralığında ve IgM normal saptandı. Çalışılan lenfosit alt gruplarında CD3+T Hücre, CD4+T Hücre, CD8+ T Hücre, HLA-DR, ve CD19+B Hücre normal sınırlardaydı. CD16-56 NK hücreler ise azalmıştı.

Hastanın AntiHBS ve AntiTetanoz yanıtı oluşturmamıştı gözlemlendi. Hastane yatışı mevcuttu fakat invaziv enfeksiyon yoktu. Enfeksiyon sıklığı >8/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite saptanmadı. Malignite gelişmediği görüldü.

Hastaya tedavi başlanmıştı. Antibiyotik profilaksisi alıyordu. Mantar profilaksisi almıyordu. İGRT almaktaydı. HKHT yapılmamış ve ex olmamıştı.

4.7.DiGeorge Sendromuna Ait Bulgular

DiGeorge sendromuna ait çalışmamızda 31 hasta mevcuttu. Hastaların %41,9'u(n=13) erkek %58,1'i(n=18) kadındı. Bu hastaların demografik verileri asimetrik dağılım göstermekteydi. Bu sebeple ortanca değerleri incelendi. Ortanca yaşları 97 ay saptandı. Ortanca şikayet başlangıç ayı 1.5 , başvuru ayı ise 24,5 aydı. Hastaların 5 tanesi sık enfeksiyon geçirme, 22 tanesi dismorfik bulgu varlığı, 1 tanesi invaziv enfeksiyon varlığı, 3 tanesi ise immünolojik değer düşüklüğü nedeni ile yönlendirilmişti. 55 aylık izlem süresine sahiptiler ve 25. Ayda genetik tanı almışlardı. Genetik tanıda 17 hastada FISH, 13 hastada mikroyarrey, 1 hastada ise klinik ekzom

(TBX1 mutasyonu saptandı) yöntemi kullanılmıştı. Hastaların tamamında(n=31) 22q11 geninde mutasyonu saptanmıştı. Bir hastada saptanan mutasyon 22q11 geninin TBX1 kolunda bulunmaktaydı.

Tablo 21 DiGeorge Sendromu'na ait süresel veriler

	Ortalama	Ortanca	Makimum	Minimum	Standart Sapma
Yaş (ay)	109,8	97,0	279,0	5,0	69,2
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	9,7	1,5	72,0	,0	17,1
Başvuru (ay)	45,8	24,5	205,0	1,0	54,6
İzlem süresi (ay)	62,2	55,0	198,0	3,0	48,8
Genetik tanı yaşı (ay)	47,8	25,0	205,0	,0	55,0

Hastaların birinde aile öyküsü varken ve 5 hastada akraba evliliği olduğu görüldü.

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup Tablo 22'te sunulmuştur.

Tablo 22 DiGeorge Sendromu'na ait hematolojik veriler

	Ortalama	Ortanca	Maksimum	Minimum	Standart Sapma
ANS (/mm3)	3987	3190	11210	450	2442
ALS (/mm3)	3861	3820	6850	780	1438
PLT (/mm3)	275710	269000	448000	63000	82197
MPV (fL)	11,3	11,3	13,7	9,6	1,1
HGB (gr/dl)	11,7	11,5	17,3	6,0	2,1
HTC (%)	35,9	35,3	52,7	21,9	6,0
EO (/mm3)	394	280	1830	15	358

Hastaların immunglobulin değerleri incelendiğinde 21 hastanın IgG değeri normal aralıkta, 4 hastanın -1 SDS, 1 hastanın -2 SDS, 2 hastanın +1 SDS, 3 hastanın +2 SDS olarak saptandı. 18 hastada IgA normal, 5 hastada -1 SDS, 4 hasta +1 SDS, 4 hastada +2 SDS'ydi. IgM ise 22 hastada normalken 8 hastada -1 SDS, 1 hastada +1 SDS saptandı. (Tablo 23)

Tablo 23 DiGeorge Sendromu'na ait immunolojik veriler

	Normal	-1 SDS	-2 SDS	+1 SDS	+2 SDS
IGG	21	4	1	2	3
IGA	18	5	0	4	4
IGM	22	8	0	1	0

Hastaların lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde CD3+T Hücre 21 hastada normal, 9 hastada düşük, 1 hastada yüksek, CD4+T Hücre 20 hastada normal, 10 hastada düşük, 1 hastada yüksek, CD8+T Hücre 24 hastada normal, 4 hastada düşük, 3 hastada yüksek, HLA-DR 23 hastada normal, 7 hastada düşük, 1 hastada yüksek, CD19+B Hücre 25 hastada normal, 4 hastada düşük, 3 hastada yüksek, CD16-56 NK hücreler ise 24 hastada normal, 4 hastada düşük, 3 hastada yüksek saptandı. (Tablo 24)

Tablo 24 DiGeorge Sendromu'na ait lenfosit alt grupları

	Normal	Düşük	Yüksek
CD3	21	9	1
CD4	20	10	1
CD8	24	4	3
HLADR	23	7	1
CD19	25	2	4
CD1656	24	4	3

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde %41,9 hastanın(n=13) AntiHBS, %74,2 hastanın(n=23) AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlendi. Hastane yatışı 14 hastada mevcutken , invaziv enfeksiyonun 2 hastada geliştiği görüldü. Enfeksiyon sıklığı hastaların %74,2'sinde(n=23) <4/yıl, %16,2'sinde(n=5) 4-8/yıl, %9,6'sında(n=3) >8/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmunit 27 hastada saptanmadı.

1 hastada otoimmün hemolitik anemi, bir hastada klinik olmaksızın izole ANA pozitifliği ve iki hastada endokrinopati görüldü. Otoimmün hemolitik anemi gelişen hastanın Çocuk Hematoloji bölümünce takip edildiği ve tedavide sirolimus aldığı görüldü. Endokrinopati gelişen iki hastadan birinde diyabetes mellitus, birinde hipotiroidi geliştiği, hipotiroidinin ilaçsız takip edilirken DM açısından hastanın insülin kullandığı öğrenildi. Malignite gelişen hasta sayısı 1(%3,2) olarak görüldü. Hastada intrakranial Primitif nöroektodermal tümör(PNET) geliştiği öğrenildi. Akciğer komplikasyonları ele alındığında 1 hastada akciğer bronşektazi, 1 hastada ise plevral effüzyon geliştiği görüldü. Plevral effüzyon gelişen hastada tüp torakostomi takılarak tedavi edildiği öğrenildi.

Hastaların tedavi seçenekleri incelendiğinde %64,5 hastada(n=20) tedavi başlanmıştı. %29 hasta(n=9) mantar ve antibiyotik profilaksisi almaktayken %32,2 hastada(n=10) yalnızca antibiyotik profilaksisi verilmekteydi. Hastaların %29'u(n=9) İGRT almaktaydı. HKHT yapılan hasta yoktu. Ex olan 2 hasta(%6,4) mevcuttu. Bir hasta sepsis, bir hasta fallot spelline bağlı kaybedilmişti.

4.8.STAT3 Eksikliği'ne Ait Bulgular

STAT3 Eksikliği'ne ait çalışmamızda 2 erkek 2 kız olmak üzere 4 hasta mevcuttu. Geliş şikayetleri ve şikayet başlama yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, izlem süresi, saptanan mutasyonları, aile öyküsü ve akraba evliliği verileri Tablo 25' de verilmiştir. Hastaların tamamında(n=4) klinik ekzon analizi yöntemi kullanılmış ve STAT3 mutasyonu saptanmıştı.

Tablo 25 STAT3 Eksikliği'ne ait süresel veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek	Kadın
Geliş şikayeti	İnvaziv enfeksiyon varlığı	Dismorfik bulgu varlığı	Sık enfeksiyon geçirme	Sık enfeksiyon geçirme
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	7	0	48	0
Başvuru (ay)	7	4	78	108
İzlem süresi (ay)	26	80	93	128
Tanımlanmış mutasyon	heterozigot c.111C>A	heterozigot c.1117G>A	heterozigot c.1117G>A	heterozigot c.1915C>G
Aile öyküsü	Yok	Var	Var	Yok
Akrabalık	Yok	Var	Yok	Yok

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup Tablo 26'da sunulmuştur.

Tablo 26 STAT3 Eksikliği'ne ait hematolojik veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
ANS (/mm ³)	24060	3590	5470	4800
ALS (/mm ³)	11640	7580	1600	2500
PLT (/mm ³)	517000	456000	252000	346000
MPV (fL)	9,0	8,5	8,3	7,4
HGB (gr/dl)	8,6	11,4	10,9	13,2
HTC (%)	28,7	34,4	32,9	39,6
EO (/mm ³)	460	360	10	100

Hastaların immunglobulin değerleri incelendiğinde 2 hastanın IgG değeri normal aralıkta, 1 hastanın -1 SDS, 1 hastanın +1 SDS olarak saptandı. 3 hastada IgA normal, 1 hastada +1 SDS'ydi. IgM ise 4 hastada da normal saptandı. IgE 2 hastada >2000 mg/dl diğer hastalarda 36,4 ve 36,2 mg/dl olarak saptanmıştı. Hastaların lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde ise CD3+T Hücre , CD4+T Hücre ve HLA-

DR %100(n=3) normaldi. CD8+ T Hücre ve CD16-56 NK hücreler %50(n=2) normal, %25(n=1) düşük, %25(n=1) yüksekti. CD19+B Hücre %25(n=1) normal, %25(n=1) düşük, %50(n=2) yüksek saptandı. (Tablo 27)

Tablo 27 STAT3 Eksikliği'ne immunolojik veriler

	Normal	Düşük		Yüksek	
CD3	3	0		1	
CD4	3	0		1	
CD8	2	1		1	
HLADR	3	0		1	
CD19	1	1		2	
NK	2	1		1	
		-1 SDS	-2 SDS	+1 SDS	+2 SDS
IgG	2	1	0	1	0
IgA	3	0	0	1	0
IgM	4	0	0	0	0

IgE iki hastada >2000 U/ml iki hastada ise 36,2 ve 34,3 saptanmıştır. IgE <2000 u/ml saptanan hastaların mutasyonları heterozigot c.1117G>A şeklindeydi.

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde %25 hastanın(n=1) AntiHBS, %75 hastanın(n=3) AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Hastane yatışı 3 hastada(%75) mevcutken , invaziv enfeksiyon 1 hastada(%25) görüldü. Hastaların enfeksiyon sıklığı %25'inin <4/yıl, %25'inin 4-8/yıl, %50'sinin >8/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite %50 hastada(n=2) saptandı. Hastaların %25'inde(n=1) ANA, %25'inde Direkt Coombs pozitifliği saptandı fakat eşlik eden klinik bulgu her iki hastada da mevcut değildi. Hastalarda malignite gelişmediği görüldü. Akciğer komplikasyonları ele alındığında 1 hastada bronşektazi geliştiği, 1 hastada ise pnömatosel nedeni ile lobektomi uygulandığı daha sonrasında gelişen tansiyon pnömotoraks nedeni ile tüp torakostomi takıldığı öğrenildi.

Hastaların tedavi seçenekleri incelendiğinde %100 hastada(n=4) tedavi başlanmıştı. %50 hastada(n=2) antibiyotik ve antifungal profilaksi verilmekteyken %50 hasta(n=2) sadece antibiyotik profilaksisi kullanmaktaydı. Hastaların %100'ü(n=4) İGRT almaktaydı. HKHT yapılan hasta yoktu. Ex olan hasta mevcut değildi.

4.9. Transkobalamin 2 Eksikliği'ne Ait Bulgular

Transkobalamin 2 Eksikliğine'ne ait çalışmamızda 2 erkek 1 kız olmak üzere 3 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 1 kız 1 erkek ikiz kardeşti. Geliş şikayetleri ve şikayet başlama yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, izlem süresi, saptanan mutasyonları, aile öyküsü ve akraba evliliği verileri Tablo 28' de verilmiştir.

Hastaların ikisinde tüm ekzom birinde klinik ekzon analizi yöntemi kullanılmıştı. Hastaların tamamında(n=3) TCN2 mutasyonu saptanmıştı.

Tablo 28 Transkobalamin 2 Eksikliği'ne ait veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın
Geliş şikayeti	Dismorfik bulgu varlığı	İmmunolojik değer düşüklüğü	İmmunolojik değer düşüklüğü
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	0	5	5
Başvuru (ay)	7	5	5
İzlem süresi (ay)	55	61	61
Saptanan mutasyon	c.241C>T (p.Gln81Ter)	c.241C>T (p.Gln81Ter)	c.241C>T (p.Gln81Ter)
Aile öyküsü	Yok	Yok	Yok
Akraba evliliği	Var	Yok	Yok

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup Tablo 29'da sunulmuştur.

Tablo 29 Transkobalamin 2 Eksikliği'ne ait hematolojik veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
ANS (/mm ³)	670	770	1100
ALS (/mm ³)	2570	2040	5370
PLT (/mm ³)	43000	46000	536000
MPV (fL)	10,9	10,3	9,2
HGB (gr/dl)	10,8	6,8	8,5
HTC (%)	32,3	20,3	25,7
EO (/mm ³)	10	50	300

Hastaların immunglobulin değerleri incelendiğinde 2 hastanın IgG değeri -1 SDS, 1 hastanın -2 SDS olarak saptandı. IgA 1 hastada normal, 2 hastada -2 SDS'ydı. IgM ise 1 hastada normal 1 hastada -1 SDS, bir hastada ise -2 SDS'di. Lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde ise CD3+T Hücre 2 hastada düşük, 1 hastada yüksekti , CD4+T Hücre, CD8+ T Hücre, HLA-DR, CD16-56 NK hücreler ve CD19+B Hücre 2 hastada düşük, 1 hastada normaldi. (Tablo 30)

Tablo 30 Transkobalamin 2 Eksikliği'ne ait immunolojik veriler

	Normal	Düşük		Yüksek	
CD3	0	2		1	
CD4	1	2		0	
CD8	1	2		0	
HLADR	1	2		0	
CD19	1	2		0	
NK	1	2		0	
		-1 SDS	-2 SDS	+1 SDS	+2 SDS
IgG	0	2	1	0	0
IgA	1	2	0	0	0
IgM	1	1	1	0	0

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde tüm hastaların AntiHBS yanıtı oluşturup, hiçbir hastanın AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Hastane yatışı tüm hastalarda(n=3) mevcutken , invaziv enfeksiyon hiçbir hastada görülmedi. Hastaların enfeksiyon sıklığı tamamında <4/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite hiçbir hastada saptanmadı. Hastalarda malignite gelişmediği görüldü.

Hastaların tedavi seçenekleri incelendiğinde %100 hastada(n=3) tedavi başlanmıştı. %100 hastada(n=3) antibiyotik profilaksisi ve mantar profilaksisi verilmekteydi. Hastaların %100'ü(n=3) İGRT almaktaydı. HKHT yapılan hasta yoktu. Ex olan hasta mevcut değildi.

4.10. PNP Eksikliği'ne Ait Bulgular

PNP Eksikliği'ne ait çalışmamızda 3 erkek hasta mevcuttu. Geliş şikayetleri ve şikayet başlama yaşı, kliniğimize başvuru yaşı, izlem süresi, saptanan mutasyonları, aile öyküsü ve akraba evliliği verileri Tablo 31' de verilmiştir. Genetik analizde

hastaların tamamında mikroarrey yöntemi kullanılmıştı ve tamamında(n=3) PNP mutasyonu saptanmıştı.

Tablo 31 PNP Eksikliği'ne ait veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek
Geliş şikayeti	İnvaziv enfeksiyon varlığı	Sık enfeksiyon geçirme	İnvaziv enfeksiyon varlığı
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	10	25	9
Başvuru (ay)	10	45	42
İzlem süresi (ay)	15	75	4
Saptanan mutasyon	homozigot c.172C>T	homozigot ekzon 5 c.593C>T	homozigot p.R58X
Aile öyküsü	Yok	Var	Yok
Akraba evliliği	Yok	Var	Var

Hastaların %33,4'ünde(n=1) aile öyküsü mevcutken %66,6 hastada(n=2) anne baba arasında akrabalık mevcuttu.

Hastaların hematolojik verileri incelenmiş olup Tablo 32'te sunulmuştur.

Tablo 32 PNP Eksikliği'ne ait hematolojik veriler

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
ANS (/mm ³)	3150	2270	1500
ALS (/mm ³)	370	70	150
PLT (/mm ³)	467000	740000	326000
MPV (fL)	8,1	7,8	11,3
HGB (gr/dl)	10,8	8,9	12,0
HTC (%)	35,5	26,6	38,5
EO (/mm ³)	0	10	20

Hastaların immünglobulin değerleri incelendiğinde 1 hastanın IgG değeri normal, 1 hastanın -2 SDS, 1 hastanın +2 SDS olarak saptandı. IgA 1 hastada -2 SDS,

1 hastada +1 SDS, 1 hastada +2 SDS'ydi. IgM ise 1 hastada normal 1 hastada +1 SDS, bir hastada ise +2 SDS'di. Lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde ise tüm lenfosit alt grupları düşük saptandı. (Tablo 33)

Tablo 33 PNP Eksikliği'ne ait immunolojik veriler

	Normal	Düşük		Yüksek	
CD3	0	3		0	
CD4	0	3		0	
CD8	0	3		0	
HLADR	0	3		0	
CD19	0	3		0	
NK	0	3		0	
		-1 SDS	-2 SDS	+1 SDS	+2 SDS
IgG	1	0	1	0	1
IgA	0	0	1	1	1
IgM	1	0	0	1	1

Hastaların spesifik antikor yanıtları incelendiğinde hastaların %66,6'sında(n=2) AntiHBS, %100 hastanın(n=3) AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Hastane yatışı tüm hastalarda(n=3) mevcutken , tüm hastalarda invaziv enfeksiyon da görüldü. Hastaların enfeksiyon sıklığı tamamında <4/yıl, 4-8/yıl ve >8/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite bir hastada saptanmadı, bir hastada ANA pozitif saptanmasına karşın klinik yoktu, bir hastada ise otoimmün hemolitik anemi geliştiği gözlemlendi. Otoimmün hemolitik anemi gelişen hastanın Çocuk Hematoloji bölümü tarafından izlendiği, tedavide steroid kullanıldığı öğrenildi. Hastaların akciğer komplikasyonları ele alındığında aynı hastada akciğerde granülamatöz lenfositik intersitisyel akciğer hastalığı geliştiği izlendi. Hastalarda malignite gelişmediği görüldü.

Hastaların tedavi seçenekleri incelendiğinde hepsine antibiyotik profilaksisi, antifungal profilaksi ve İGRT başlanmıştı. HKHT yapılan hasta sayısı 2'ydi. İki de sağlıklı olarak yaşamını sürdürmektedir. Hastalardan biri HKHT sürecinde sepsis nedeniyle ex oldu.

4.11. Wiedemann Steiner Sendromuna Ait Bulgular

Çalışmamızda Wiedemann Steiner Sendromuna ait 1 hasta mevcuttu. Cinsiyeti erkekti. Şikayet başlangıç ve başvuru ayı 4. aydı. Sık enfeksiyon geçirme nedeni ile yönlendirilmişti. 62 aylık izlem süresine sahipti ve 6. Ayda genetik tanı almıştı. Genetik analizde mikroarrey yöntemi kullanılmıştı ve KMT2A mutasyonu saptanmıştı. Aile öyküsü bulunmuyordu fakat anne baba arasında akrabalık mevcuttu.

Hematolojik verilerine bakıldığında ANS:5680/mm³, ALS:4170/mm³, PLT:287.000/mm³, MPV:9.8 fL, HB:9.3 gr/dl, HTC:%29.7 ve AES:1110/mm³ saptandı.

İmmunolojik parametrelerine bakıldığında IgG ve IgM normal aralıkta, IgA -1 SDS aralığında saptandı. Çalışılan lenfosit alt gruplarında CD3+T Hücre ve CD4+T Hücre düşükken, CD8+ T Hücre, HLA-DR, CD16-56 NK hücreler ve CD19+B Hücre normal sınırlardaydı.

Hastanın AntiHBS yanıtı oluşturabildiği fakat AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Hastane yatışı ve invaziv enfeksiyon da mevcuttu. Enfeksiyon sıklığı 4-8/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite saptanmadı. Malignite gelişmediği görüldü. Hasta sadece İGRT tedavisi ile izlemini devam ettirmektedir.

4.12. Kabuki Sendromuna Ait Bulgular

Kabuki Sendromuna ait çalışmamızda 1 hasta mevcuttu. Cinsiyeti erkekti. Şikayet başlangıç ve başvuru ayı 70. aydı. İmmunolojik değer düşüklüğü nedeni ile yönlendirilmişti. 70 aylık izlem süresine sahipti ve 79. Ayda genetik tanı almışlardı. Genetik analizde tüm ekzom analizi yöntemi kullanılmıştı ve KMT2D mutasyonu saptanmıştı. Aile öyküsü ve akrabalık bulunmuyordu.

Hematolojik verilerine bakıldığında ANS:4250/mm³, ALS:4160/mm³, PLT:307.000/mm³, MPV:8.2 fL, HB:13.5 gr/dl, HTC:%41.6 ve AES:40/mm³ saptandı.

İmmunolojik parametrelerine bakıldığında IgG, IgM ve IgA -2 SDS aralığında saptandı. Çalışılan lenfosit alt gruplarında CD3+T Hücre, CD4+T Hücre, CD8+ T Hücre, HLA-DR, CD16-56 NK hücreler ve CD19+B Hücre normal sınırlardaydı.

Hastanın AntiHBS yanıtı oluşturabildiği fakat AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Hastane yatışı ve invaziv enfeksiyon yoktu. Enfeksiyon sıklığı <4/yıl şeklindeydi. Eşlik eden otoimmünite saptanmadı. Malignite gelişmediği görüldü. Hasta antibiyotik profilaksisi ve İGRT ile izlemine devam etmekteydi.

5.TARTIŞMA

Sendromik kombine immün yetmezlikler doğuştan var olan farklı organları ilgilendiren sendromik bulguların eşlik ettiği T hücre fonksiyon yada sayısının etkilendiği hastalıklardır. IUIS tarafından 9 altgrupta tanımlanmış ve 2022 verilerine göre 64 moleküler tanının eşlik ettiği sendromik immün yetmezliklerin klinik ve laboratuvar çalışmaları ile immün sistem hafiften ağıra doğru çeşitli düzeylerde etkilendiği gösterilmiştir(4).SKİY'lerin tüm immün yetmezlikler içinde toplam sıklığını söylemek mümkün değildir. Ancak AT veya DGS gibi daha sık görülenlerin tüm toplumda sıklığından bahsedilebilir. Adı üstünde diğer sistemlerin de etkilendiği bu grup hastalarda, epigenetik faktörlerin ve etkilenen genin sorumlu olduğu proteinin immün sistemde görev ve ekspresyonuna göre, immünolojik bulgular da değişkendir. Bunlar gözönüne alınarak biz de IUIS sınıflamasında yer alan ve klinik, immünolojik ve moleküler olarak hastalarımızı değerlendirdik. Halen polikliniğimizde aktif olarak izlenen DİB' na sahip 3000 hastamız içinde %2,5'u (n=74) SKİY olup tüm toplumda olduğu gibi bizim hastalarımız içinde de en sık olarak DGS ve sonrasında AT sendromlarını gördük. Diğer olgularımızın sayısı 1-4 arasında değiştiği için, kısa başlıklar halinde tartışmayı planladık.

5.1.Wiscott Aldrich Sendromuna Ait Hastalar

Klasik WAS trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Ancak tüm olguların %30'unu klasik form oluşturmaktadır. İlk bulgular çoğu hastada genellikle doğumda mevcuttur. Bunlar arasında peteşi, ekimoz, kanlı diyare, intrakranial kanama sayılabilir. (65) Hastalarımızın verilerine bakıldığında 3 hasta da immünolojik değer düşüklüğü nedeni ile yönlendirilmişti ve geliş ayları sırasıyla 3, 60 ve 108 idi. WAS hastalarının izleminde enfeksiyonlar, trombositopeni ve kanamaya eğilimi artırır. WAS/XLT'lu olguların %30'unda yaşamı tehdit eden ağır gastrointestinal ve intrakranial kanamalar görülebilir.(65)

Çalışmamızda hastaların %66,6(n=2) oranla invaziv enfeksiyon geçirdiği, %100 oranla hastane yatışı olduğu görülmüştür. Bu oran literatüre göre yüksektir. Ancak hasta sayımız da değerlendirmek için oldukça azdır. Otoimmünite literatürde yüzde 40 malignite yüzde 13 bildirilmiştir.(65, 66) Hastalarımıza baktığımızda hiçbirinde otoimmünite eşlik etmemiş ve lenfoma gelişmemiştir. İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit gibi komplikasyonlar görülmemiştir.

WAS'da beklenen laboratuvar bulgularında trombositopeni ve küçük trombosit hacmi, sabit bulgulardan biridir. Bir çalışmada hastaların %84'ünde trombositopeni saptanmıştır ve genellikle $<50000/\text{mm}^3$ tür. Ortalama trombosit volümü, genellikle 3,8-5fl olup $<7\text{fl}$ dir(67). WAS'da immün yetmezlik değişkendir ve T ve B hücrelerin etkilenme oranına bağlıdır. Bu nedenle şiddeti değişken lenfopeni beklenir. Süt çocukluğu döneminde normal olabiliyorken özellikle 6 yaştan sonra belirgindir(15). Çalışmamızda incelenen 3 hastanın 1'inde lenfopeni ($540/\text{mm}^3$) 7 yaşta ve düşük saptanmışken, 60 aylık ve 3 aylıkken bize başvuran diğer iki hastada lenfosit değerleri sırası ile 1910 ve 5230'du. Bu durum literatürle uyumlu idi. Lenfosit alt grupları incelendiğinde hiçbir seride yükseklik saptanmaması ise literatürü destekler nitelikteydi. İmmünglobulinler değerlendirildiğinde normal ya da azalmış IgG, artmış IgA ve IgE ve IgM düşüşü görülür (13). Çalışmaya dahil olan hastaların verileri incelendiğinde IgA literatürde belirtildiği gibi 2 hastada +2 SDS olarak artmış bulunmuş, 1 hastada ise normal aralıkta saptanmıştır. IgM ise 2 hastada -2 SDS, 1 hastada ise normal bulunarak literatürü desteklemektedir. Hastaların IgE değerlerinde ise 1 hasta dışında artış olmamıştır. WAS hastalarında bazı antijenlere özellikle polisakkarit antijenlere yanıt bozulmuştur. Hastaların % 50 sinden fazlasında difteri, tetanoz toksoid aşılara, HİB aşısına karşı yanıt bozulmuştur. (65). Bizim hastalarımızda da aşı yanıtları benzer şekilde bozulmuş bulunmuştur.

Hastalarımızda klinik ve laboratuvar bulguları ile WAS düşünülmüş olup, moleküler yöntemle de mutasyonları saptanarak tanıları kesinleşmiştir. WASP geninde birbirine benzeyen 300'ün üstünde mutasyon saptanmıştır. Genetik mutasyonun ayrıntıları tek başına klinik fenotipin şiddetini tahmin etmek için genellikle yetersizdir (önceden tanımlanmışsa faydalı olabilir), ancak mutasyon hakkındaki bilgilerin WASp seviyeleri üzerindeki etkisiyle birleştirilmesi genotip-

fenotip korelasyonunu mümkün kılar(68). Hastalarımızda saptadığımız mutasyonlar WAS için patojenik mutasyonlar idi.

WAS için antimikrobiyal profilaksi ve İGRT gibi destek tedavileri önerilerken, küratif tedavisinin HKHT olduğu belirtilmektedir(12). Bizim hastalarımızın da tamamında antibiyotik profilaksisi, antifungal profilaksi ve İGRT başlanmış olup HKHT uygulanmıştı. Hastalarımızın hepsinde HKHT başarılı olup herhangi bir komplikasyon olmaksızın izlenmektedirler.

5.2 ARP2/3 Aracılı Filament Dallanma Kusuru Hastaları

Hastalığın erken çocukluk döneminde ortaya çıktığı bilinmektedir(17). Bizim çalışmamıza dahil olan iki hastamızın kliniklerinin ortaya çıkış zamanı 9 ay olarak saptanarak literatür ile uyumlu bulgu edilmiştir.

Trombositopeni ve sık enfeksiyon geçirme bu hastalık için beklenen bulgulardandır(16). Hastaların ortalama PLT:76.000/mm³ ve 113.00/mm³, MPV ise 8,5fL ve 6,3fL saptanarak bu bulguyu desteklemektedir. Ayrıca her iki hastada da invaziv enfeksiyon varlığı ve hastane yatışı mevcut olup, yıllık sırası ile 4-8/yıl ve >8/yıl olacak şekilde enfeksiyon geçirmektedirler. Sık enfeksiyon riski beklediğimiz bu hastalık için bulgular literatürü desteklemektedir.

Hastalarda artmış IgA ve IgE değeri bildirilmiş olup(18), bizim hastalarımızın tüm immunglobulin değerleri +2 SDS(artmış) olarak sonuçlanarak literatürü destekler niteliktedir.

Otoimmünite bu sendromda beklenen bir bulgu(4,16) iken bizim de her 2 hastamızda otoimmün hemolitik anemi geliştiği görüldü. Otoinflamasyonu baskılamada steroid, mikofenolat mofetil ve sirolimus tedavi seçenekleri literatürde belirtilirken(17,18) bizim hastalarımızda da otoimmün hemolitik aneminin tedavisinde literatüre uyumlu olarak sirolimus kullanıldığı görüldü.

Tedavide bakteri ve pnömosistis enfeksiyonlarının önlenmesi amaçlanmaktaydı. Bu nedenle özellikle TMP-SMX başta olmak üzere antibiyotik ve antifungal profilaksi önerilmekteydi(17,18). Tek küratif tedavi seçeneği olarak HKHT belirtilmekteydi(19). Bizim de tüm hastalarımıza literatüre uygun şekilde HKHT,

antibiyotik profilaksisi ve antifungal profilaksi literatüre uygun şekilde başlanmıştı. 1 hastamız ise HKHT sonrası enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

5.3. Ataksi Telenjektazi Hastaları

Ataksi Telenjektazi humoral ve hücrel bağışıklığın her ikisinin de etkilendiği bir immun yetmezliktir. Bu nedenle IgA ve IgG düşüklüğünün(23) yanı sıra T hücre sayısında azalma da gözlenir. NK hücreler de ise artış beklenen bir bulgudur(24). B hücreler genellikle normaldir(4). Rothblum-Oviatt ve ark. AT hastalarında eşlik eden immunolojik bozuklukları 2/3'ün üzerinde olarak tanımlamıştır(69). Çatal ve ark. ise yaptıkları çalışmada AT hastalarında immunolojik tutulumu %85 olarak bulmuş olup bunun en sık komponentini %80 oranla IgA düşüklüğü olarak saptanmışlardır. Bunu sırası ile IgG eksikliği(%60) ve lenfopeni(%12) takip etmiştir(70). Bizim hasta verilemize bakıldığında IgA 12 hastada(%60) IgG 8 hastada(%40) düşük saptanmıştır. IgM düşük saptanan hasta sayısı ise 1'dir(%5). Bu veriler doğrultusunda IgM normalken IgA ve IgM düşüklüğü daha ön planda olarak bulguları desteklemektedir. T hücrelere bakıldığında CD3+ azalan hasta sayısı 6(%30), CD3+CD4+ azalan hasta sayısı 11(%55), CD3+CD8+ azalan hasta sayısı ise 3'tü(%15). Bu durum literatürde belirtilen T hücre sayısındaki azalmanın daha çok CD3+CD4+ T hücreyi etkilediğini, CD3+CD8+ T hücrenin ise bu durumdan daha az etkilendiğini göstermektedir. CD19+ B hücreler %75(n=5) hastada normal olup literatürle uyumluyken CD16-56+ NK hücreler %30(n=6) hastada artmış saptandı. Bu durum literatürde belirtilen NK hücrelerinde artışı tam olarak karşılamamaktadır.

Hastaların %45-60'ı aşuya yetersiz yanıt oluşturmaktadır. Literatüre baktığımızda bu oran %80 olarak tanımlamıştır. Literatüre göre daha iyi bir oran olmakla birlikte uyumlu saptanmıştır(71).

AT'de sinopulmoner enfeksiyonlar ve pulmoner komplikasyonlar beklenmektedir(21). Çakal ve ark. yaptıkları çalışmada enfeksiyon kökenli hastane yatışını %72, komplikasyon olarak bronşektazi gelişmesini %28 olarak saptamıştı(70). Rothblum-Oviatt ve ark. ise yaptıkları çalışmada kronik akciğer komplikasyonlarını %25'in üzerinde saptamıştır(69). Bizim çalışmamızda %55(n=11) hastane yatışı mevcutken ,%30(n=6) invaziv enfeksiyon geliştiği görüldü. 5 hastada(%25)

bronşektazi 1 hastada kronik akciğer değişikliklerine eşlik eden nodül olmak üzere toplam 6 hastada(%30) akciğer komplikasyonları gelişti. Bu bulgular literatürle uyumlu görünümdeydi.

AT'de artmış lenfoid kökenli malignite riski belirtilmiştir(21,22). Lenfoid kökenli malignite oranı %16 olarak öngörülmüştür. Çatal ve ark yaptıkları çalışmada %15 oranında hastalarda malignite geliştiğini göstermiştir(70). Magnerelli ve ark. ise yaptıkları çalışmada malignite oranını %16,5 olarak saptanmıştır. Malignite gelişen hastaların %74'ü hematolojik sistemden köken alan malignitelerken %26'sı solid organ tümörleridir(72). Bizim hastalarımıza bakacak olursa %15'inde Non Hodgkin Lenfoma gelişmiş olup bu oran literatür ile benzerlik göstermektedir. Malignite gelişen hastaların tamamı hayatını kaybetmiştir. Toplam ex olan hasta sayısı 5(%25) olup diğer iki hasta sepsis ve pnömoni nedeni kaybedilmiştir.

AT'de küratif tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Nörolojik defisit üzerine etkisi bulunmaması nedeni ile HKHT tervih edilen bir yöntem değildir. İmmunolojik olarak enfeksiyonlar önlenmeli ve İGRT uygulanmalıdır(25). Bizim hastalarımızın %95'inde(n=19) tedavi uygulanmış olup %85'i(n=17) İGRT almaktaydı. AT'de HKHT sadece lenfoma varlığında hayat kurtarıcı olarak tercih edilmektedir. Ancak AT'de nörolojik tutulumun progresif olmasından dolayı küratif tedavi olarak kullanılmamaktadır. Hastalarımız da bu nedenle HKHT programına alınmamıştır.

5.4.Nijmegen Breakage Sendromu Hastaları

Nijmegen Breakage Sendromu nadir bir DNA tamir defekti hastalığıdır. NBS'nin nibrin kodlayan gendeki mutasyonu sebebiyle ortaya çıkmaktadır. <21 yaşta NBS'li hastaların yarısında malignite gelişir. En ilişkili malignite lenfoblastik T hücreli lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Litaratürde yapılan NBS çalışmalarında en genç hasta 3.8 yaşında bulunmuştur(73). 2 yaşından önce NBS ve Non-Hodgkin lenfoma geliştiğini gösteren yayın bulunmamaktadır. Bu ikisinin ikiz kardeşlerde birlikte görüldüğü bir yayın da mevcut değildir. Bizim vakalarımız ikiz olması ve her ikisinin de 1 yaşından önce tanı alması nedeni ile litaratüre yeni bilgiler katmaktadır.

5.5.Bloom Sendromuna Ait Hastalar

Bloom sendromunda malignite riski artmıştır. Hastalarda tekrarlayan havayolu enfeksiyonları görülür. Bu enfeksiyonlar başarılı şekilde tedavi edilmezse bronşektazi gelişme ihtimali mevcuttur(32). Hastalarımızda literatürde belirtilen malignite gelişmesi saptanmadı. Sık pulmoner enfeksiyonlar tanımlanmasına karşın invaziv enfeksiyon hastalarımızda gelişmedi. 2 hastamızın enfeksiyon nedeni hastane yatışı olduğu görüldü ve hastaların tamamının(n=3) yıllık enfeksiyon sıklığı <4/yıl şeklindeydi. Bu veriler literatürde bahsedilen sık enfeksiyon geçirmeyi desteklememektedir. Fakat bu hastaların düzenli poliklinik kontrolüne gelen, İGRT ve antimikrobiyal profilaksi alan hastalar olduğu unutulmamalıdır.

İmmunolojik açıdan hastalarda immunglobulinler azalır. Lenfosit alt gruplarında sayısal olarak bir değişiklik beklenmez(32). Çalışmamıza dahil olan 3 Bloom Sendromu hastasının verileri incelendiğinde IgG düşüklüğü 2(%66,7) hastada, IgA düşüklüğü 1 hastada(%33,3), IgM düşüklüğü 3 hastada(%100) saptanmıştır. Literatürde beklenen(4,32) immunglobulin değerlerindeki düşüklük her hastada görülmeyerek literatürü destekleyememiştir ancak hasta sayımız oldukça azdır. Hastaların lenfosit alt grupları incelendiğinde bir hastanın CD19’unda düşüklük dışında beklenildiği gibi tamamen normal saptanmıştır. Bloom sendromunda lenfosit gelişimini içeren DNA tamir bozukluğu tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda farelerde immunglobulinlerin izotip dönüşümünde bozulma gösterilmiş ancak çalışmalarda aşı yanıtı ile ilgili herhangi bir veriye rastlanılmamıştır(32). Bizim hastalarımızda ise AntiHBS %66,7(n=2) hastada, AntiTetanoz ise tüm hastalarda oluşturulamamıştı. AntiHBS yanıtı oluşturabilen tek hasta ise heterozigot c.572_573delIH_GA(p.arg191fs*4) mutasyonuna sahipti. Literatürde de özellikle Aşkenazi Yahudilerinde yüksek oranda heterozigotluk görülmüş olup o hastalarda benzer bulgular görülmüştür(74).

Tedavide immünolojik açıdan enfeksiyonlardan korunmak önem arz eder. Bu açıdan antibiyotik profilaksisi ve İGRT kullanılmaktadır. Küratif tedavisi yoktur. Kanser gelişmesini önlemek adına güneşten kaçınılmalı ve erken tanımak adına da düzenli kanser taramaları yapılmalıdır(33). Hastalarımızda malignite gelişmemiştir. 2 hastaya tedavi başlanmıştı. Bir hasta tedavisiz izlenmekteydi. 1 hasta antibakteriyal ve antifungal profilaksi almaktayken 1 hasta ise yalnızca antibakteriyal profilaksi

almaktaydı. Tedavi alan 2 hastada da İGRT düzenli olarak uygulanmaktaydı. Bu tedaviler ile literatürde belirtilen enfeksiyonlar önlenmeye çalışılmakta olmasına karşın literatürde belirtilen akciğer komplikasyonları 1 hastada akciğer nodülü ve intersitisyel granülom şeklinde gelişti. Küratif tedavi seçeneği olmaması nedeni ile HKHT uygulanan hasta yoktu.

5.6.ICF Sendromuna Ait Hastalar

ICF sendromu için en sık tanımlanan mutant genler DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS şeklindedir(4). Bu sendromda enfeksiyonlara yatkınlık ve eşlik eden otoimmünite ve/veya malignite görülebilmektedir(35). Hastamızda da hastane yatışı mevcuttu fakat invaziv enfeksiyon yoktu. Enfeksiyon sıklığı >8/yıl şeklindeydi. Bu bulgularla literatürle uyumluydu. Literatürde belirtilen otoimmünite ve malignite eşlik etmesi durumu hastamızda mevcut değildi. Mikroarrey yöntemi ile 20q13.33 delesyonu saptandı. Hastanın saptanan genetik mutasyonu literatürde daha önce belirtilmemişti. Ancak hastanın kliniğinin ICF sendromuna tam olarak uyması ve de nova mutasyon olması nedeniyle hasta ICF sendromu kabul edildi.

İmmunolojik açıdan hipogamaglobulinemiden agamaglobulinemiye geniş bir yelpazede seyreder fakat lenfosit alt grupları genellikle normaldir(37). Bizim hastamızda da IgG ve IgA düşük saptanmış olup ilk bakılan IgM normal olmasına karşın izlemde onun da düştüğü görülmüştür. Hastamızda literatürde de beklendiği gibi aşı yanıtları düşük bulunmuştur(37). Lenfosit alt gruplarının normal olması beklenirken çalışma sonucunda bulduğumuz NK hücrelerindeki düşüklük ise çalışmamızı literatür verilerinden ayırmaktadır.

5.7.DiGeorge Sendromuna Ait Hastalar

DiGeorge Sendromu immün patolojiler dışında, yüz anomalileri, kardiyak ve renal anomaliler ile de seyredebilen bir hastalıktır.(38-40) Hastalarımızın başvuru şikayetleri incelendiğinde %70,9(n=22) hastanın dismorfik bulgular nedeni ile tarafımıza başvurduğu görülmektedir. Bu durum DiGeorge sendromunda literatürde belirtilen immün sistem bozukluklarına eşlik eden anomalileri desteklemektedir. Genellikle genetik tanı FISH yöntemi ile konulur(43). Fakat bizim çalışmamızda 17 hasta(%54,8) FISH ile tanı alırken 13 hasta(%41,9) mikroarrey yöntemi ile tanı almıştı. Literatürden farklı olarak genetik tanıda FISH ile mikroarrey yöntemi

birbirlerine yakın oranlarda saptandı. Bunun sebebi hastaların eski dönemli taranıyor olması ve o dönemlerde uygun genetik tanıya ulaşım imkanının kısıtlı olması şeklinde yorumlandı. Klinik ekzom ise bir hastamızda klinik bulgular DiGeorge Sendromunu çok desteklemekteyken FISH ve mikroyarar negatif saptanması üzerine çalışılmış ve TBX1 kolunda mutasyon saptanmıştır.

DiGeorge sendromu komplet ve parsiyel olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bizim hastalarımızın tamamı parsiyel DiGeorge sendromu olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle klinik bulgular ve timik yetmezlik beklendiği gibi normal yada normale yakındır. DiGeorge sendromunda enfeksiyonlar ve otoimmünite beklenen klinik bulgulardır. Otoimmünitede tiroidit, hematolojik hücre baskılanması ve juvenil idiyopatik artrit gözlenebilir(43). Cancrini ve ark. yaptıkları çalışmada enfeksiyon oranını %17, otoimmüniteyi %2 olarak saptamıştır(75). Çalışma hastalarımız incelendiğinde hastaların %25,8'inde enfeksiyon sıklığının >4/yıl idi. Literatüre göre bu oran yüksek görünse de sadece %6,4 hastada invaziv enfeksiyon görülmesi, literatürde invaziv enfeksiyon ayrımı yapılmadığından dolayı bizim bulgularımızın da literatüre uyumlu olduğunu düşündürmüştür. Otoimmünite ise 4 hastada(%12,9) gözlenerek literatürün biraz üzerinde saptanmıştır. Hasta sayımızın düşük olması nedeni ile bu durum literatür verisiyle tam olarak uyuşmamaktadır.

İmmunolojik parametreler değerlendirildiğinde B hücre sayısının aynı kalması, immunglobulin yanıtının normal kalması veya azalması ve T hücre sayısının azalması beklenmektedir(40,43). Hastaların verilerine bakıldığında IgG %83,8(n=26), IgA %74,2(n=23), IgM ise %96,7(n=30) hastada normal veya azalmış saptanarak literatür verilerine ayna tutmaktadır. Hastaların lenfosit alt gruplarında CD19+ B hücre %93,5(n=19) normal veya artmış, CD3+ T hücre ise %29(n=29) azalmış saptanarak literatür ile uyumlu saptandı.

Bozulmuş aşı yanıtı literatürde hastaların küçük bir kısmında saptanmıştır(76). Bizim hastalarımızda %41,9 hasta AntiHBS, %74,2 hasta AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi. Bu durum literatür verisinin üzerindedir.

DiGeorge tedavisinde ihtiyaç duyulması durumunda antibiyotik profilaksisi ve İGRT gibi semptomları önlemede kullanılabilecek tedavi seçenekleri mevcut olduğu fakat uygulanabilir küratif tedavi seçeneği bulunmadığı bilinmektedir(41,44). Cancrini

ve ark. yaptıkları çalışmada en az bir kez tedavi alma oranını %82, antibiyotik profilaksisi başlanma oranını %17, İGRT oranını ise %3 olarak kabul etmiştir(75). Bazı yayınlarda ise pasiyel DiGeorge Sendromunda otoimmunitenin beklenen bulgu olduğu gözlenmektedir(76). Çalışma hastalarımıza bakıldığında ise %64,5 hastada(n=20) tedavi başlandığı, %61,2 hastada(n=19) antibiyotik profilaksisi, %29 hasta(n=9) mantar profilaksisi verildiği, hastaların %29'unun ise İGRT aldığı görüldü. Bu veriler incelendiğinde literatüre göre yüksek oranda tedavi verildiği görülmektedir. Fakat bunun nedeni Cancrini ve ark antibiyotik profilaksisi ve İGRT gibi durumlarda düzenli kullanımları kabul ederken çalışmamızda tedaviden bahsedilmek için hayatının bir döneminde alması yeterli olarak görülmüştür ve hastalarımızın belli bir kısmında İGRT ve antimikrobiyal profilaksi izlemde kesilmiştir. Bu nedenle literatürden daha sık antibiyotik profilaksisi ve İGRT başlandığı görülse de zamanla bu ihtiyacın azalması literatürle uyumlu bir bilgidir(76).

Malignite literatürde beklenen bir bulgu olmamakla birlikte çalışmamızda 1 hastada(%3,2) geliştiği görülmüştür. Hastamızda gelişen malignite intrakranial PNET olarak tanımlanmış olup literatürde bu konuda yayına rastlanılmamıştır.

Akciğer komplikasyonları ise parsiyel DiGeorge Sendromunun beklenen bulgusu olmamasına karşına Komplet DiGeorge Sendromunda görülebilecek bir bulgudur. Akciğer komplikasyonu mevcut olan immün sistem bozukluklarına paralel olarak görülebilmektedir(76). Bizim çalışmamızda da 2 hastada(%6,4) akciğer komplikasyonu gözlenmiştir. Literatürde bunla ilgili herhangi bir orana rastlanmamıştır.

5.8.STAT3 Eksikliğine Ait Hastalar

STAT3 mutasyonu olan hastalarda iskelet ve bağ dokusu anomalileri, pnömatosel oluşumuyla sonuçlanan tekrarlayan pnömoni atakları, deri apseleri ve mukokutanöz kandidiyaz görülür. Hastalarda başvuru şikayetleri erken bebeklik döneminde ekzamatöz döküntü, deri enfeksiyonları ve otitis media gibi enfeksiyonlar olabilmektedir(77). Bizim hastalarımızda da klinik olarak baktığımızda 4 hastadan birinde deri apsesi, mukokutanöz kandidiyazis mevcuttu. Hiçbirinde anafilaksi ve alerji görülmedi. Bizim hastalarımızın da ikisi yenidoğan biri 7 aylık biri 2 yaşındayken bu şikayetleri gelişmiştir. Bu bulgulara çoğunlukla yüksek serum IgE düzeyleri eşlik eder.

Ancak yüksek serum IgE düzeylerine rağmen klinik olarak alerji ve anafaksi nadir dense de literatüre yeni eklenen çalışmalarda bu duruma karşı gelen bulgular da mevcuttur(77). Kombine immun yetmezlik, otoimmunité ve malignite hastalıkta görülebilecek klinik bulgulardır(45-49). Bizim hastalarımızda immünolojik verilerine bakıldığında 1 hastada IgG -1 SDS, 1 hastada CD19+ B lenfosit ve 1 hastada da CD8+ T lenfosit azalması dışında patoloji saptanmadı ve IgE iki hastada >2000'di. IgE daha düşük saptanan hastaların mutasyonu heterozigot c.1117G>A şeklindeydi. Hastalarımızın immünolojik verileri çoğunlukla normal veya artmış şeklindeydi. Bu durum literatürü desteklemedi. Hastalar otoimmunité yönünden ele alındığında %50 oranın otoimmunité bulunması literatürle paralellik göstermektedir.

Hastaların %50'sinde(n=2) enfeksiyon sıklığı >8/yıl şeklinde olup İGRT ve antibiyotik profilaksisinin hepsi tarafından kullanılıyor olması bu durum ile açıklanabilmektedir. Hastalıkta tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları beklenmekle birlikte bu enfeksiyonlar kökenli akciğer komplikasyonları görülebildiği literatürde bildirilmiştir(45-49). Bizim hastalarımızın ise %50'sinde(n=2) akciğer komplikasyonları(1 bronşektazi, 1 pnömosel nedenli lobektomi) gelişerek literatürü destekledi. İmmunolojik olarak değerler sıklıkla normal olmasına karşın İGRT'nin %100 oranında kullanılıyor olması komplikasyonların engellenmesinin amaçlandığını bize göstermektedir. Literatürde aşı yanıtları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim hastalarımızda ile %25(n=1) hasta AntiHBS, %75(n=3) hasta AntiTetanoz üretmemiştir.

HKHT başlangıçta hastanın ekstra immun özelliklerindeki progresyon ve serum IgE sevitesinin normale gelmesindeki yetersizlik nedeni ile genellikle başarısız kabul edilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda minimal peritransplant komplikasyonlarla %100 başarı sağlanan HKHT uygulanan hastalar bildirilmiştir(78).

5.9.Transkobalamin 2 Eksikliğine Ait Hastalar

TC genindeki mutasyona bağlı metabolik bozuklukların ön planda görüldüğü bu sendromda pansitopeni, immün yetmezlik, ve enfeksiyonlar beklenen bulgulardır(52). Hastaların hematolojik verileri değerlendirildin tamamında nötropeni ve anemi, %66,6'sında(n=2) trombositopeni olması litatürde belirtilen pansitopeni bulgusunu desteklemektedir. Hastaların tamamının enfeksiyon sıklığı

<4/yıl şeklinde olup hiç invaziv enfeksiyon geçirmemeleri hastalarımızın sayısı az olmasına rağmen literatürle benzerlik göstermemektedir.

İmmunolojik açıdan hipogamaglobulinemi, spesifik antikor üretiminde azalma ve B ve/veya T hücrelerinde azalma gözlemlendiği bilinmektedir(52). Hastaların tamamında IgG, %66,6'sında(n=2) IgA ve IgM düşüklüğü saptanmıştır. Lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde %66,6 hastada(n=2) tüm lenfosit alt grupları azalmıştır. Hiçbir hasta AntiTetanoz yanıtı oluşturamamıştır. Tüm bu bulgular literatürde immünolojik olarak tariflenen beklentileri karşılamakta olup çelişen tek nokta hastaların tamamının AntiHBS üretmesidir.

5.10.PNP Eksikliğine Ait Hastalar

Bu sendromda ciddi kombine immün yetmezlik görülebilir. T lenfosit sayı ve fonksiyonlarında azalma görülürken B lenfosit sayı ve fonksiyonları normaldir(54). Hastalarımızın tamamında ağır lenfopeni mevcuttu ve lenfosit alt gruplarının tamamı baskılanmıştı. Bu durum genel anlamda literatürle uyumlu olmakla birlikte B lenfosit sayısında azalma beklenmemekteydi. Bu durum total lenfosit sayısındaki azalma ile açıklandı. İmmunglobulinleri değerlendirildiğinde sadece bir hastada IgG ve IgA düşük, IgM ise tüm hastalarda normaldi. Bu bulgular literatürle uyumluydu. Nötropeni de beklenen bulgulardandı ancak hastalarımızda nötropeni saptanmadı(55). PNP eksikliğinde immünolojik bulgular değişken olabilmekte ve literatürde aşı yanıtları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bizim hastalarımızın %66,6'sı(n=2) AntiHBS, tamamı AntiTetanoz üretmemiştir.

Ciddi enfeksiyonlar ve malignite beklenen görülebilen komplikasyonlardır(55). Malignite hiçbir hastamızda saptanmadı ancak hastaların tamamının enfeksiyon kaynaklı hastane yatışı ve invaziv enfeksiyon varlığının olması literatüre uyumlu şekilde geliştiği görüldü.

5.11. Wiedemann Steiner Sendromuna Ait Hastalar

Bu sendromda immünolojik bulgular erken yaşlarda ortaya çıkması beklenir ve yapılan son çalışmalarda primer antikor eksikliğiyle de ilişkisi ortaya konmuştur(62). Hastamızda bunu destekleyebilecek net bir bulgu yoktu. IgG ve IgM normal aralıkta saptanarak literatür desteklenememiştir. Hastanın şikayet başlangıç ayı ise 4. aydı. Bu özelliğe ile literatürde tariflenen bulguların erken çıkması özelliğini karşılamaktaydı.

Kesin tedavisi olmayan bu sendromda antibiyotik profilaksisi ve İGRT ile semptomatik yaklaşım önerilmekteydi. Hastamızda da İGRT ile destek tedavisi uygulanarak literatüre uygun şekilde yaklaşılmıştı(62).

5.12. Kabuki Sendromuna Ait Hastalar

Bu sendromda immün yetmezlik, otoimmünite, hipogamaglobulinemi ve IgA eksikliği beklenmektedir. İmmün trombositopenik purpura, otoimmün tiroidit, tip 1 diyabet ve tip 3 membranöz glomerulonefrit gibi otoimmün bulgular beklenmektedir(63). Fakat hastamızda otoimmünite literatürden farklı olarak mevcut değildi.

Kesin bir tedavisi yoktur. Tedavide semptomatik yaklaşılr(63). Hastamızda da literatüre uyumlu olarak antibiyotik profilaksisi ve İGRT mevcuttu. Bu konuda literatürle ayrılan noktası mevcut değildi.

5.13. Kısıtlılıklar

- Çalışmamızda çoğu hastanın tek tek verilerinin olması, birçok hastalıkta hasta sayısının 1-3 arasında değişmesi genel kanıya varılması açısından dezavantajdır. Bu önemli bir kısıtlılıktır ancak zaten nadir olan bu hastalıkların verilerini kaydederek literatürdeki hasta sayısına katkıda bulunmayı amaçladık.
- İmmünolojik olarak sendromik immün yetmezliklerde immün sistemin nasıl etkilendiğini göstermek için asıl yapılması gereken fonksiyonel çalışmalardır. Ancak hastanemizde hatta tüm Türkiye’de bu çoğunlukla yapılamamaktadır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 74 hastanın %54,1’u(n=40) erkek iken %45,9’u(n=34) kadındı. Hastaların yaş ortancası $122,5 \pm 69,5$ ay, şikayet başlangıç yaşı 10 ± 28 ay, başvuru yaşı $48,5 \pm 50$ ay ve izlem süresi $62 \pm 47,1$ ay belirlendi.
2. SKİY hastalarının geliş şikayeti %50 hastada dismorfik bulgu varlığı, %22 sık enfeksiyon idi.
3. Aile öyküsü %25,7 hastada mevcutken, ebeveyn akrabalığı %39,2 hastada mevcuttu.

4. Çalışma grubuna alınan hastalarda SKİY alt gruplarına göre ilk sırada 31 hastada timik defekt, 26 hastada DNA tamir defektleri, 5 hastada konjenital trombositopeni, 5 hastada diğer defektler, 4 hastada HİES-STAT3 defektleri, 3 hastada B12 ve Folat metabolizma kusurları saptandı.
5. Hasta sayımız 74 olup tüm hastaların hematolojik verileri değerlendirildiğinde ortalama ve ortanca değerlerinde bozukluk görülüyordu ancak hastalarımız sendromlarına göre tek tek değerlendirildi.
6. İmmunolojik verileri değerlendirildiğinde 74 hastanın IgG değeri %50'sinde, IgA %44,6'sında, IgM %60,8'inde normaldi.
7. Lenfopeni olan hasta sayısı 13(%17,5) idi. Hastaların lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde CD3+ T hücre %29.7, CD4+ T hücre %37.8, CD8+ T hücre %18.9, CD16-56+ NK hücre %16.2, HLA-DR %25.6 ve CD19+ B hücre %20.2 oranında düşük saptandı ancak bu veriler hastalık bazında tek tek değerlendirildi.
8. Aşı yanıtları değerlendirildiğinde AntiHBS %41,9, AntiTetanoz %75,7 negatif bulundu.
9. Çalışmaya dahil edilen hastaların enfeksiyon sıklıkları %54 yılda 4'ten az, %23 yılda 4-8 arası ve %17 yılda 8'den fazla olarak bulundu.
10. SKİY'e eşlik eden otoimmunité varlığı incelendi. %82,4 eşlik eden otoimmunité saptanmadı. Otoimmun hemolitik anemi %6.8, izole direkt coombs pozitifliği %2.7, AntiT ve AntiM pozitifliği %4.1, izole Anti Nükleer Antikor(ANA) pozitifliği %4.1 saptandı.
11. SKİY hastalarının izlemi sırasında gözlenen komplikasyonlar değerlendirildiğinde hastaların enfeksiyon nedenli hastane yatışları olduğu ve invaziv enfeksiyonlar geliştiği gözlemlendi. %24.3 invaziv enfeksiyon varlığı, %59.5 enfeksiyon nedenli hastane yatışı gerçekleştiği, %8.1 malignite geliştiği ve %14.8 hastaların ex olduğu bildirildi.
12. Çalışmaya dahil edilen 74 SKİY hastasının 59 tanesi(%79,7) profilaktik tedavi almışken 15 hasta(%20,3) tedavi başlanmadan klinik izleme alınmıştı. İGRT alan hasta sayısı 46'ydı(%62,2). Bu hastalardan 3 tanesi(%4,1) sadece IGRT almaktayken 43 hasta(%58,1) eş zamanlı antimikrobiyal profilaksi de almaktaydı. Hastaların %75,7'u(n=56 hasta) antimikrobiyal profilaksi

almaktaydı. 13 hasta (%17,6) İGRT almaksızın sadece antimikrobiyal profilaksi alırken 43 hasta (%58,1) İGRT ile birlikte antibikrobiyal profilaksi almaktaydı. Bu hastaların %43,2'si hem antibiyotik hem antifungal profilaksisi, %32,5'i sadece antibiyotik profilaksisi almaktaydı. Hemopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT) yapılan hasta sayısı 7'ydi(%9,5).

13. WAS nedeni ile takip ettiğimiz 3 hasta da immunolojik değer düşüklüğü nedeni ile yönlendirilmişti. 2 hastada trombositopeni, 1 hastada lenfopeni mevcuttu. IgA 2 hastada artarken, IgM 2 hastada düşük saptanmıştı. Hastaların aşı yanıtları bozulmuştu. %66,7 invaziv enfeksiyon gelişmişti ve hastaların tamamının hastane yatışı mevcuttu. Hiçbir hastada otoimmunité ve malignite gelişmemişti. Hastalarımızın hepsinde antimikrobiyal profilaksi, İGRT ve HKHT uygulanmıştı.
14. ARP2/3 dallanma kusuru nedeni ile takip edilen hastalarımızda beklenildiği üzere trombositopeni mevcuttu. Sık enfeksiyon geçirmekte ve invaziv enfeksiyonlar da görülmekteydi. Tüm immunglobulin değerleri artmıştı. Hastalarımızda otoimmun hemolitik anemi gelişmişti. Hastalara antimikrobiyal profilaksi ve HKHT uygulanmış olup bir hasta HKHT sonrası enfeksiyon nedeni ile kaybedilmişti.
15. Ataksi Telenjiyektazi hastalarında IgG ve IgA üretimi azalmıştır. %45-60 hastada bozulmuş aşı yanıtı mevcuttur. Bronşyektazi %25 oranında gelişmiş olup %15 oranında Non Hodgkin Lenfoma gelişmiştir. Ex oranı %25 olup ölüm sebepleri pnömoni, sepsis ve malignite saptanmıştır.
16. Ataksi Telenjiyektazi hastalarında HKHT nörolojik defisit üzerine etkisiz olmasından kaynaklı tercih edilen bir yöntem değildir. Enfeksiyonları önlemek adına İGRT kullanılmalıdır ve çalışmamızda İGRT kullanım oranı %85 saptanmıştır.
17. Nijmegen Breakage Sendromunda <21 yaşta malignite gelişmesi beklenen bir bulgu olmakla birlikte 2 yaşından önce malignite gelişen hasta literatürde bildirilmişmemiştir fakat bizim hastalarımızda 1 yaşından önce Non Hodgkin Lenfoma geliştiği ve hastaların kaybedildiği görülmüştür.

18. Bloom Sendromunda literatürde aşı yanıtlarına etkisi ile ilgili veri olmamasına karşın çalışmada Bloom Sendromuna sahip hastaların %66,7'si AntiHBS, tamamı AntiTetanoz üretememiştir.
19. ICF sendromunda hastanın saptanan genetik mutasyonu literatürde daha önce belirtilmemiştir. Sadece 20q13.33 delesyonu saptandı ancak hastanın kliniğinin ICF sendromuna tam olarak uyması ve de nova mutasyon olması nedeniyle hasta ICF sendromu kabul edilmiştir. Lenfosit alt gruplarında düşüş beklenirken bizim hastamızda NK artmış bulunmuştur.
20. DiGeorge Sendromlu hastaların %70,9 dismorfik bulgular nedeni ile tarafımıza başvurduğu görülmektedir. Genetik tanı FISH, mikroarray ve klinik ekzom ile konur. Klinik ekzom 1 hastada kullanılmış olup FISH ve mikroarray tarafından saptanamayan TBX1 mutasyonu saptanmıştır.
21. DiGeorge Sendromunda immunolojik parametreler değerlendirildiğinde B hücre sayısının aynı kalması, immunglobulin yanıtının normal kalması veya azalması ve T hücre sayısının azalması beklenmektedir. Hastaların verilerine bakıldığında IgG %83.8, IgA %74.2, IgM ise %96.7 hastada normal veya azalmış saptanarak literatür verilerine ayna tutmaktadır. Bozulmuş aşı yanıtı literatürde hastaların küçük bir kısmında saptanmıştır. Bizim hastalarımızda ise %41,9 hasta AntiHBS, %74,2 hasta AntiTetanoz yanıtı oluşturamadığı gözlemlendi.
22. DiGeorge Sendromunda malignite literatürde beklenen bir bulgu olmamakla birlikte çalışmamızda 1 hastada(%3,2) geliştiği görülmüştür. Hastamızda gelişen malignite intrakranial PNET olarak tanımlanmıştır.
23. STAT3 Eksikliğinde 2 hastanın IgE değeri yüksek ve akciğer komplikasyonlarına sahipken diğer 2 hasta hem IgE'leri normal sınırlarda hem de komplikasyonsuz olarak izlenmekteydi. 4 hastadan 3'ü AntiTetanoz yanıtı oluşturamamıştı. 2 hastada otoimmünite saptandı, hiçbirinde malignite gelişmedi. Tüm hastalar İGRT ve antibiyotik profilaksisi almaktaydı.
24. Transkobalamin 2 eksikliğinde hastalarda pansitopeni, hipogamaglobunemi ve aşı yanıtlarında bozulma beklenir. Hastalarımızın tamamında nötropeni ve anemi, %66,6'sında trombositopeni, tamamında IgG düşüklüğü, %66,6'sında

- IgA ve IgM düşüklüğü ve tamamında AntiTetanoz negatif idi. Yalnızca hastaların tamamının AntiHBS oluşturabilmesi literatürden farklı bir bulgudur.
25. PNP eksikliğinde lenfopeni beklenen bir bulgu olup çalışma hastalarımızda lenfopeni ve lenfosit alt gruplarında azalma saptanmıştır. Lenfosit alt gruplarından B hücrelerin de azalmış olması literatür tarafından beklenen bir bulgu değildir.
26. Son yapılan çalışmalarda Wiedemann Steiner Sendromu primer antikor eksiklikleri ile ilişkilendirilmeye çalışılsa da çalışma hastamızın immunglobulin değerlerinin normal olması bu durumu desteklememektedir.
27. Kabuki Sendromunda immun yetmezliğe otoimmunitenin eşlik etmesi beklenirken çalışma hastamızda saptanmamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Sattler S. The role of the immune system beyond the fight against infection.The immunology of cardiovascular homeostasis and pathology. 2017;3–14.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 1186 –1205.e1–78.
3. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromes associated with immunodeficiency. Adv Pediatr 1999; 46: 271–351.
4. Tangye SG · Al-Herz W, Bousfha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Clinical Immunology. doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3
5. Robert M. Kliegman & Joseph St. Geme. Immunology In: Nelson Textbook of Pediatrics 2-Volume Set, 21st Edition p:1103-1107. 19 Apr 2019. 2020.
6. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies.Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl):1-28
7. Shyur SD, Hill HR. recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. J Pediatr 1996; 129:8-24.
8. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. Sci Immunol. 2020 Jul 10;5(49):eabb1662. doi:10.1126/sciimmunol.abb1662. PMID: 32651211; PMCID: PMC7647049.

9. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al (2009) Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 124 (6):1161–1178
10. van der Burg M, Pac M, Berkowska MA et al (2010) Loss of juxtaposition of RAG-induced immunoglobulin DNA ends is implicated in the precursor B-cell differentiation defect in NBS patients. *Blood* 115(23):4770–4777
11. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P et al (2009) Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(1 Suppl):84–90
12. Pai, Sung-Yun & Notarangelo, Luigi. (2018). Congenital Disorders of Lymphocyte Function. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Chapter 52, 736-749. 10.1016/B978-0-323-35762-3.00051-2.
13. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM et al (1994) A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 125(6 Pt 1):876–885.
14. Schurman SH, Candotti F (2003) Autoimmunity in WiskottAldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 15(4):446–453
15. Capucine Picard, Mathieu Fusaro, Sara Kashef, John B. Ziegler, Helen C. Su and Michael J. Lenardo Stiehm's Immune Deficiencies 2020, Chapter 8, 207-268)
16. Svitkina T. The Actin Cytoskeleton and Actin-Based Motility. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Jan 2;10(1):a018267. doi: 10.1101/cshperspect.a018267. PMID: 29295889; PMCID: PMC5749151.
17. Kuijpers TW, Tool ATJ, van der Bijl I, de Boer M, van Houdt M, de Cuyper IM, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(1):273e277 e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.061>.
18. Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese MP, Pfajfer L, Barzaghi F, Scala S, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood* 2018;132(22):2362e74. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863431>.
19. Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, Warner N, Drobac M, Chen CH, Lo RW, Li L, Li R, Li Q, Thoeni C, Pan J, Leung G, Lara-Corrales I, Murchie R, Cutz E, Laxer RM, Upton J, Roifman CM, Yeung RS, Brumell JH, Muise AM. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun*. 2017 Apr 3;8:14816. doi: 10.1038/ncomms14816. PMID: 28368018; PMCID: PMC5382316.
20. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S et al (1995) A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Sci NY NY* 268(5218):1749–1753
21. Arslan Ateş E, Türkyılmaz A, Eltan SB, Barış S, Güney AI. A Novel ATM Gene Mutation Affecting Splicing in an Ataxia-Telangiectasia Patient. *Mol Syndromol*. 2022 Feb;13(1):80-84. doi: 10.1159/000518629

22. Sedgwick RP, Boder E (1991) Ataxia telangiectasia. In: Vinken PJ, Bruyn SW, de Jong JMBV (eds) *Handbook of Clinical neurology, Hereditary Neuropathies and Spinocerebellar Atrophies*, vol 60. Elsevier, New York, pp 347–393
23. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA et al (2004) Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 144(4):505–511
24. Schubert R, Reichenbach J, Zielen S (2002) Deficiencies in CD4+ and CD8+ T cell subsets in ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 129(1):125–132
25. van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, Loeffen J, van de Warrenburg BPC, Willemsen MAAP; A-T Study Group. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Jul;59(7):680-689. doi: 10.1111/dmcn.13424. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28318010.
26. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM et al (1981) A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 70(4):557–564
27. Hasbaoui BE, Elyajouri A, Abilkassem R, Agadr A. Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2020 Mar 20;35:85. doi: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746. PMID: 32537088; PMCID: PMC7250236.
28. Boyarchuk O, Kostyuchenko L, Akopyan H, Bondarenko A, Volokha A, Hilfanova A, Savchak I, Nazarenko L, Yarema N, Urbas O, Hrabovska I, Lysytsia O, Budzyn A, Tykholaz O, Ivanchuk M, Bastanohova O, Patskun E, Vasylenko N, Stepanovskyy Y, Chernyshova L, Makukh H. Nijmegen breakage syndrome: 25-year experience of diagnosis and treatment in Ukraine. *Front Immunol*. 2024 Jun 28;15:1428724. doi: 10.3389/fimmu.2024.1428724. PMID: 39007137; PMCID: PMC11239363.
29. Ellis NA, Groden J, Ye TZ et al (1995) The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 83(4):655–666
30. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. *Mol Syndromol*. 2017 Jan;8(1):4-23. doi: 10.1159/000452082. Epub 2016 Nov 5. PMID: 28232778; PMCID: PMC5260600.
31. German J (1993) Bloom syndrome: a mendelian prototype of somatic mutational disease. *Medicine* 72(6):393–406.
32. Weemaes CM, Bakkeren JA, Haraldsson A et al (1991) Immunological studies in Bloom's syndrome. A follow-up report. *Ann Génét* 34(3–4):201–205.
33. Langer K, Cunniff CM, Kucine N. Bloom Syndrome. 2006 Mar 22 [updated 2023 Oct 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301572.

34. Maraschio P, Zuffardi O, Dalla Fior T et al (1988) Immunodeficiency, centromeric heterochromatin instability of chromosomes 1, 9, and 16, and facial anomalies: the ICF syndrome. *J Med Genet* 25(3):173–180.
35. Bilgic Eltan S, Nain E, Catak MC, Ezen E, Sefer AP, Karimi N, Kiykim A, Kolukisa B, Baser D, Bulutoglu A, Kasap N, Yorgun Altunbas M, Yalcin Gungoren E, Kendir Demirkol Y, Kutlug S, Hancioglu G, Dilek F, Yildiran A, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Erman B, Baris S. Evaluation of Clinical and Immunological Alterations Associated with ICF Syndrome. *J Clin Immunol*. 2023 Dec 22;44(1):26. doi: 10.1007/s10875-023-01620-6. PMID: 38129713.
36. Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P et al (2008) Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet* 45(2):93–99.
37. Gennery AR, Slatter MA, Bredius RG et al (2007) Hematopoietic stem cell transplantation corrects the immunologic abnormalities associated with immunodeficiency-centromeric instability-facial dysmorphism syndrome. *Pediatrics* 120(5): e1341–e1344.
38. Ammann AJ, Wara DW, Cowan MJ, Barrett DJ, Stiehm ER. The DiGeorge syndrome and the fetal alcohol syndrome. *Am J Dis Child* 1982;136:9068.
39. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Amer* 2000:1311-1338.
40. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
41. Good R, Page A. Fatal complications of virus hepatitis in two patients with agammaglobulinemia. *Am J Med* 28:804,1960.
42. Etzioni A. Adhesion molecule deficiencies and their clinical significance. *Cell Adhes Commun* 2:257, 1994.
43. Biggs SE, Gilchrist B, May KR. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic Features, Diagnosis, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023 Apr;23(4):213-222. doi: 10.1007/s11882-023-01071-4. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36897497; PMCID: PMC9999075.
44. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, et al. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 74:S615, 1984.
45. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972, 49:59-70.
46. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999, 340:692-702
47. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al: STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007, 357:1608-1619.

48. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058–62
49. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 30;14(6):228. doi: 10.1186/ar4069. Review.
50. Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome--clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 15;6:76. doi: 10.1186/1750-1172-6-76. PMID: 22085750; PMCID: PMC3226432.
51. Hakami N, Neiman PE, Canellos GP, Lazerson J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *N Engl J Med*. 1971 Nov 18;285(21):1163-70. doi: 10.1056/NEJM197111182852103. PMID: 5096637.
52. Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R. Navigating the B(12) road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *J Biol Chem*. 2013 May 10;288(19):13186-93. doi: 10.1074/jbc.R113.458810. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23539619; PMCID: PMC3650358.
53. Ünal S, Karahan F, Arıkoğlu T, Akar A, Kuyucu S. Different Presentations of Patients with Transcobalamin II Deficiency: A Single-Center Experience from Turkey. *Turk J Haematol*. 2019 Feb 7;36(1):37-42. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0230. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30185401; PMCID: PMC6373502.
54. Williams SR, Goddard JM, Martin Jr DW. (1984). Human purine nucleoside phosphorylase cDNA sequence and genomic clone characterization. *Nucleic Acids Res*, 12(14), 5779–5787.
55. Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Recent advances in understanding and managing adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(6):630-8. doi: 10.1097/aci.0000000000000006.
56. Grunebaum E, Campbell N, Leon-Ponte M, Xu X, Chapdelaine H. Partial purine nucleoside phosphorylase deficiency helps determine minimal activity required for immune and neurological development. *Front Immunol*. 2020;11:1257. doi:10.3389/fimmu.2020.01257.
57. Aytekin C, Yuksek M, Dogu F, Yagmurlu A, Yildiran A, Fitoz S, et al. An unconditioned bone marrow transplantation in a child with purine nucleoside phosphorylase deficiency and its unique complication. *Pediatr Transplant*. 2008;12(4):479-82. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00890.x
58. Carson DA, Lakow E, Wasson DB, Kamatani N. Lymphocyte dysfunction caused by deficiencies in purine metabolism. *Immunol Today*. 1981;2(12):234-8. doi: 10.1016/0167-5699(81)90010-4.
59. Parvaneh N, Ashrafi MR, Yeganeh M, Pouladi N, Sayarifard F, Parvaneh L. Progressive multifocal leukoencephalopathy in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Brain Dev*. 2007;29(2):124-6. doi: 10.1016/j.braindev.2006.07.008.

60. Aytekin C, Dogu F, Tanir G, Guloglu D, Santisteban I, Hershfield MS, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with fatal course in two sisters. *Eur J Pediatr*. 2010;169(3):311-4. doi: 10.1007/s00431-009-1029-6.
61. Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The broad clinical spectrum and transplant results of PNP deficiency. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):123-30. doi: 10.1007/s10875-019-00698-1.
62. Castiglioni S, Di Fede E, Bernardelli C, Lettieri A, Parodi C, Grazioli P, Colombo EA, Ancona S, Milani D, Ottaviano E, Borghi E, Massa V, Ghelma F, Vignoli A, Lesma E, Gervasini C. *KMT2A*: Umbrella Gene for Multiple Diseases. *Genes (Basel)*. 2022 Mar 15;13(3):514. doi: 10.3390/genes13030514. PMID: 35328068; PMCID: PMC8949091.
63. Bogaert DJ, Dullaers M, Kuehn HS, Leroy BP, Niemela JE, De Wilde H, De Schryver S, De Bruyne M, Coppeters F, Lambrecht BN, De Baets F, Rosenzweig SD, De Baere E, Haerynck F. Early-onset primary antibody deficiency resembling common variable immunodeficiency challenges the diagnosis of Wiedeman-Steiner and Roifman syndromes. *Sci Rep*. 2017 Jun 16;7(1):3702. doi: 10.1038/s41598-017-02434-4. PMID: 28623346; PMCID: PMC5473876.
64. Barry KK, Tsapalis M, Hoffman D, Hartman D, Adam MP, Hung C, Bodamer OA. From Genotype to Phenotype-A Review of Kabuki Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022 Sep 29;13(10):1761. doi: 10.3390/genes13101761. PMID: 36292647; PMCID: PMC9601850.
65. Yapici S, Kiliç SS. Wiskott Aldrich Sendromu - Derleme. *J Curr Pediatr*. 2008 Dec;6(3):119-123. doi:undefined
66. Girad S, Mediani J, et al. Autoimmunity in Wiskott Aldrich Syndrome: Risk factors, Clinical features and Outcome in a Single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111: 622-7
67. Doğu F, İkinciogulları A. Diğer İyi Tanımlanmış İmmün Yetersizlik Sendromları. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2005: 32-44.
68. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2019 May;185(4):647-655. doi: 10.1111/bjh.15831. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30864154; PMCID: PMC7612067.
69. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 25;11(1):159. doi: 10.1186/s13023-016-0543-7. PMID: 27884168; PMCID: PMC5123280
70. Çatal F, Topal E, Çeliksoy MH, Ermiştekin H, Kutlutürk K, Yıldırım N, Sinanoğlu MS, Genç Tırman E, Yıldırım A. (2014). Demographic and systemic manifestations of patients diagnosed with ataxia-telangiectasia. *Astım Allerji İmmünoloji* , vol.12, no.2, 83-90.
71. Khanmohammadi S, Shad TM, Delavari S, Shirmast P, Bagheri Y, Azizi G, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Yazdani R, Rezaei N. Evaluation of Specific Antibody Responses in Patients with Selective IgA Deficiency and Ataxia Telangiectasia. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(6):640-649. doi: 10.2174/1871530322666220208111837. PMID: 35135457

72. Magnarelli A, Liu Q, Wang F, Peng XP, Wright J, Oak N, Natale V, Rothblum-Oviatt C, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow S, Crawford TO, Ehrhardt MJ, Lederman HM, Sharma R. Prevalence and outcomes of cancer and treatment-associated toxicities for patients with ataxia telangiectasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Nov 8:S0091-6749(24)01167-9. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.023. Epub ahead of print. PMID: 39521281
73. Dembowska-Baginska B, Perek D, Brozyna A, Wakulinska A, Olczak-Kowalczyk D, Gladkowska-Dura M et al. Non-Hodgkin lymphoma(NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome(NBS). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52; 186-90
74. Li L, Eng C, Desnick RJ, German J, Ellis NA. Carrier frequency of the Bloom syndrome b1mAsh mutation in the Ashkenazi Jewish population. *Mol Genet Metab*. 1998 Aug;64(4):286-90. doi: 10.1006/mgme.1998.2733. PMID: 9758720.
75. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, Consolini R, Ruga EM, Cardinale F, Finocchi A, Romiti ML, Martire B, Bacchetta R, Albano V, Carotti A, Specchia F, Montin D, Cirillo E, Cocchi G, Trizzino A, Bossi G, Milanese O, Azzari C, Corsello G, Pignata C, Aiuti A, Pietrogrande MC, Marino B, Ugazio AG, Plebani A, Rossi P; Italian Network for Primary Immunodeficiencies. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1475-80.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.056. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24657119
76. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:322. doi: 10.3389/fimmu.2013.00322. PMID: 24198816; PMCID: PMC3814041
77. Kıyıkım A, Yüce EG, Barış E, Nain E, Keleş S, Aktürk H, Bakır M, Özen A, Barış S, Aydınır EK. Can Atopic Diseases be Differentiated from Hyper IgE Syndrome by Serum IgE and Blood Eosinophil Levels?. *Asthma Allergy Immunology* 2017;15:073-081. <http://doi.org/10.21911/aa.13>
78. Harrison SC, Tsilifs C, Slatter MA, Nademi Z, Worth A, Veys P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation resolves the immune deficit associated with STAT3-dominant-negative hyperIgE syndrome. *J Clin Immunol [Internet]*. 2021.

8.EKLER

EK 1 - OLGU RAPOR FORMU

Adı- Soyadı:	Hasta Numarası:	Dosya Numarası
Yaş:	Cinsiyet:	Doğum tarihi:
Primer tanı:	Şikayet: ○ Sık enfeksiyon geçirme ○ Dismorfik bulgu varlığı ○ İnvaziv enfeksiyon geçirme ○ İmmunolojik değer düşüklüğü	
Şikayet başlangıç yaşı(ay):	Başvuru yaşı(ay):	Genetik tanı yaşı(ay):
Genetik yöntem:	Tanımlanmış mutasyon:	IUIS'a göre dahil olduğu sınıf:
Aile öyküsü:	Akrabalık:	Tedavi: Exitus:
IVIG: Alıyor / Almıyor KİT:	Antibiyotik Proflaksisi: var / yok Varsa Azitro/Bactrim/Largopen	Mantar Proflaksisi: var / yok
ANS: HGB: ALS: HTC: PLT: MPV: EO#:	İmmunglobulinler(başvuru) IgG: IgA: IgM:	Lenfosit Paneli: CD3: CD4: CD8: CD16-56: CD19: HLA-DR:
Flowsitometrik ileri inceleme sonuçları:	AntiHbs: Antitetanoz:	Otoimmunité varlığı:
Hastane yatışı:	Enfeksiyon sıklığı: ○ <4/yıl ○ 4-8/yıl ○ >8 yıl	İnvaziv enfeksiyon varlığı:
Diğer	Diğer sistem etkilenmeleri:	Malignite: