

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILDIKTAN
SONRA EN AZ İKİ YIL İZLENMİŞ AĞIR KOMBİNE İMMÜN
YETMEZLİK OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN,
LABORATUVAR BULGULARININ VE İMMÜN
REKONSTITÜSYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu DEMİRTAŞ GÜNER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2015

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILDIKTAN SONRA EN AZ
İKİ YIL İZLENMİŞ AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK
OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN, LABORATUVAR
BULGULARININ VE İMMÜN REKONSTITÜSYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu DEMİRTAŞ GÜNER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her basamağında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz'a,

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Feyzi İlhan Tezcan ve Prof. Dr. Özden Sanal'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum İmmünoloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini yürekten hissettiğim, kızları olmaktan gurur duyduğum annem Ayşenur Demirtaş ve babam Erkan Demirtaş'a,

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim Dr. Gürkan Güner'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Güner Demirtaş, Duygu. Hematopoietik kök hücre nakli yapıldıktan sonra en az iki yıl izlenmiş ağır kombine immün yetmezlik olgularının klinik özelliklerinin, laboratuvar bulgularının ve immün rekonstitüsyonunun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2015. Ağır kombine immün yetmezlikler (AKİY); hem hücresel hem de humoral immüniteyi etkileyen, T lenfositlerin gelişim ve/veya fonksiyonunda ve antikor yapımında bozukluk ile giden kalıtsal primer immün yetmezliklerdir. Tüm AKİY türleri için kesin tedavi seçeneği hematopoietik kök hücre naklidir (HKHN). Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji Bölümü'nde Haziran 1994 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında AKİY nedeniyle HKHN yapılan ve nakilden sonra en az iki yıl izlenmiş olan 25 erkek (%56,8), 19 kız (%43,2) toplam 44 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru yaşı 5 ay (0-25 ay), transplantasyon yaşı ortancası 7,1 ay (23 gün-32,8 ay) idi. On dokuz hastaya (%43,2) <6 aylıkken, 25 hastaya (%56,8) ≥6 aylıkken yapıldığı görüldü. Hastalara HKHN yapıldıktan sonra geçen süre 8,7 yıl (2-21 yıl) idi. Hastaların 19'unda (%43,2) HKHN'den sonra geçen süre >10 yıl, 12'sinde (%27,3) 5-10 yıl ve 13'ünde (%29,5) 2-5 yıl olarak hesaplandı. Hastaların en sık başvuru nedenleri kronik ishal (%54,5), oral moniliyazis (%52,3) ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu (%50) idi. Otuz yedi hastanın (%84,1) anne ve babası arasında akrabalık olduğu görüldü. Hastalar immünofenotipik olarak sınıflandırıldıklarında; 25 hastanın (%56,8) T-B-NK+, 15 hastanın (%34,1) T-B+NK-, 3 hastanın (%6,8) T-B+NK+ ve 1 hastanın (%2,3) T+B-NK+ olduğu saptandı. Ağır kombine immün yetmezliğe neden olan genetik defektin 34 hastada (%77,3) saptandığı; 8 hastada (%23,5) Artemis gen defekti, 7 hastada (%20,6) IL2RG eksikliği, 7 hastada (%20,6) RAG2 gen defekti, 6 hastada (%17,6) RAG1 gen defekti, 2'şer hastada (%5,9) Cernunnos ve JAK3 eksikliği, 1'er hastada (%2,9) IL7RA ve DNA-PKcs eksikliği olduğu görüldü. Toplamda 13 hastada (%38) saptanan RAG1/RAG2 gen defektleri, en sık saptanan genetik defektlerdi. Hematopoietik kök hücre nakli için kök hücre kaynağı olarak 31 hastada (%70,4) kemik iliği, 12 hastada (%27,3) periferik kök hücre ve 1 hastada (%2,3) kord kanı kullanıldığı görüldü. Otuz dört hastaya (%72,3) HLA idantik, dört hastaya (%9,1) HLA 1-mismatched, bir hastaya (%2,3) HLA 2-mismatched ve beş hastaya (%11,3) haploidantik donörden HKHN yapıldığı saptandı. Başvuru sırasında hastaların %51,2'sinin vücut ağırlığının, %28,2'sinin boyunun, %34,4'ünün baş çevresinin, yaşa ve cinsiyete göre üç persentilin altında olduğu görüldü. Başvuru sırasında 37 hastada (%84,1) absolü lenfosit sayısının (ALS) düşük (100-3264/mm³), 6 hastada (%13,6) normal ve 1 hastada (%2,3) yüksek olduğu saptandı. Başvuruda hastaların %42'sinde immünoglobulin (Ig) A, %67,4'ünde IgM ve %44,4'ünde IgG düşüklüğü olduğu görüldü. Nakil sonrası 44 hastanın 14'ünde (%31,8) akut graft versus host hastalığı (GVHD), 3'ünde (%6,8) kronik GVHD geliştiği saptandı. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan hastalarda, periferik kök hücre kullanılan hastalara göre akut GVHD'nin daha az geliştiği görüldü (p=0,024). İdantik donörden HKHN yapılan hastalarda da kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılanlarda, periferik kök hücre kullanılanlara göre akut GVHD'nin daha az geliştiği saptandı (p=0,010). Cernunnos eksikliği saptanan hastalar dışında son kontrolde hastaların %74,3'ünün vücut ağırlığı, %82,8'inin boyu ve %92,6'sının baş çevresi normal sınırlarda bulundu. Son kontrolde hastaların %90,9'unun ALS, %95,4'ünün

CD3 sayısı, %88,1'inin CD4 sayısı ve %97,6'sının CD8 sayısı normal saptandı. Nakil sonrası hastaların %94,6'sında PHA, %94,3'ünde ConA ve %91,2'sinde I ile mitojen yanıtı normal bulundu. Son kontrolde 44 hastanın 32'sinin (%72,7) aylık intravenöz immünoglobulin (IVIG) replasman tedavisinin kesilmiş olduğu görüldü. Hematopoietik kök hücre naklinden sonra en az iki yıl geçmiş olan hastaların %54,5'inde CD19 sayısı düşük, %44,5'inde normal bulundu. B+ AKİY hastalarında CD19 sayısının, B- AKİY hastalarına göre belirgin olarak daha iyi olduğu görüldü ($p<0,001$). İdantik donörden nakil yapılan ve hazırlık rejimi almayan B+ AKİY hastalarında CD19 sayısının, B- AKİY hastalarına göre belirgin olarak daha iyi olduğu görüldü ($p<0,001$). Hastaların %59'unda, idantik donörden nakil yapılan hastaların %70,6'sında IgA değeri normal/yüksek ve IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan hastaların %56,3'ünde IgG normal saptandı. İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi kesilen hastaların %53,6'sında antiHbs değerinin pozitif, %77,8'sinde izohemaglutinin titresinin normal ve %50'sinde pnömokok aşı yanıtının normal olduğu görüldü. B+ AKİY immünofenotipinde olup HKHN yapılan hastalarda B hücre sayılarının belirgin olarak daha iyi olmasına karşın B- ve B+ immünofenotipinde IVIG kesilme oranları ve antikor yanıtları arasında farklılık bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Ağır kombine immün yetmezlik, hematopoietik kök hücre transplantasyonu, immünrekonstitüsyon

ABSTRACT

Guner Demirtas, D. Evaluation of the long-term clinical, laboratory and immune reconstitution of hematopoietic stem cell transplanted severe combined immunodeficiency cases. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara 2015. Severe combined immunodeficiency (SCID) is a hereditary primary immunodeficiency characterized by deficiency in the development and/or function of T lymphocyte and antibody production and affects both cellular and humoral immunity. The definitive treatment option for all SCID types is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The study includes a total of 44 patients which includes 25 males (56.8%), 19 females (43.2%) who were followed for two years after receiving HSCT treatment for SCID between June 1994 and May 2013 in Hacettepe University, Ihsan Dogramaci Pediatrics Department. The application age for the patients was 5 months (0-25 months), mean age at transplantation was 7.1 months (23 days-32.8 months). The transplantation was done before 6 months of age to 19 patients (43.2%), after 6 months to 25 patients (56.8%). The amount of time passed after HSCT is 8.7 years (2-21 years). The time passed after HSCT is more than 10 years in 19 of the patients (43.2%), 5 to 10 years in 12 of the patients (27.3%) and 2 to 5 years in 13 of the patients (29.5%). The most common complaints in admission were chronic diarrhea (54.5%), oral candidiasis (52.3%) and recurrent lung infection (50%). The parents of 37 patients (84.1%) have consanguinity. When the patients were categorized immunophenotypically; 25 patients (56.8%) were T-B-NK+, 15 patients (34.1%) were T-B+NK-, 3 patients (6.8%) were T-B+NK+ and one patient was (2.3%) T+B-NK+. The genetic defect that causes severe combined immunodeficiency was found in 34 patients (77.3%), Artemis gene defect was found in 8 patients (23.5%), 7 patients (20.6%) had IL2RG deficiency, 7 patients (20.6%) had RAG2 gene defect, 6 patients (17.6%) had RAG1 gene defect, 2 patients (5.9%) had Cernunnos deficiency, 2 patients (5.9%) had JAK3 deficiency, 1 patient (2.9%) had IL7RA deficiency and 1 patient (2.9%) had DNA-PKcs deficiency. The most common genetic deficiency were RAG1/RAG2 gene defects which were found in a total of 13 patients (38%). The source for HSCT was bone marrow in 31 patients (70.4%), peripheral stem cell in 12 patients (27.3%), cord blood in one patient (2.3%). Hematopoietic stem cell transplantation was applied from HLA identical donors to 34 patients (77.3%), from HLA 1-mismatched donors to 4 patients (9.1%), from HLA 2-mismatched donors to 1 patient (2.3%), from haploidentical donors to 5 patients (11.3%). At admission the body weight of 51.2% of the patients, height of 28.2%, head circumference of 34.4% were below the third percentile for age and gender. At admission, 37 patients (84.1%) had low absolute lymphocyte count (ALC) ($100-3264/\text{mm}^3$), 6 patients (13.6%) had normal ALC and 1 patient (2.3%) had high ALC. At admission, 42% of the patients had low immunoglobulin (Ig) A, 67.4% had low IgM and 44.4% had low IgG. After transplantation, 14 of 44 patients (31.8%) developed acute graft versus host disease (GVHD), 3 of the patients (6.8%) developed chronic GVHD. It is observed that GVHD has developed less for patients using bone marrow stem cell than those using peripheral stem cell as the source ($p=0.024$). It is observed that acute GVHD has developed less for patients who were applied HSCT using bone marrow stem cell than using peripheral stem cell as the source for identical donors ($p=0.010$). In final controls for patients other than the ones with the Cernunnos deficiency, body weight

of 74.3% of the patients, height of 82.8% and head circumference of 82.8% of the patients were within normal limits. In the final controls, ALC for 90.9%, CD3 count for 95.4%, CD4 count for 88.1% and CD8 count for 97.6% of the patients were found normal. After the transplantation, mitogen response to phytohemagglutinin, to concanavalin A and to ionomisin were found normal respectively in 94.6%, 94.3% and 91.2% of the patients. In final controls it is observed that for 32 of 44 patients (72.7%) monthly intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement treatment was discontinued. 54.5% of the patients for whom two years has passed after the HSCT, CD19 count was found low, and for 44.5% of them the count was found normal. The CD19 count was found significantly better for B+ SCID patients than B- SCID ($p<0.001$). CD19 count was found significantly better for B+ SCID patients who had transplantation from identical donors and who did not receive pretransplantation conditioning than for B- SCID patients ($p<0.001$). Immunoglobulin A value was found normal/high for 59% of the patients and for 70.6% of patients who had transplantation from identical donors, and the value was found normal for 56.3% of the patients whose IVIG replacement treatment was discontinued. For 53.6% of the patients whose IVIG replacement treatment was discontinued, antiHbs value was found positive, for 77.8% of them isohemoagglutinin titer was found normal and for 50% of them pneumococcus vaccine response was found normal. No difference was found for IVIG discontinuation ratios and antibody responses in B- and B+ immunophenotypes, although B cell counts are significantly better for HSCT patients who have B+ SCID immunophenotype.

Key Words: Severe combined immunodeficiency, hematopoietic stem cell transplantation, immune reconstitution

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Primer İmmün Yetmezlikler	3
2.2. Kombine İmmün Yetmezlikler	4
2.3. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler	4
2.3.1. Patogenez	4
2.3.2. Genetik ve Sınıflandırma	5
2.3.3. Epidemiyoloji	12
2.3.4. Prenatal Tanı	12
2.3.5. Yenidoğan Taraması	12
2.3.6. Klinik Bulgular	12
2.3.7. Laboratuvar Bulguları	14
2.3.8. Tanı	15
2.3.9. Tedavi	15
3. HASTALAR VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ADA: Adenozin deaminaz eksikliği
- AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik
- ALS: Absolü lenfosit sayısı
- BCG: Bacillus Calmette-Guérin
- CMV: Sitomegalovirüs
- ConA: Konkanavalin A
- DNA-PKcs: DNA-protein kinaz katalitik alt ünitesi
- EBV: Epstein Barr virüs
- ESID: Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu
- PHA: Fitahemaglutinin
- GVHD: Graft versus host hastalığı (graft versus host disease)
- HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli
- HLA: Human Leukocyte Antigens (İnsan Lökosit Antijenleri)
- HSV: Herpes simpleks virüs
- I: İyonomisin
- IgA: İmmünglobulin A
- IgE: İmmünglobulin E
- IgG: İmmünglobulin G
- IgM: İmmünglobulin M
- IL: İnterlökin
- IL2RG: İnterlökin 2 reseptör gama
- IL7RA: İnterlökin 7 reseptör alfa
- IVIG: İntravenöz immünglobulin
- KİY: Kombine immün yetmezlik
- LIG4: DNA-ligaz 4

NHEJ: Homolog olmayan bağlanma

NK: Natural killer (doğal öldürücü hücre)

PEG: Polietilen glikol

PİY: Primer immün yetmezlik

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

TREC: T hücre reseptör eksizyon halkacıkları

V(D)J rekombinasyonu: Somatik rekombinasyon

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 2.1. IL2RG ve JAK3 sinyal yolağı	7
Şekil 2.2. İnterlökin 7 reseptörü	8
Şekil 2.3. TCR ve CD3 molekülleri	8
Şekil 2.4. V(D)J rekombinasyonunda yer alan moleküller	11
Şekil 4.1. Hastaların başvuru şikayetleri	23
Şekil 4.2. Hastaların immünofenotipik olarak dağılımı	23
Şekil 4.3. Genetik defekti saptanan 34 hastanın genetik defektlerinin dağılımı	24
Şekil 4.4. Hastaların başvuruındaki immünglobulin değerlerinin dağılımı	27
Şekil 4.5. Hastaların başvuruındaki ve son kontroldeki ALS değerlerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.6. Son kontrolde hastaların lenfosit alt gruplarının sayıca dağılımı	36
Şekil 4.7. Son kontrolde CD3 sayısının immünofenotipe göre dağılımı	36
Şekil 4.8. Son kontrolde CD4 sayısının immünofenotipe göre dağılımı	38
Şekil 4.9. Son kontrolde CD8 sayısının immünofenotipe göre dağılımı	39
Şekil 4.10. Son kontrolde CD16-56 sayısının B immünofenotipe göre dağılımı	40
Şekil 4.11. Son kontrolde CD16-56 sayısının NK immünofenotipe göre dağılımı	41
Şekil 4.12. Hastaların son kontroldeki immünglobulin değerlerinin dağılımı	46
Şekil 4.13. IVIG replasman tedavisi kesilmiş hastaların son kontroldeki immünglobulin değerlerinin dağılımı	49
Şekil 4.14. Hastaların HKHN sonrası mitojenlerle lenfosit proliferasyon yanıtlarının normal bulunma yüzdeleri	51

TABLOLAR

	Sayfa No
Tablo 2.1. AKİY'e neden olan genetik bozukluklar	6
Tablo 4.1. Hastaların HKHN sonrası geçen süreye göre dağılımı	22
Tablo 4.2. Hastaların HKHN için kullanılan kök hücre tipine göre dağılımı	24
Tablo 4.3. Donör ile HLA uyumuna göre hastaların dağılımı	25
Tablo 4.4. İdantik donörden HKHN yapılan hastaların kök hücre kaynaklarının dağılımı	25
Tablo 4.5. Donör ile HLA uyumu ve donör ile akrabalık durumuna göre hastaların dağılımı	25
Tablo 4.6. İmmünofenotipe göre GVHD profilaksisi ile akut ve kronik GVHD ilişkisi	28
Tablo 4.7. HLA uyumu ile GVHD ilişkisi	29
Tablo 4.8. HLA uyumuna göre GVHD profilaksisi ile GVHD ilişkisi	30
Tablo 4.9. Nakil yaşına göre akut GVHD ve kronik GVHD karşılaştırılması	30
Tablo 4.10. Doğal öldürücü hücre varlığına göre akut ve kronik GVHD dağılımı	30
Tablo 4.11. Donör yaşına göre akut ve kronik GVHD dağılımı	31
Tablo 4.12. Kök hücre kaynağına göre akut ve kronik GVHD karşılaştırılması	31
Tablo 4.13. İdantik donörden HKHN yapılan hastalarda kök hücre kaynağına göre akut ve kronik GVHD karşılaştırılması	31
Tablo 4.14. Hematopoietik kök hücre naklinden önce ve sonra hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (Son kontroldeki ölçümlere Cernunnos eksikliği olan 2 hasta dahil edilmemiştir).....	33
Tablo 4.15. AKİY immünofenotipine göre hastaların son kontrolde IVIG replasman tedavisi durumu.....	34
Tablo 4.16. İmmünofenotipe göre başvuruda ve son kontrolde ALS değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.17. Hastaların AKİY immünofenotipine göre son kontroldeki CD19 sayılarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.18. AKİY immünofenotipi ve IVIG replasman tedavisi durumuna göre hastaların son kontroldeki CD19 sayılarının dağılımı	43
Tablo 4.19. Nakil yaşına göre son kontrolde CD19 sayısının ve IVIG replasman tedavisi durumunun karşılaştırılması	44
Tablo 4.20. İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan hastaların son kontrolde IVIG replasman tedavisi durumu ve CD19 sayıları.....	45

Tablo 4.21. İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan hastaların AKİY immünofenotipine göre son kontroldeki CD19 sayılarının dağılımı	45
Tablo 4.22. HKHN sonrası geçen süreye göre son kontroldeki CD19 sayılarının karşılaştırılması	45
Tablo 4.23. İmmünofenotipe göre hastaların başvuruındaki ve son kontroldeki IgA, IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılması (IgG değeri için IVIG alan hastalar dahil edilmemiştir)	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY); T, B ve doğal öldürücü hücrelerin [*natural killer* (NK)] gelişim ve fonksiyonunda belirgin anormallikler ile giden heterojen, kalıtsal bir hastalık grubudur. Bazı AKİY türlerindeki moleküler eksiklik, sadece T hücrelerin fonksiyonunu etkilemesine karşın; B hücreler antikör üretebilmek için T hücrelerden gelen sinyallere ihtiyaç duyduklarından ciddi T hücre disfonksiyonu, etkin hümmoral immünite oluşumunu da engeller. Ağır kombine immün yetmezlikler T hücre, B hücre ve NK hücre sayısına göre T- B- NK-, T- B- NK+, T- B+ NK- ve T- B+ NK+ olarak sınıflandırılır [1].

Ağır kombine immün yetmezlik; genellikle erken başlangıçlıdır ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlar, kronik ishal, inatçı oral moniliazis ve büyüme geriliği ile seyreder. Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında hem hücresel hem de hümmoral immünitede bozukluk olduğu için hastalarda belirgin olarak enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Sıklıkla ağır viral, bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar görülür.

Yaşamlarının erken dönemlerinde hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılmazsa hastalar, süt çocukluğu ve çocukluk döneminde sık ve ağır seyirli fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler [2]. Hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kök hücre ve umbilikal kord kanı kullanılır. Nakil sonrası sağkalım için donör ile hastanın İnsan Lökosit Antijenleri [Human Leukocyte Antigens (HLA)] uyumu önemlidir. 2000-2009 arasında HKHN yapılmış 240 AKİY hastasının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada beş yıllık sağ kalım %74'tür [3]. Aynı çalışmada HLA uyumlu kardeşten HKHN yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım %97'dir. Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID) aracılığı ile yayınlanmış olan 1968-2005 arasında HKHN yapılan primer immün yetmezlik hastalarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada HKHN yapılan AKİY hastalarında beş yıllık sağkalım; HLA uyumlu kardeşten yapılan nakillerde %90 ve yarı uyumlu akrabadan yapılan nakillerde ise %66 bulunmuştur [4]. Nakil sonrası sağkalım için önemli olan diğer bir unsur, nakil yaşıdır. Hasta üç buçuk aylık veya daha küçükken yapılan nakillerde beş yıllık sağ kalım %94'tür [3]. Doğumdan sonraki ilk birkaç ay içinde HKHN yapılan AKİY hastalarında sağ kalım; donör ile HLA uyumu, altta yatan genetik defekt ve hazırlık rejiminden bağımsız olarak %92 bulunmuştur [5].

Nakil sonrası immün rekonstitüsyon değerlendirilirken absolü CD3 (total T hücreleri), CD4 [helper (yardımcı) T hücreleri], CD8 (supresör T hücreleri), CD16+56 (NK hücreleri), CD19 ve/veya CD20 (B hücreleri) sayıları, T hücrelerin mitojenlere yanıtı, immünglobulin (Ig) A, G ve M düzeyleri, kimerizm ve immünglobulin replasmanının kesilip kesilememesi önemlidir [3]. B hücre rekonstitüsyonunun derecesine bağlı olarak HKHN sonrası hastalara immünglobulin replasmanı verilmeye devam edilmektedir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı'nda AKİY tanısıyla HKHN yapıldıktan sonra en az iki yıl izlenmiş ağır kombine immün yetmezlik olgularının klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve immün rekonstitüsyonu incelenerek; toplumumuzda HKHN yapılmış AKİY hastalarının uzun süreli izlemlerindeki antropometrik özelliklerini ve immün rekonstitüsyonu ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin kalıtsal hastalıklarıdır. Günümüze kadar 200'den fazla mutasyonun neden olduğu 150'den fazla PİY hastalığı tanımlanmıştır. Selektif IgA eksikliği dışında PİY'in prevalansı 10000 canlı doğumda birdir [6]. Ancak ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda bu oran daha fazladır. Primer immün yetmezliklerin çoğunluğu monogenik olarak kalıtılırken bir kısmı da poligenik kalıtım gösterir [6]. Aynı genetik defekt farklı fenotipik özellikleri gösterebilir, benzer fenotipler de farklı genetik defektler sonucunda ortaya çıkabilir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile primer immün yetmezliklerde klinik çok değişken olabilir. Bu hastalıkların seyrinde sıklıkla enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmünite, inflamasyon, allerji ve malignansi görülür [7].

Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu'nun 2014 yılında yayınladığı son sınıflandırmaya göre primer immün yetmezlikler şu şekilde sınıflandırılmıştır [8]:

- 1-Kombine immün yetmezlikler
- 2-Sendromik özellikleriyle tanımlanan immün yetmezlikler
- 3-Primer antikor eksiklikleri
- 4-İmmün disregülasyon hastalıkları
- 5-Fagositer hücre hastalıkları
- 6-Doğal (*innate*) immün sistem hastalıkları
- 7-Otoinflamatuvar hastalıklar
- 8-Kompleman eksiklikleri
- 9- Fenokopik primer immün yetmezlikler

Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar, persistan oral moniliazis, büyüme geriliği, ailede immün yetmezlik ya da nedeni açıklanamamış bebek ölümleri olması akla PİY hastalıklarını getirmelidir. Primer immün yetmezlikler, genellikle yaşamın ilk yıllarında bulgu verir ve hastalar tekrarlayan enfeksiyonlar ile prezente olur. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan çocukların yaklaşık %10'unda immün sistem hastalığı vardır [9]. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü dışında ağır ya da fırsatçı tek bir enfeksiyon da PİY'in bulgusu olabilir.

Primer immün yetmezlikli hastalarda görülen enfeksiyonların türü ve şiddeti etkilenen immün sistem ögesine göre değişkenlik gösterir [9].

Primer immün yetmezliklerin yaklaşık dörde üçünü primer antikor eksiklikleri ve kombine immün yetmezlikler oluşturur [10]. Fagositer hücre hastalıkları, kompleman eksiklikleri ve doğal immün sistem hastalıkları çok daha nadir görüldüğü için klinik bulgular aksini düşündürmedikçe immün yetmezlik düşünülen bir hastada öncelikle primer antikor eksiklikleri ve kombine immün yetmezlikler akla gelmelidir.

2.2. Kombine İmmün Yetmezlikler

Kombine immün yetmezlikler (KİY), T hücre gelişimi ve/veya fonksiyonunda bozukluk ve defektif antikor yapımı ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur [6]. Defektif antikor yapımı, B hücre gelişimindeki bozukluklara ya da T helper hücre aktivitesindeki yetersizliğe bağlı olabilir. Ağır kombine immün yetmezlikler, KİY'lerin en ağır formudur. Ağır kombine immün yetmezliklerde genellikle periferde T hücreleri yoktur, varsa da afonksiyoneldir. Diğer KİY'lerde ise az sayıda ve/veya fonksiyonları bozulmuş T hücreleri bulunur. Ağır kombine immün yetmezliklerde T hücrelerin yokluğu ya da afonksiyonel olmasının yanında B hücrelerin de gelişiminde ve fonksiyonunda bozukluklar vardır.

2.3. Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

Ağır kombine immün yetmezlikler; hem hücrel hem de humoral immüniteyi etkileyen, kalıtsal PİY'lerdir. Ağır kombine immün yetmezlik; tanı konulması gecikirse yaşamı tehdit eden, en ağır PİY'lerden biridir [11].

2.3.1. Patogenezi

Ağır kombine immün yetmezlikler, hem T hem B hücrelerin gelişim ve/veya fonksiyonunda görevli genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşur. Bazı AKİY türlerindeki moleküler eksiklik, sadece T hücrelerin fonksiyonunu etkiler ancak; B hücreleri antikor üretebilmek için T hücrelerden gelen sinyallere ihtiyaç duyduklarından ciddi T hücre disfonksiyonu, etkin humoral immünite oluşumunu da engeller. Doğal öldürücü hücreler, T ve B hücrelerden bağımsız olarak gelişen ve sitotoksik aktivite gösteren lenfositlerdir. Ağır kombine immün yetmezlik

hastalarının yaklaşık %50'inde NK hücreleri vardır. Doğal öldürücü hücrelerin varlığı, bu hastalarda bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı bir miktar koruma sağlar. Ağır kombine immün yetmezlikler; fonksiyonuna bakılmaksızın T hücre, B hücre ve NK hücre sayısına göre T- B- NK-, T- B- NK+, T- B+ NK- ve T- B+ NK+ olarak sınıflandırılır. Ağır kombine immün yetmezliklerin çoğunda hastalığa neden olan genetik mutasyon bilindiğinden AKİY'leri moleküler defektlerine göre sınıflandırmak daha uygundur.

2.3.2. Genetik ve Sınıflandırma

Ağır kombine immün yetmezlik olgularının yaklaşık %10'unda altta yatan genetik bozukluk bilinmemektedir [12]. Ağır kombine immün yetmezliğe neden olduğu bilinen genetik bozukluklar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

T ve B hücreleri, antijenleri reseptörlerinin değişken bölgeleri ile tanır. Bu değişken bölgeler, kodlayıcı segmentleri oluşturan genetik elemanların rastgele somatik rekombinasyonu [V(D)J rekombinasyonu] ile oluşturulur. V (*variable*), J (*joining*) ve bezen de D (*diversity*) adı verilen gen segmentleri farklı kombinasyonlarla kesildikten sonra çeşitli moleküllerin aracılığı ile bir araya gelirler [13]. Bu özelleşmiş yeniden düzenlenme ile T ve B hücre reseptörlerinin çeşitliliği sağlanır ve immün sistemin çok sayıda farklı antijeni tanıma repertuarı oluşturulur. Rekombinasyon işlemindeki aksaklıklar, T ve B hücre matürasyonunda duraklamalara yol açarak AKİY'e neden olur.

Ağır kombine immün yetmezliğe neden olan genetik bozuklukların çoğu otozomal resesif kalıtım göstermektedir [12].

T- B+ NK- Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

Ortak Gama Zincir Eksikliği (İnterlökin 2 Reseptör Gama Defekt):

X kromozomuna bağlı kalıtım gösteren tek AKİY'dir. Batı toplumlarında T-B+ AKİY'e neden olan en sık genetik defekt; X'e bağlı resesif kalıtılan, interlökin-2 (IL-2) reseptör gama (IL2RG) genindeki mutasyonlardır [1]. Bu gen; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 reseptörlerinin bir alt ünitesi olan "ortak gamma zinciri"ni kodlar. İnterlökin-7'deki defekte bağlı erken lenfoid öncüller; IL-15'teki defekte bağlı NK hücreleri kaybolur ve hastalarda T-B+NK- AKİY fenotipi görülür [14].

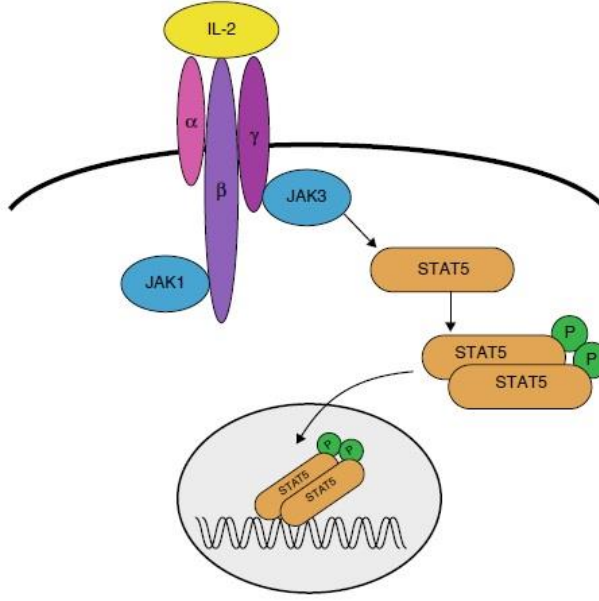
Tablo 2.1. AKİY'e neden olan genetik bozukluklar

T-B+NK-	
Ortak gama zincir eksikliği	<i>IL2RG</i>
Janus kinaz 3 eksikliği	<i>JAK3</i>
T-B+NK+	
IL7 reseptör α eksikliği	<i>IL7RA</i>
CD3 zincir komponent eksiklikleri	
CD3 delta eksikliği	<i>CD3D</i>
CD3 epsilon eksikliği	<i>CD3E</i>
CD3 zeta eksikliği	<i>CD3Z</i>
Coronin-1A eksikliği	<i>CORO1A</i>
CD45 eksikliği	<i>PTPRC</i>
T-B-NK+	
RAG 1 ve 2 eksiklikleri	<i>RAG1, RAG2</i>
Artemis gen defekti	<i>DCLRE1C</i>
DNA-PKcs eksikliği	<i>PRKDC</i>
DNA ligaz-4 eksikliği	<i>LIG4</i>
Cernunnos/XLF eksikliği	<i>NHEJ1</i>
T-B-NK-	
ADA eksikliği	<i>ADA</i>
Retiküler disgenez	<i>AK2</i>

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik

Janus Kinaz 3 Eksikliği:

On dokuzuncu koromozomun kısa kolunda bulunan JAK3 genindeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Janus kinaz 3, IL2RG ile aynı sinyal yolağında görevli olduğu için JAK3 eksikliği klinik ve immünolojik olarak IL2RG eksikliğine benzer; hastalarda T-B+NK- AKİY görülür [15]. Ancak otozomal resesif olarak kalıtılır. IL2RG ve JAK3 sinyal yolağı Şekil 2.1’de gösterilmiştir [11].

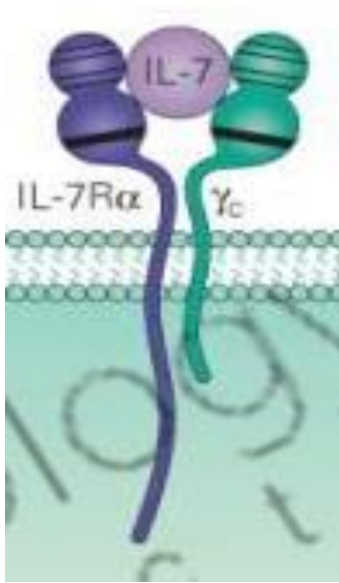


Şekil 2.1. IL2RG ve JAK3 sinyal yolağı

T- B+ NK+ Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

İnterlökin 7 Reseptör Alfa Eksikliği:

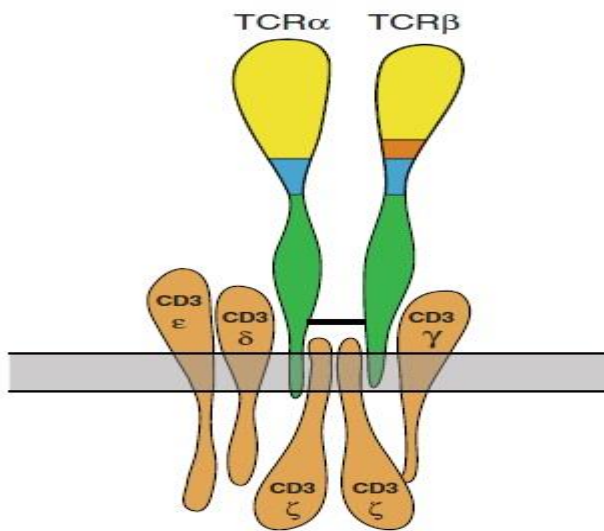
Beşinci kromozomun kısa kolunda bulunan IL-7 reseptör alfa (IL7RA) genindeki mutasyonlar, otozomal resesif olarak kalıtılır. T-B+ AKİY’in daha nadir nedenlerindendir. İnterlökin-7 reseptör alfa, ortak gamma zinciri ile birlikte IL-7 reseptörünü oluşturur. İnterlökin-7 reseptörü Şekil 2.2’de gösterilmiştir [16]. İnterlökin-7 reseptörü, erken lenfoid hücrelerde ekprese edilir. İnterlökin-7, reseptörü üzerinden T hücre gelişiminin erken fazını etkiler. İnterlökin-7 reseptör alfa genindeki mutasyonlar, T hücre gelişimini etkilerken NK hücre gelişimini etkilemez; bu nedenle hastalarda T-B+NK+ AKİY fenotipi görülür [11].



Şekil 2.2. İnterlökün 7 reseptörü

CD3 zincir komponent eksiklikleri:

Matür T hücre reseptörünün (TCR) yapısına en az dört CD3 molekülü katılır. On birinci kromozomun uzun kolunda bulunan CD3 genindeki mutasyonlar, CD3 kompleksinin oluşmasını engelleyerek TCR ekspresyonunu bozar [11]. CD3 delta, CD3 epsilon ve CD3 zeta eksiklikleri T-B+ NK^+ AKİY fenotipine neden olur. T hücre reseptörü ve CD3 molekülleri Şekil 2.3'te gösterilmiştir [11].



Şekil 2.3. TCR ve CD3 molekülleri

Coronin-1A Eksikliği:

“*Coronin*”ler, aktin polimerizasyonunu antagonize ederek hücre iskeletini düzenler. Coronin-1’in T hücre homeostazında ve T hücre sinyalizasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir [17]. Matür T hücreleri, timustan periferik dolaşıma katılamadığı için Coronin-1A mutasyonu olan farelerin T lenfopenik olduğu görülmüştür [18]. İnsanda da 16. kromozomun kısa kolunda bulunan *CORO1A* genindeki mutasyonlara bağlı oluşan Coronin-1A eksikliği, T-B+*NK*+ AKİY fenotipine neden olur.

CD45 Eksikliği:

CD45; çekirdekli tüm hematopoietik hücrelerde eksprese edilen, transmembran tirozin fosfataz proteinidir. T ve B hücre yüzey alanlarının yaklaşık olarak %10’unu CD45 oluşturur; bu nedenle ortak lökosit yüzey proteini olarak adlandırılır. CD45, TCR sinyalizasyonu ve timusta T hücre gelişiminde rol oynar. Birinci kromozomun uzun kolunda bulunan *PTPRC* genindeki mutasyonlar sonucu oluşan CD45 eksikliğine bağlı T-B+*NK*+ fenotipinde birkaç hasta tanımlanmıştır [19].

T- B- *NK*+ Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

RAG1 (Rekombinasyon Aktivasyon Geni 1) ve RAG2 (Rekombinasyon Aktivasyon Geni 2) Eksiklikleri:

V(D)J rekombinasyonu, RAG1 ve RAG2 tarafından çift sarmal DNA kırıklarının oluşturulmasıyla başlar. On birinci kromozomun kısa kolunda bulunan RAG1 ve RAG2 genlerindeki mutasyonlar sonucunda T hücreleri *double* negatif (CD4-CD8-) basamakta bloke olur; TCR alfa-beta, TCR gama-delta ve CD3 ekspresyonu gerçekleşemez [20, 21]. B hücrelerinin matürasyonu da proB safhasında bloke olur. Bu nedenle hastalarda T-B-*NK*+ AKİY fenotipi görülür. V(D)J rekombinasyonunda yer alan moleküller Şekil 2.4’te gösterilmiştir [11].

Artemis Gen Defekti:

V(D)J rekombinasyonun son basamakları, DNA çift sarmal kırıklarının tamir yolağı olan “homolog olmayan bağlanma” [*nonhomologous end joining* (NHEJ)] ile

gerçekleşir. Homolog olmayan bağlanma yolağında görevli proteinler; Ku, DNA-protein kinaz katalitik alt ünitesi (DNA-PKcs), Artemis, DNA-ligaz 4 (LIG4) ve XRCC4'tir. Bu proteinleri kodlayan genlerin mutasyonu sonucu görülen AKİY'ler radyosensitiftir [22]. Sonuç olarak 10. kromozomun kısa kolunda bulunan *DCLRE1C* geni tarafından kodlanan Artemis, somatik rekombinasyon basamaklarının son kısımlarında ve DNA tamirindeki rol oynar [23]. *DCLRE1C* gen mutasyonlarında, V(D)J rekombinasyondaki defekte bağlı T ve B hücre gelişimi erken basamaklarda bloke olur ve hastalarda T-B- AKİY fenotipi görülür [24]. Artemis'in DNA hasarına bağlı hücre siklus arrestinde de görevli olduğu bilinmektedir. Artemis eksikliği olan hastalarda radyosensitivite ve kromozom instabilitesi görülmesinin nedeni; DNA hasarına karşı hücre siklus yanıtının defektif olması olabilir [25].

DNA-Protein Kinaz Katalitik Alt Ünitesi Eksikliği:

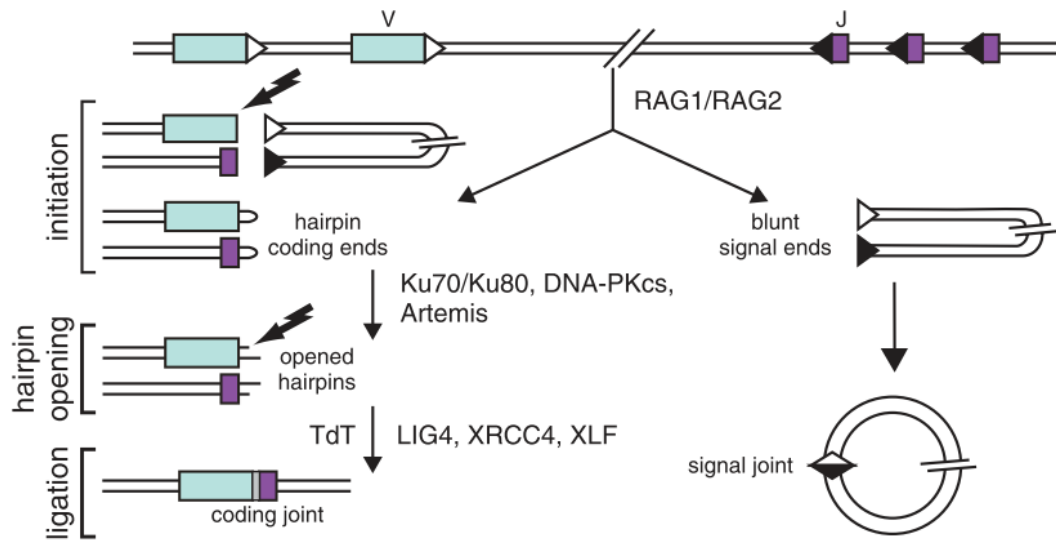
DNA protein kinaz proteini, 8. kromozomun uzun kolunda bulunan *PRKDC* geni tarafından kodlanmaktadır. DNA-protein kinaz katalitik alt ünitesi, V(D)J rekombinasyonu ve NHEJ'de rol alır. T hücre reseptörleri ve Ig'lerin V(D)J rekombinasyonunun doğru şekilde gerçekleşmesi, NHEJ'ye bağlıdır. Bu nedenle NHEJ defektlerinde T-B- radyosensitif AKİY fenotipi görülür [26].

DNA Ligaz-4 Eksikliği:

DNA ligaz-4, NHEJ'de rol alır. Eksikliğinde T-B-NK+ radyosensitif AKİY'e veya değişik derecelerde minör immünolojik bozukluklara neden olabilir [27, 28].

Cernunnos/XLF (XRCC4-benzeri faktör) Eksikliği:

Cernunnos, NHEJ'de görev alır. Eksikliği T-B- radyosensitif AKİY'e neden olur. DNA ligaz-4 ve Cernunnos eksikliklerinde, mikrosefali ve gelişme geriliği görülür [22].



Şekil 2.4. V(D)J rekombinasyonunda yer alan moleküller

T- B- NK- Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

Adenozin Deaminaz Eksikliği (ADA) Eksikliği:

Pürin nükleotidlerinin yıkımında rol oynayan ADA enzimi eksikliğinde, hücrelerde ve plazmada toksik pürin metabolitleri olan adenozin ve deoksiadenozin birikir. Özellikle lenfoid seri için toksik olan bu metabolitler, timusta lenfositlerin apoptozisine yol açar [29, 30]. Hastalarda genellikle yaşamın ilk aylarında T-B-NK-fenotipinde AKİY görülür. Ancak bazı mutasyonlarda daha geç başlangıç ve daha hafif klinik bulgular görülebilir. Hastalıktan sorumlu olan *ADA1* geni 20. kromozomun uzun kolunda lokalizedir [31].

Retiküler disgenez:

Retiküler disgenez, en nadir ve en ağır AKİY formudur. Birinci kromozomun kısa kolunda bulunan *AK2* genindeki mutasyonlar nedeniyle mitokondriyal enerji metabolizması enzimi olan adenilat kinaz 2 enziminde eksiklik vardır. Kemik iliğinde miyeloid hücre diferansiyasyonu, promiyelositik evrede bloke olduğu için hem lenfopeni hem de trombositopeni görülür [32].

2.3.3. Epidemiyoloji

Ocak 2008-Temmuz 2013 arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde, T hücre reseptör oluşumunu gösteren TREC (T hücre reseptör eksizyon halkacıkları) miktarı ile yapılan yenidoğan taramasında AKİY insidansının 58000 canlı doğumda bir bulunmuştur [33].

2.3.4. Prenatal Tanı

Genetik defekt bilinmiyorsa, umblikal venden kan örneği alınarak lenfosit alt grupları değerlendirilip bebeğin AKİY olup olmadığı doğumdan önce belirlenebilir. Ailenin moleküler defekti bilinen AKİY tanısı almış bir çocuğu varsa, sonraki gebelikler sırasında amniyon sıvısından ya da koryon villus hücrelerinden genetik çalışma yapılarak prenatal tanı konulabilir [34].

2.3.5. Yenidoğan Taraması

Erken tanı ve tedavi, AKİY'in prognozu için çok önemlidir [35, 36]. Bu nedenle yenidoğan taraması yapılarak hastalara yenidoğan döneminde tanı konulması, AKİY'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. T lenfopenisi için uygun tarama yöntemi, topuk kanında "naïve" T hücrelerin belirteci olan TREC miktarını ölçmektir. T hücre reseptör eksizyon halkacıkları, V(D)J rekombinasyonu sırasında ayrılan genomik DNA parçacıklarının birleşmesi ile oluşan epizomal DNA parçacıklarıdır [37]. T hücre matürasyon defektlerinde TREC bulunmadığı için AKİY'de TREC çok düşük saptanır. T hücre reseptör eksizyon halkacıkları ile AKİY taraması, 2010'da Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan tarama programına girmiştir; Türkiye'de de bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

2.3.6. Klinik Bulgular

Ağır kombine immün yetmezlik genellikle erken başlangıçlıdır ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlar, kronik ishal, inatçı oral moniliazis ve büyüme geriliği ile seyreder. Oral moniliazis, sağlıklı yenidoğanlarda da görülebilir. Ancak basit tedavilerle düzelmeyen veya topikal tedaviler kesildiğinde tekrarlayan oral moniliaziste AKİY akla gelmelidir [12]. Hastaların hepsinde büyüme geriliği

görülmeyebilir. Cernunnos ve LIG4 eksikliklerinde büyüme gelişme geriliği ve mikrosefali görülür [22, 38].

Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında hem hücresel hem de humoral immünitede bozukluk olduğu için hastalarda belirgin olarak enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Hastalar, ilk doğduklarında sağlıklı görünürler ve anneden geçen Ig'ler sayesinde bir süre enfeksiyonlardan korunabilirler. Anneden geçen IgG'ler nedeniyle erken bebeklik döneminde bakteriyel enfeksiyonlar daha nadir görülür. Bu nedenlerle aile öyküsü olmayan AKİY hastaları, genellikle üç-altı aylık olana kadar tanı almazlar. Respiratuvar ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları sık görülür. Adenovirüs, sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüs (EBV), respiratuvar sinsityal virüs (RSV), rotavirüs, herpes simpleks virüs (HSV), kızamık, influenza ve parainfluenza gibi toplumda sık görülen viral patojenler AKİY hastalarında fatal seyredebilir. *Pneumocystis jirovecii* gibi sağlıklı bireyler için patojen olmayan fırsatçı organizmalarla enfeksiyonlar görülebilir. Yine de uzamış otitis media ve invaziv bakteriyel enfeksiyonlar (*staphylococcus* ile *pseudomonas* sepsisi ve pnömonisi gibi) görülebilmektedir. Retiküler disgenезде, agranülositoz nedeniyle doğduktan sonraki ilk birkaç gün içinde omfalit ve invaziv bakteriyel sepsis görülebilir [11]. Ağır invaziv fungal enfeksiyonlar nadirdir ancak; görüldüğünde çoğunlukla ölümcüldür. Persistan, yüzeysel mukozal kandidiazis daha sık görülür. Oral polio, rotavirüs, varicella ve Bacillus Calmette-Guerin (BCG) gibi canlı aşılar ağır ya da fatal enfeksiyona neden olabilir [39].

Lenfoid dokunun yokluğu, AKİY'i akla getirmelidir. Ancak sağlıklı bebeklerde de tonsiller ve lenf nodları küçük olduğu için muayene ile lenfoid dokunun tespit edilememesi ile AKİY tanısı konulamaz. Akciğer grafilerinde timus gölgesinin yokluğu, AKİY için tipiktir. Ancak timusun olması AKİY tanısını dışlayamaz; çünkü Coronin-1A ve CD3 delta mutasyonlarında timus vardır.

Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında; T hücre fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle, transplasental olarak geçebilen maternal lenfositler uzaklaştırılmaz ve hastalarda “*graft versus host*” hastalığı (GVHD) gelişebilir [40]. Kan ürünlerinin transfüzyonuyla da immünkompetan T hücre geçişi nedeniyle fatal GVHD görülebilir.

Bazı AKİY hastalarında malignansi gelişebilir. Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında tahmini kanser insidansı %1,5'tur. En sık görülen malignansiler; non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma ve lösemidir [41, 42].

Ağır kombine immün yetmezliğe neden olan genetik defekte bağlı olarak farklı klinik bulgular görülebilmektedir. Adenozin deaminaz eksikliğinde; enzim eksikliğinin ağırlığına göre infantil, geç başlangıçlı ve erişkin yaşta başlangıç gösteren vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle açıklanamayan lenfopenisi ve immün yetmezliği olan erişkin hastalarda da ADA eksikliği düşünülmelidir [43, 44]. Ayrıca ADA eksikliğindeki moleküler defekt, hematopoietik hücreler dışında beyin ve gastrointestinal sistem gibi diğer dokuları da etkilediği için hastalarda immün yetmezlik dışında; iskelet displazisi, hepatit, renal ve nörolojik problemler, kognitif fonksiyon ve davranış bozuklukları, sensörinöral işitme kaybı görülebilir [45].

Cernunnos eksikliğinde; otoimmün anemi, trombositopeni, artrit gibi otoimmün bulgular görülebilir [38].

Retiküler disgenезде sensörinöral sağırılık ve iskelet anomalileri görülebilir [46].

2.3.7. Laboratuvar Bulguları

Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında periferde T hücre sayısı çok düşük (<500 hücre/mm³) olduğu veya periferde hiç T hücresi olmadığı için absolü lenfosit sayısı (ALS) genellikle düşüktür [47]. B hücre sayısının yüksekliğine veya transplasental yolla geçen maternal lenfosit engraftmanına bağlı olarak ALS normal olabilir. Engraftman olan hücreler oligoklonal olduğundan CD4 veya CD8 hakimiyeti de maternal engraftmanı düşündürmelidir. Yenidoğanlarda CD45RA eksprese eden “naive” T hücrelerinin oranı fazlayken, maternal engraftman olan hastalarda CD45RO eksprese eden hafıza T hücrelerinin oranı daha fazladır. Maternal engraftmandan şüpheleniliyorsa lenfositlerin kökeni, kimerizm çalışmaları ile belirlenebilir [40].

T, B ve NK hücre sayılarının değerlendirilmesi için akım sitometrisi ile lenfosit alt gruplarının ölçümü yapılır. CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD16-56 sayıları ile AKİY türü belirlenir.

Mitojenlerle lenfosit proliferasyon yanıtının düşük olması veya olmaması, T hücre yetmezliğini gösterir ve AKİY tanısı için önemlidir.

Hipogamaglobulinemi sıklıkla görülür. Ancak erken bebeklik döneminde maternal IgG varlığına bağlı anlaşılamayabilir. İmmünglobulin M, IgA ve IgE düzeyleri genellikle çok düşüktür.

2.3.8. Tanı

Açıklanamayan lenfopeni, rekürren oral moniliazis, kronik ishal, büyüme geriliği, tekrarlayan pnömoni, canlı aşılarla advers reaksiyon ve aile öyküsü olan çocuklarda AKİY'den şüphelenilmelidir.

Ağır kombine immün yetmezlikten şüphelenildiğinde hücresel ve humoral immünite değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı ve periferik yayma ile ALS, akım sitometrisi ile lenfosit alt grupları, fitohemaglutinin (PHA) ve konkanavalin A (ConA) gibi mitojenlerle lenfosit proliferasyon yanıtı ve Ig düzeyleri değerlendirilmelidir.

CD3 T hücre sayısı 300 hücre/mm³'ten düşük ve mitojenlere karşı lenfosit proliferasyon yanıtı yoksa AKİY tanısı konulur. Akım sitometride CD19 sayısı 400 hücre/mm³'ten fazlaysa B+, 50 hücre/mm³'ten azsa B-; NK sayısı 100 hücre/mm³'ten fazlaysa NK+, 40 hücre/mm³'ten azsa NK- olarak sınıflandırılır [3].

2.3.9. Tedavi

Klinik ve laboratuvar olarak AKİY'den şüpheleniliyorsa kesin tanı konulmadan alınması gereken önlemler vardır [48]. Bu bebekler hastanede veya enfeksiyon bulaştırma riski olan kişilerden uzak tutularak evde izole edilmelidir.

Pneumocystis jirovecii için trimetoprim sulfametoksazol ve mukokütanöz kandidiazis için flukonazol profilaksileri başlanır. İki yaşından küçük ve CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ten düşük olan hastalara, RSV mevsiminde, alt solunum yolu enfeksiyonlarını önlemek için RSV'ye karşı monoklonal antikor olan Palivizumab verilebilir. Hastaya, hastanın yakınlarına ve hastaya bakan kişilere canlı aşılar yapılmamalıdır. Ağır kombine immün yetmezlik tanısı konulmadan BCG aşısı olan hastalara, dissemine BCG enfeksiyonunu önlemek için, HKHN yapılane ve nakil sonrası immün rekonstitüsyon oluşana kadar izoniazid ve rifampisin tedavisi verilmelidir [49].

Hümmoral immünite değerdendirildikten sonra hastalara intravenöz veya subkütan immünglobulin replasman tedavisi başlanır. B hücre rekonstitüsüyonu, T hücre rekonstitüsüyonundan daha geç olduğu için; HKHN yapıldıktan sonra da B hücre rekonstitüsüyonu gerçekteşene kadar immünglobulin replasmanına devam edilir [50]. B hücre rekonstitüsüyonu gerçekteşmezse, hastalara ömür boyu immünglobulin replasmanı verilebilir. Hastalara verilen tüm kan ürünleri ışınlanmış, filtrelenmiş ve CMV negatif olmalıdır.

Tüm AKİY türleri için kesin tedavi seçeneği HKHN'dir [1, 3, 51]. Uygun donör bulunamayan ADA eksikliği hastalarına enzim replasman tedavisi (PEG-ADA; polietilen glikol ile muamele edilmiş adenzin deaminaz) intramusküler olarak verilebilir [52]. Ağır kombine immün yetmezlik hastalarına, bazı genetik defektler için gen tedavisi de uygulanmaya başlanmıştır. Adenzin deaminaz eksikliği ve IL2RG zincir eksikliği olan hastalara retroviral ve lentiviral vektörler kullanarak gen transferi tedavisi yapılmış, başarılı sonuçlar alınmıştır [53, 54].

Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve İmmün Rekonstitüsüyon

Hematopoietik kök hücre nakli; donöre ait sağlıklı kök hücrelerin eritrositlere, granüositlere, monosit-makrofaj hücre serisine, megakaryositlere ve lenfoid hücrelere dönüşebilme yeteneği sayesinde kemik iliğinin yeniden yapılanması sonucunda hastalığa ait bulguların ortadan kalkmasını sağlayan bir tedavi şeklidir [55]. Hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kök hücre ve kord kanı kullanılır.

Ağır kombine immün yetmezlikte HKHN ile eksik veya işlevi bozuk hücre serisinin sağlam hücre serisi ile değıştirilerek immün sistemin yeniden yapılandırılması amaçlanır. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası doğal ve adaptif immün sistem kademeli olarak tekrar oluşur. Doğal immün sistem genellikle ilk birkaç ay içinde kazanılırken; adaptif immün sistemin yeniden oluşturulması bir-iki yıl sürer. CD3 sayısı 1000 hücre/mm³'ten fazla, CD4 sayısı 500 hücre/mm³'ten fazla ve PHA ile lenfosit proliferasyon yanıtı normalin alt sınırının %30'undan fazlaysa T hücre rekonstitüsüyonu gerçekteşmiş demektir. B hücre rekonstitüsüyonu da IgA düzeyinin normal olması ve immünglobulin replasman tedavisinin kesilebilmesiyle değerdendirilir [3].

Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında HKHN başarısı; donörle olan HLA uyumu, erken yaşta nakil yapılması ve hastanın nakil öncesi enfeksiyon geçirmemesiyle ilişkilidir [3, 56]. Pai ve arkadaşlarının 2000-2009 arasında HKHN yapılmış 240 AKİY hastasını değerlendirdiği çalışmada, HLA uyumlu kardeşten HKHN yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım %97 bulunmuştur [3]. Tam uyumlu akraba donörü olmayan AKİY hastalarında; HLA uyumlu akraba dışı donörden yapılan HKNK’de sağkalım, engrafman ve immün rekonstitüsyonun; HLA *mismatched* akraba donörden yapılan HKNK’den daha iyi olduğu görülmüştür [57]. Bir çalışmada yenidoğan döneminde [35], başka çalışmalarda da doğumdan sonraki ilk üç buçuk ayda HKHN yapılan AKİY hastalarında sağkalımın belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [3, 58]. Nakil öncesi enfeksiyon geçirmemiş veya nakil sırasında enfeksiyon geçirmeyen nakil yaşı üç buçuk aylıktan büyük hastalarla, üç buçuk aylıktan önce HKHN yapılan hastaların beş yıllık sağkalım oranlarının benzer olduğu görülmüştür [3]. Bu nedenle AKİY hastalarında sağkalımı arttırmak için hastalara erken tanı konulmalı, tanı konulur konulmaz HKHN için donör olabilecek aile bireylerinin HLA uyumlarına bakılmalı, HLA uyumlu akraba donör bulunamazsa akraba dışı donör taraması başlatılmalı, hastalara erken dönemde ve enfeksiyon geçirmeden HKHN yapılmalıdır. Uyumlu donör bulunamayan hastalarda HLA *mismatched* akraba veya akraba dışı kord kanı, kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir [59].

Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında, donör hücrelerine karşı direnç gösterecek sağlıklı bir immün sistem olmadığından HKHN’den önce, konağın alloreaktivitesini baskılamak için hazırlık rejimi verilmesi şart değildir [60]. Ancak B- AKİY hastalarında, kemik iliği nişleri konağa ait B hücre öncülleri ile dolu olduğu için; bu hastalarda hazırlık rejimi verilmeden hücre engrafmanının gerçekleşmesi zordur [61]. Hazırlık rejimi verilen B- AKİY hastalarında T hücre engrafmanı ve sağkalım oranı artarken; hazırlık rejimi verilen B+ AKİY hastalarında T hücre engrafmanı ve sağkalım oranı değişmemektedir [51, 61]. Hazırlık rejimi alan AKİY hastalarında, B hücre rekonstitüsyonunun daha iyi olduğu gösterilmiştir [3, 50]. Ancak hazırlık rejimi olarak verilen miyeloablatif ilaçların kendileri de hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Non-miyeloablatif hazırlık rejimleriyle de donör engrafmanı ve immün rekonstitüsyonun gerçekleştiği

gösterilmiştir [62, 63]. Bir çalışmada non-miyeloablatif hazırlık rejimi alan AKİY hastalarında nakil sonrası dört yıllık sağkalım %94 iken miyeloablatif hazırlık rejimi alanlarda bu oranın %53 olduğu görülmüştür [64].

“*Graft versus host*” hastalığı, HKHN’nin en önemli komplikasyondur [65]. Donörün nakil öncesi uzaklaştırılmayan matür T hücreleri, alıcının antijen prezente eden hücreleri ile sunulan yabancı antijenlerle aktive olup alıcının hücrelerinde sitoliz ve apoptozise neden olan bir immün reaksiyon başlatır. “*Graft versus host*” hastalığı nakilden sonra ilk 100 günde görülürse akut GVHD, ilk 100 günden sonra görülürse kronik GVHD olarak isimlendirilir. Transplantasyon öncesi yüksek dozda verilen hazırlık rejimleri, alıcının dokularına zarar vererek inflamasyon başlatıp antijen prezente eden hücrelerin aktivasyonuna neden olarak GVHD’ye zemin hazırlar [66]. Hazırlık rejimi dışında; donör ile alıcının HLA uyumsuzluğu, cinsiyet farkı, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği veya periferik kök hücre kullanılması akut GVHD oluşumu için risk faktörleridir [67-69]. Akut GVHD prevalansı; nakil nedenine bakılmadan tam uyumlu kardeş donörlerden yapılan HKHN’lerde %35-45, tam uyumlu olmayan akraba dışı donörlerden yapılan HKNK’lerde %60-80’dir [65]. Akut GVHD’de en sık ve genellikle ilk tutulan organ cilttir. Akut GVHD’nin karakteristik cilt bulgusu kaşıntılı makülopapüler döküntüdür. Ağır vakalarda bül ve ülser oluşumu görülebilir. Akut GVHD’nin gastrointestinal sistem tutulumunda genellikle sekretuar ishal görülür, ülser oluşumu yoksa kanama görülmez. Akut GVHD’nin gastrointestinal sistem tutulumunda kusma, karın ağrısı ve iştahsızlık da görülebilir. Karaciğer tutulumuna bağlı kolestatik hiperbilirubinemi görülebilir. Donör ile alıcının HLA’larının uyumsuz olması, donörün ya da alıcının yaşının ileri olması, donör ile alıcının cinsiyetlerinin farklı olması, kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılması, donörün daha önce transfüzyon veya gebelik nedeniyle alloimmünize olması, donör ve/veya alıcının CMV pozitif olması ve hastada akut GVHD gelişmesi; kronik GVHD için risk faktörleridir [68, 70, 71]. Kronik GVHD; nakil nedenine bakılmadan HLA tam uyumlu kardeşlerden yapılan HKHN’lerin en az %30-50’sinde, akraba dışı donörlerden yapılan HKHN’lerin en az %60-70’inde görülür. Kronik GVHD’de cilt, ağız, karaciğer, akciğerler ve gözler en sık tutulan organlardır. Cilt bulguları liken planus ve sklerodermanın cilt bulgularına benzer. Karaciğer tutulumunda hiperbilirubinemi ve alkalen fosfataz

yüksekliği görölür. Akciğer tutulumu bronşiyolitis obliteransa neden olabilir. Göz tutulumunda gözlerde kuruluk, kaşıntı ve fotofobi görülebilir. Gastrointestinal sistem tutulumunda ağız kuruluğu, disfaji, kilo kaybı, kronik ishal ve malabsorpsiyon görülebilir [72].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji Bölümü'nde Haziran 1994 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında AKİY nedeniyle HKHN yapılan ve nakilden sonra en az iki yıl izlenmiş olan 19 kız, 25 erkek toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada hastaların demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri ile immün rekonstitüsyonları değerlendirilmiştir.

Hastaların bilgilerine ulaşılırken Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi dosyaları ve Pediatrik İmmünoloji Bölümü hasta kayıt formları kullanılmıştır.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru yaşları, başvuru yakınmaları (özellikle oral moniliazis, ishal, öksürük, enfeksiyon geçirme durumları, döküntü, büyüme geriliği ve kardeş ölüm öyküsü), başvurudan önce BCG aşısı yapıp yapılmadığı, başvurudan önce immünglobulin replasmanı verilip verilmediği, başvurudaki antropometrik ölçümleri, başvurudaki laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, lenfosit alt grupları, IgA, IgG, IgM, IgE, CD45RA, CD45RO, HLA ABC, HLA DR, TCR alfa-beta, TCR gama-delta), AKİY türleri, HKHN yapılma yaşları, donör ve hasta arasındaki HLA uyumları, nakilden önce hazırlık rejimi ve GVHD profilaksisi verilip verilmediği, nakil sonrası akut ve/veya kronik GVHD gelişip gelişmediği, anne-baba akrabalığı olup olmadığı; son kontroldeki antropometrik ölçümleri, immünglobulin replasmanının kesilip kesilmediği, laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, lenfosit alt grupları, IgA, IgG, IgM, IgE, CD45RA, CD45RO, HLA ABC, HLA DR, TCR alfa-beta, TCR gama-delta, mitojenlerle lenfosit proliferasyon yanıtları [son kontrolde bakılmadıysa nakil sonrası bakılan son değer çalışmaya dahil edildi], karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, immünglobulin replasmanı kesildiyse antiHbs, pnömokok aşısı yanıtı ve izohemaglutinin titresi), eşlik eden ek hastalıkları olup olmadığı ve moleküler çalışma yapılmış ise moleküler analiz sonuçları kaydedildi.

Hastalarda başvuru anında ve son kontrolde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerlendirilirken yaşa ve cinsiyete göre normal değerler kriter alındı.

İstatistiksel analizler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows version 15.0) Chicago, USA” programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç ortalama $\pm$ standart sapma (SD), dağılım ve ortanca olarak

verilirken, nominal değerler için % olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Fisher testi kullanıldı, $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu alışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 15/19 proje no'su ile 04/02/2015 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 44 hastanın 25'i (%56,8) erkek, 19'u (%43,2) kızdı. Ortanca yaşı 9,1 yıl (3,1- 21,6 yıl) olduğu görüldü.

Hastaların başvuru yaşı 5 ay (0-25 ay) idi.

Hastaların transplantasyon yaşı ortancası 7,1 ay (23 gün-32,8 ay) idi. On dokuz hastaya (%43,2) <6 aylıkken, 25 hastaya (%56,8) ≥6 aylıkken yapıldığı görüldü.

Hastalara HKHN yapıldıktan sonra geçen süre 8,7 yıl (2-21 yıl) olarak bulundu. Hastaların 19'unda (%43,2) HKHN'den sonra geçen süre >10 yıl, 12'sinde (%27,3) 5-10 yıl ve 13'ünde (%29,5) 2-5 yıl olarak hesaplandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların HKHN sonrası geçen süreye göre dağılımı

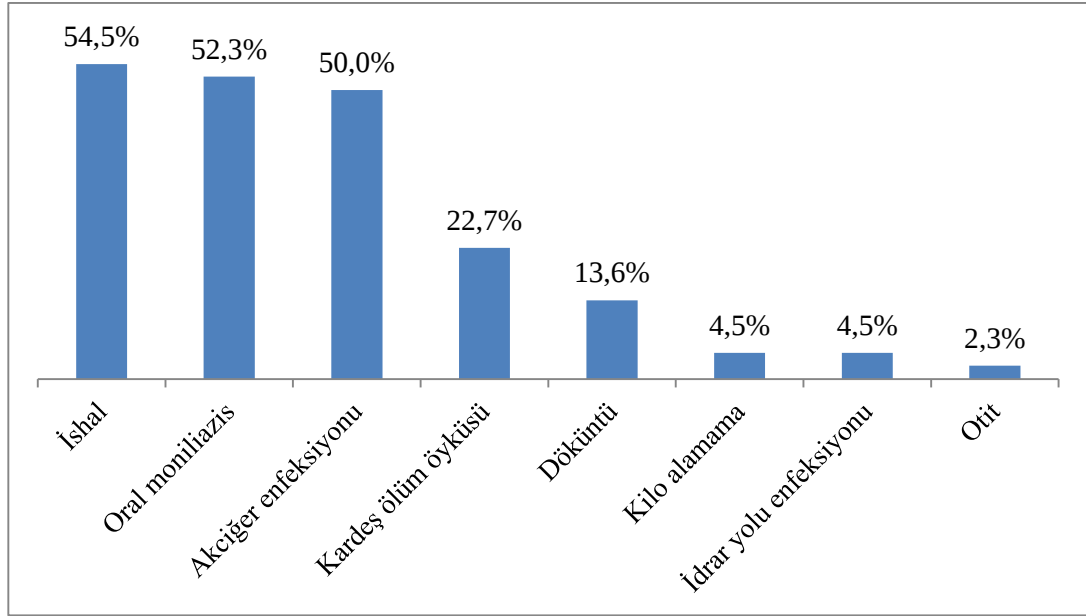
2-5 yıl	5-10 yıl	>10 yıl
13 hasta (%29,5)	12 hasta (%27,3)	19 hasta (%43,2)

HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli

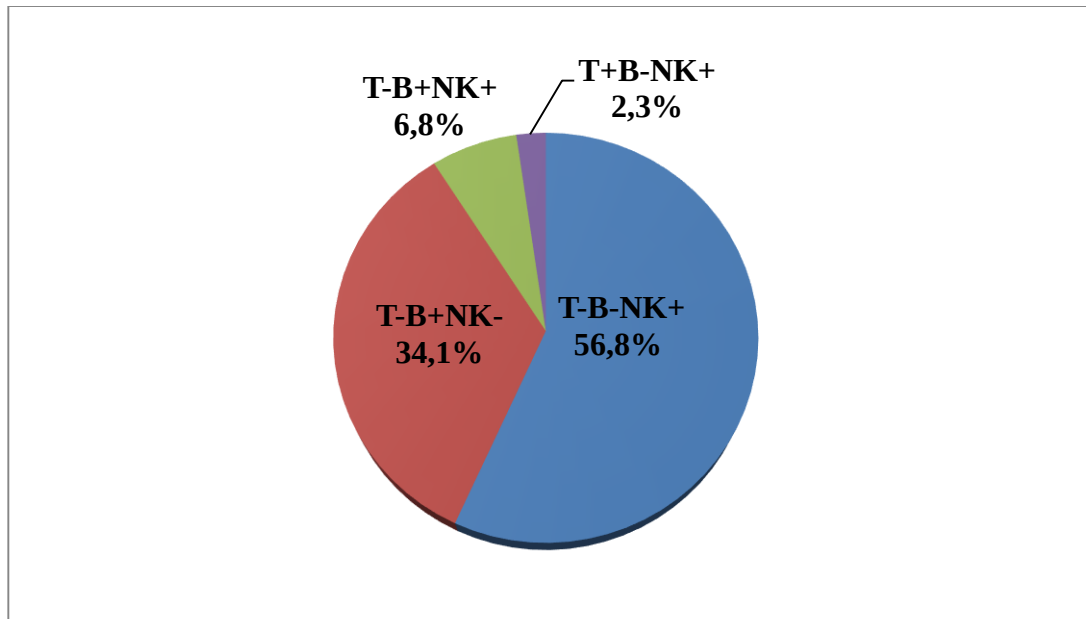
Hastaların en sık başvuru nedenlerinin kronik ishal (%54,5), oral moniliazis (%52,3) ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu (%50) olduğu görüldü. Ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle veya nedeni bilinmeyen erken yaşta kardeş ölüm öyküsü, büyüme geriliği/kilo alamama ve döküntü ise diğer klinik prezentasyon bulguları idi. Hastaların ayrıntılı başvuru nedenleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Otuz yedi hastanın (%84,1) anne ve babası arasında akrabalık varken, yedi hastanın (%15,9) yoktu.

Hastalar T, B ve NK hücre sayılarına göre immünofenotipik olarak sınıflandırıldıklarında; 25 hastanın (%56,8) T-B-NK+, 15 hastanın (%34,1) T-B+NK-, 3 hastanın (%6,8) T-B+NK+ ve 1 hastanın (%2,3) T+B-NK+ olduğu görüldü (Şekil 4.2). B hücre sayılarına göre hastalar sınıflandırıldığında 26 hastanın (%59) B- ve 18 hastanın (%41) B+ olduğu görüldü.



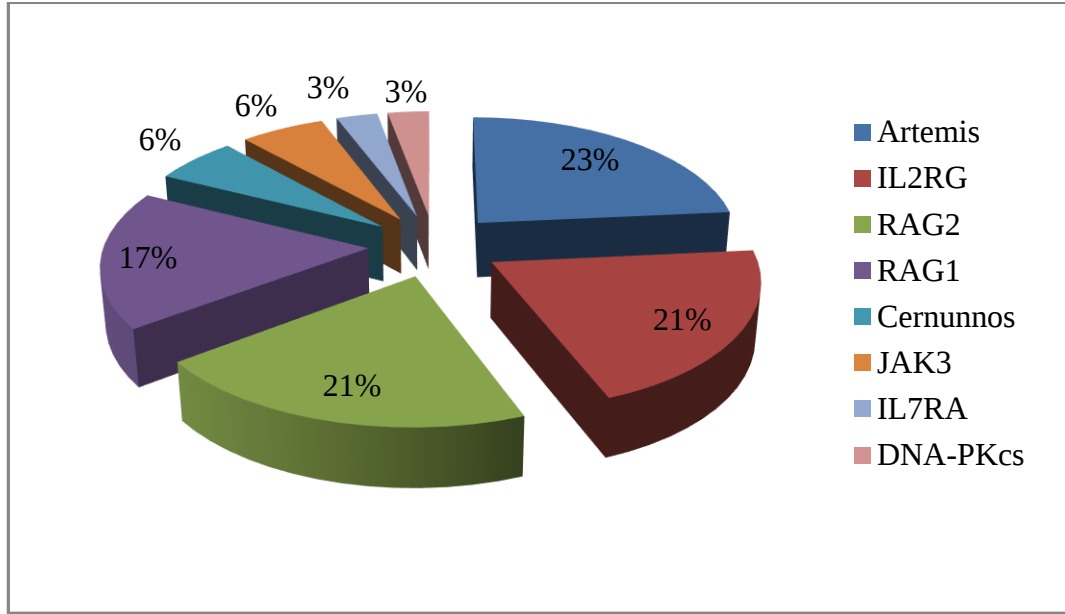
Şekil 4.1. Hastaların başvuru şikayetleri



Şekil 4.2. Hastaların immünotipik olarak dağılımı

Hastaların 34'ünde (%77,3) AKİY'e neden olan genetik defektin saptandığı; 8 hastada (%23,5) Artemis gen defekti, 7 hastada (%20,6) IL2RG eksikliği, 7 hastada (%20,6) RAG2 gen defekti, 6 hastada (%17,6) RAG1 gen defekti, 2'şer hastada (%5,9) Cernunnos ve JAK3 eksikliği, 1'er hastada (%2,9) IL7RA ve DNA-PKcs eksikliği olduğu görüldü (Şekil 4.3). Toplamda 13 hastada (%38) saptanan

RAG1/RAG2 gen defektleri, en sık saptanan genetik defektlerdi. On hastada (%22,7) moleküler analizler devam etmektedir.



Şekil 4.3. Genetik defekti saptanan 34 hastanın genetik defektlerinin dağılımı

Hematopoietik kök hücre nakli için kök hücre kaynağı olarak 31 hastada (%70,4) kemik iliği, 12 hastada (%27,3) periferik kök hücre ve 1 hastada (%2,3) kord kanı kullanıldığı görüldü (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Hastaların HKHN için kullanılan kök hücre tipine göre dağılımı

Kök hücre kaynağı	Hasta sayısı
Kemik iliği	31 (%70,4)
Perferik kök hücre	12 (%27,3)
Kord kanı	1 (%2,3)

HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli

Otuz dört hastaya (%77,3) HLA idantik, dört hastaya (%9,1) HLA 1-*mismatched*, bir hastaya (%2,3) HLA 2-*mismatched* ve beş hastaya (%11,3) haploidantik donörden HKHN yapıldığı görüldü (Tablo 4.3). İdantik donörden nakil yapılan hastalarda kullanılan kök hücre kaynaklarının dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Yirmi yedi hastaya (%61,4) çocuk donörden (<18 yaş), 17 hastaya

(%38,6) erişkin donörden (≥ 18 yaş) nakil yapılmıştır. Donör ile HLA uyumu ve donör ile akrabalık durumu Tablo 4.5’te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Donör ile HLA uyumuna göre hastaların dağılımı

HLA uyumu	Hasta sayısı
İdantik	34 (%77,3)
1 <i>Mismatched</i>	4 (%9,1)
2 <i>Mismatched</i>	1 (%2,3)
Haploidantik	5 (%11,3)

HLA: İnsan lökosit antijenleri

Tablo 4.4. İdantik donörden HKHN yapılan hastaların kök hücre kaynaklarının dağılımı

Kemik iliği	Periferik kök hücre	Kord kanı
27 (%79,4)	6 (%17,6)	1 (%3)

HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli

Tablo 4.5. Donör ile HLA uyumu ve donör ile akrabalık durumuna göre hastaların dağılımı

	Kardeş	Anne	Baba	Diğer aile bireyi
İdantik	23	2	6	3
<i>Mismatched</i>	2	2	-	1
Haploidantik	1	3	1	-
Toplam	26	7	7	4

HLA: İnsan lökosit antijenleri

Başvuru sırasındaki vücut ağırlığına ulaşılabilen 43 hastanın 22'sinin (%51,2) vücut ağırlığının, yaşa ve cinsiyete göre üç persentilin altında; boyuna ulaşılabilen 39 hastanın 11'inin (%28,2) boyunun, yaşa ve cinsiyete göre üç persentilin altında; baş çevresine ulaşılabilen 32 hastanın 11'inin (%34,4) baş çevresinin, yaşa ve cinsiyete üç persentilin altında olduğu görüldü.

Başvuru sırasında 37 hastada (%84,1) ALS'nin düşük ($100-3264/\text{mm}^3$), 6 hastada (%13,6) ALS'nin normal ve 1 hastada (%2,3) ALS'nin yüksek olduğu saptandı. B- AKİY tanısı alan 26 hastanın 21'inde (%80,8) ALS'nin düşük, 5'inde (%19,2) normal veya yüksek olduğu görüldü. B+ AKİY tanısı alan 18 hastanın 16'sında (%88,9) ALS'nin düşük, 2'sinde (%11,1) normal olduğu saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasında ALS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,68$).

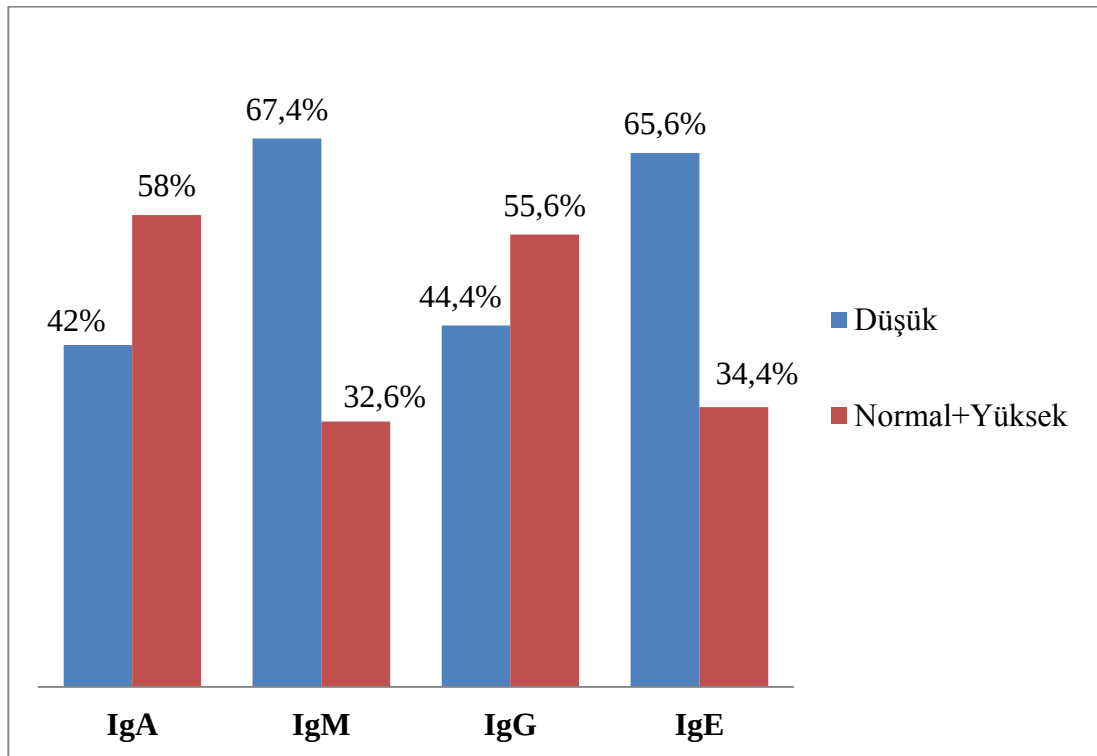
Başvuru sırasındaki IgA değerine ulaşılabilen 43 hastanın 18'inde (%42) IgA değerinin düşük, 22'sinde (%51) normal ve 3'ünde (%7) yüksek olduğu görüldü. İmmünglobulin A değeri düşük olan 18 hastanın 6'sında (%33,3) IgA değerinin $<6,67 \text{ mg/dl}$ olduğu saptandı. B- AKİY tanısı alan 25 hastanın 11'inin (%44), B+ AKİY tanısı alan 18 hastanın 7'sinin (%38,9) başvuruda IgA değerinin düşük olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasında başvuru IgA değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,76$).

Başvuru sırasındaki IgM değerine ulaşılabilen 43 hastanın 29'unda (%67,4) IgM değerinin düşük, 11'inde (%25,6) normal ve 3'ünde (%7) yüksek olduğu görüldü. B- AKİY tanısı alan 25 hastanın 18'inin (%72), B+ AKİY tanısı alan 18 hastanın 11'inin (%61,1) başvuruda IgM değerinin düşük olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasında başvuru IgM değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,45$).

Başvuru sırasındaki IgG değerine ulaşılabilen 43 hastanın 16'sında (%37,2) IgG değerinin düşük, 21'inde (%48,8) normal ve 6'sında (%14) yüksek olduğu görüldü. Kırk dört hastanın 16'sının (%36,4) başvurudan önce başka bir merkezde AKİY tanısıyla ya da tanı konulmadan Ig düşüklüğü nedeniyle intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi aldığı öğrenildi. Başvurudan önce IVIG alan 16 hastanın 12'sinde (%75) IgG değerinin normal, 4'ünde (%25) düşük olduğu görüldü. Başvurudan önce IVIG almayan 27 hastanın 12'sinde (%44,4) IgG değeri düşük,

15'inde (%55,6) normal/yüksek saptandı. Başvurudan önce IVIG almayan 15 B-AKİY hastasının 6'sının (%40), 12 B+ AKİY hastasının 6'sının (%50) başvuruda IgG değerinin düşük olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasında başvuru IgG düşüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,60$).

İmmünglobulin E değeri ≤ 1 IU/ml düşük ve ≥ 100 IU/ml yüksek olarak kabul edildi [73, 74]. Başvuru sırasında IgE değeri bakılan 29 hastanın 19'unda (%65,6) IgE değerinin düşük, 7'sinde (%24,1) normal ve 3'ünde (%10,3) yüksek olduğu görüldü. B- AKİY tanısı alan 19 hastanın 11'inin (%57,9), B+ AKİY tanısı alan 10 hastanın 8'inin (%80) başvuruda IgE değerinin düşük olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasında başvuru IgE düşüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,41$). Başvurudaki IgA, M, E ve başvurudan önce IVIG almayan hastaların başvurudaki IgG değerlerinin dağılımı Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Hastaların başvurudaki immünglobulin değerlerinin dağılımı

Başvuru sırasında 44 hastanın 31'ine (%70,5) BCG aşısı yapılmış olduğu ve bu hastalara BCG disseminasyon riski için antitüberküloz tedavi başlandığı görüldü.

Hematopoietik kök hücre nakli öncesinde 44 hastanın 4'üne hazırlık rejimi ve 9'una GVHD profilaksisi verildiği görüldü. “*Graft versus host*” hastalığı profilaksisi

alan 9 hastanın 2'sinde (%22,2) akut GVHD geliştiği, 7'sinde (%77,8) gelişmediği saptandı. “*Graft versus host*” hastalığı profilaksisi almayan 35 hastanın 12'sinde (%34,3) akut GVHD geliştiği, 23'ünde (%65,7) gelişmediği görüldü. Toplamda nakil sonrası 44 hastanın 14'ünde (%31,8) akut GVHD geliştiği, 30'unda (%68,2) gelişmediği saptandı. Bir hastada da HKHN öncesinde akut GVHD geliştiği saptandı. B- AKİY tanısı olan 26 hastanın 11'inde (%42,3) akut GVHD geliştiği, 15'inde (%57,7) gelişmediği görüldü. B+ AKİY tanısı olan 18 hastanın 3'ünde (%16,7) akut GVHD geliştiği, 15'inde (%83,3) gelişmediği saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,73$). B- AKİY tanısı olan 26 hastanın 4'üne GVHD profilaksisi verildiği, bu 4 hastanın 2'sinde GVHD geliştiği; 22'sine GVHD profilaksisi verilmediği, bu 22 hastanın 9'unda (%40,9) akut GVHD geliştiği saptandı. B+ AKİY tanısı olan 18 hastanın 5'ine GVHD profilaksisi verildiği, bu 5 hastanın hiçbirinde GVHD gelişmediği; 13'üne GVHD profilaksisi verilmediği, bu 13 hastanın 3'ünde (%23,1) akut GVHD geliştiği saptandı. Nakil sonrası 44 hastanın 3'ünde (%6,8) kronik GVHD geliştiği, 41'inde (%93,2) gelişmediği görüldü. Kronik GVHD gelişen 2 hastanın B+, 1 hastanın B- AKİY tanısı olduğu ve hiçbirine GVHD profilaksisi verilmediği saptandı. İmmünofenotipe göre GVHD profilaksisi ile akut ve kronik GVHD ilişkisi Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. İmmünofenotipe göre GVHD profilaksisi ile akut ve kronik GVHD ilişkisi

	GVHD Profilaksisi	Hasta sayısı	Akut GVHD	Kronik GVHD
B- AKİY	VAR	4	2 (%50)	0
	YOK	22	9 (%40,9)	1 (%4,5)
B+ AKİY	VAR	5	0	0
	YOK	13	3 (%23,1)	2 (%15,4)

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, GVHD: Graft versus host hastalığı

İdantik donörden HKHN yapılan 34 hastanın 12'sinde (%35,3) akut GVHD geliştiği, 22'inde (%64,7) gelişmediği görüldü. *Mismatched* donörden HKHN yapılan 5 hastanın 1'inde (%20) akut GVHD geliştiği, 4'ünde (%80) gelişmediği görüldü. Haploidantik donörden HKHN yapılan 5 hastanın 1'inde (%20) akut GVHD geliştiği, 4'ünde (%80) gelişmediği görüldü. İdantik donörden nakil yapılan 34 hastanın 3'üne, *mismatched* donörden nakil yapılan 5 hastanın 3'üne ve haploidantik donörden nakil yapılan 5 hastanın 3'üne nakil öncesi GVHD profilaksisi verildiği saptandı. Kronik GVHD gelişen 3 hastaya da idantik donörden HKHN yapıldığı görüldü. Gruplardaki hasta sayısı az olduğu için HLA uyumu ile akut ve/veya kronik GVHD arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi (Tablo 4.7). İnsan lökosit antijenleri (HLA) uyumuna göre GVHD profilaksisi ile akut ve kronik GVHD dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Nakil yaşına göre akut GVHD ve kronik GVHD karşılaştırılması Tablo 4.9'da, NK varlığına göre akut ve kronik GVHD karşılaştırılması Tablo 4.10'da, donör yaşına göre akut ve kronik GVHD dağılımı Tablo 4.11'de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da akut GVHD riskinin; donör yaşı<18 yaş olan hastalarda, donör yaşı≥18 yaş olan hastalara göre daha az olduğu görüldü. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan hastalarda, periferik kök hücre kullanılan hastalara göre akut GVHD'nin daha az geliştiği saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,024$) (Tablo 4.12). İdantik donörden HKHN yapılan hastalarda da kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılanlarda, periferik kök hücre kullanılanlara göre akut GVHD'nin daha az geliştiği saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,010$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.7. HLA uyumu ile GVHD ilişkisi

	Hasta sayısı	Akut GVHD	Kronik GVHD
İdantik	34	12 (%35,3)	3 (%8,8)
<i>Mismatched</i>	5	1 (%20)	0
Haploidantik	5	1 (%20)	0
Toplam	44	14 (%31,8)	3 (%6,8)

HLA: İnsan lökosit antijenleri, GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 4.8. HLA uyumuna göre GVHD profilaksisi ile GVHD ilişkisi

	GVHD Profilaksisi	Hasta sayısı	Akut GVHD	Kronik GVHD
İdantik	VAR	3	0	0
	YOK	31	12 (%38,7)	3 (%9,7)
Mismatched	VAR	3	1 (%33,3)	0
	YOK	2	0	0
Haploidantik	VAR	3	1 (%33,3)	0
	YOK	2	0	0

HLA: İnsan lökosit antijenleri, GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 4.9. Nakil yaşına göre akut GVHD ve kronik GVHD karşılaştırılması

	Nakil yaşı <6 aylık (n=19)	Nakil yaşı ≥6 aylık (n=25)	p
Akut GVHD			
Var	7 (%36,8)	7 (%28)	0,53
Yok	12 (%63,2)	18 (%72)	
Kronik GVHD			
Var	1 (%5,3)	2 (%8)	1,0
Yok	18 (%94,7)	23 (%92)	

GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 4.10. Doğal öldürücü hücre varlığına göre akut ve kronik GVHD dağılımı

	NK pozitif (n=29)	NK negatif (n=15)	p
Akut GVHD			
Var	11 (%37,9)	3 (%20)	0,31
Yok	18 (%62,1)	12 (%80)	
Kronik GVHD			
Var	1 (%3,4)	2 (%13,3)	0,26
Yok	28 (%96,6)	13 (%86,7)	

GVHD: Graft versus host hastalığı, NK: doğal öldürücü hücre

Tablo 4.11. Donör yaşına göre akut ve kronik GVHD dağılımı

	Donör yaşı <18 yaş (n=27)	Donör yaşı ≥18 yaş (n=17)	p
Akut GVHD			
Var	6 (%22,2)	8 (%47,1)	
Yok	21 (%77,8)	9 (%52,9)	0,085
Kronik GVHD			
Var	1 (%3,7)	2 (%11,8)	
Yok	26 (%96,3)	15 (%88,2)	0,54

GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 4.12. Kök hücre kaynağına göre akut ve kronik GVHD karşılaştırılması

	Kemik iliği (n=31)	Periferik kök hücre (n=12)	p
Akut GVHD			
Var	6 (%19,4)	7 (%41,7)	
Yok	25 (%80,6)	5 (%58,3)	0,024
Kronik GVHD			
Var	1 (%3,2)	2 (%16,7)	
Yok	30 (%96,8)	10 (%83,3)	0,18

GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 4.13. İdantik donörden HKHN yapılan hastalarda kök hücre kaynağına göre akut ve kronik GVHD karşılaştırılması

	Kemik iliği (n=27)	Periferik kök hücre (n=6)	p
Akut GVHD			
Var	6 (%22,2)	5 (%83,3)	
Yok	21 (%77,8)	1 (%16,7)	0,010
Kronik GVHD			
Var	1 (%3,7)	2 (%66,7)	
Yok	26 (%96,3)	4 (%33,3)	0,078

GVHD: Graft versus host hastalığı

Son kontrolünde vücut ağırlığı ölçülen 37 hastanın 6'sının (%16,2) yaşa ve cinsiyete göre üç persentilin altında, 5'inin (%13,5) de 97 persentilin üstünde olduğu

görüldü. Boyu ölçülen 37 hastanın 7'sinin (%18,9) üç persentilin altında ve 1'inin (%2,7) de 97 persentilin üstünde olduğu görüldü. Sonuç olarak 37 hastanın 26'sının (%70,2) vücut ağırlığının ve 29'unun (%78,3) boyunun yaşa ve cinsiyete göre normal aralıklarda olduğu bulundu. Başvuruda vücut ağırlığı üç persentilin altında olan ve son kontrolde vücut ağırlığı ölçülen 18 hastanın 13'ünün (%72,2) son kontrolde vücut ağırlığının normal sınırlarda olduğu, 5'inin (%27,8) ise hala üç persentilin altında olduğu görüldü. Başvuruda boyu üç persentilin altında olan ve son kontrolde boyu ölçülen 9 hastanın 5'inin (%55,6) son kontrolde boyu normal sınırlarda, 4'ünün (%44,4) ise hala üç persentilin altında saptandı. Başvuruda boyu normal sınırlarda olan ve son kontrolde boyu ölçülen 24 hastanın 2'sinin (%8,3) son kontrolde boyunun üç persentilin altında olduğu görüldü. Bu 2 hastadan birinin obez olduğu saptandı. Son kontrolünde baş çevresi ölçülen 29 hastanın 4'ünün baş çevresinin $<-2SD$ olduğu ve bu mikrosefalik hastaların 2'sinde Cernunnos eksikliği saptandığı, diğer 2 hastada genetik defekt saptanmadığı görüldü. Hem başvuruda hem son kontrolde vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi üç persentilin/ $-2SD$ 'nin altında olan 4 hastanın 2'sinde Cernunnos eksikliği saptandığı; 2'sinin büyüme geriliği nedeniyle Pediatrik Endokrinoloji bölümüne yönlendirildiği görüldü. Başvurudaki antropometrik ölçümlerine ulaşamayan bir hastanın son kontrolde vücut ağırlığı ve boyunun üç persentilin altında olduğu ve vezikoüreteral reflü nedeniyle Pediatrik Nefroloji bölümünün takibinde olduğu görüldü. Hastaların başvurudaki ve son kontroldeki antropometrik ölçümleri Tablo 4.14'te gösterilmiştir (Son kontroldeki ölçümlere Cernunnos eksikliği olan 2 hasta dahil edilmemiştir).

Son kontrolünde 44 hastanın 32'sinin (%72,7) aylık IVIG replasmanı tedavisinin kesilmiş olduğu görüldü. On iki hasta (%27,3) ise IVIG almaya devam etmekteydi. İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi kesilmeyen 12 hastanın 6'sında (%50) HKHN'den sonra geçen sürenin 2-5 yıl, 3'ünde (%25) 5-10 yıl ve 3'ünde (%25) >10 yıl olduğu görüldü. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 26 hastanın 20'sinin (%77) IVIG replasman tedavisinin kesildiği, 6'sının (%23) IVIG replasman tedavisine devam edildiği görüldü. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 18 hastanın ise 12'sinin (%66,7) IVIG replasman tedavisinin kesildiği, 6'sının (%33,3) IVIG replasman tedavisine devam edildiği görüldü (Tablo 4.15). B- ve B+ AKİY hastaları

arasında IVIG replasman tedavisi kesilme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,50$).

Tablo 4.14. Hematopoietik kök hücre naklinden önce ve sonra hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (Son kontroldeki ölçümlere Cernunnos eksikliği olan 2 hasta dahil edilmemiştir)

	Başvuruda	Son kontrolde
Vücut ağırlığı		
<3p	22 (%51,2)	4 (%11,4)
Normal	21 (%48,8)	26 (%74,3)
>97p	0	5 (%14,3)
Toplam	43	35
Boy		
<3p	11 (%28,2)	5 (%14,3)
Normal	28 (%71,8)	29 (%82,8)
>97p	0	1 (%2,9)
Toplam	39	35
Baş çevresi		
<3p veya <-2SD	11 (%34,4)	2 (%7,4)
Normal	21 (%65,6)	25 (%92,6)
>97p veya >2SD	0	0
Toplam	32	27

Tablo 4.15. AKİY immünofenotipine göre hastaların son kontrolde IVIG replasman tedavisi durumu

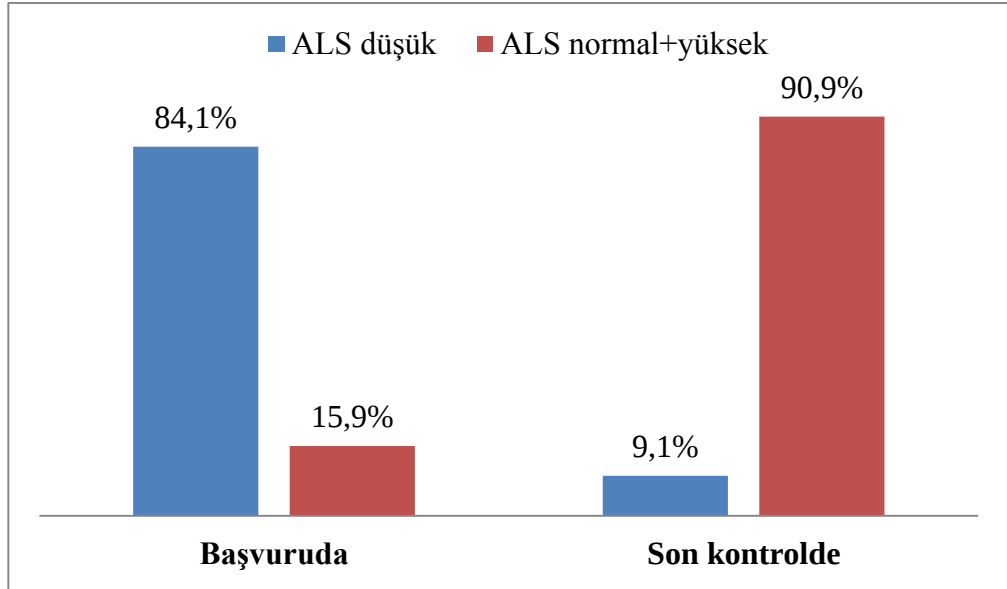
	B- AKİY	B+ AKİY	Toplam
Aylık IVIG replasman tedavisi kesilmiş hastalar	20 (%77)	12 (%66,7)	32 (%72,7)
Aylık IVIG replasman tedavisi alan hastalar	6 (%23)	6 (%33,3)	12 (%27,3)

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, IVIG: İntravenöz immünglobulin

İdantik donörden nakil yapılan ve nakil öncesi hazırlık rejimi almayan 32 hastanın 7'sinin (%21,9) son kontrolde IVIG replasman tedavisi almaya devam ettiği, 25'inin (%78,1) IVIG replasman tedavisinin kesildiği görüldü. B- AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve nakil öncesi hazırlık rejimi almayan 21 hastanın 5'inin (%23,8) IVIG replasman tedavisine devam edildiği, 16'sının (%76,2) IVIG replasman tedavisinin kesildiği; B+ AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve nakil öncesi hazırlık rejimi almayan 11 hastanın 2'sinin (%18,2) IVIG replasman tedavisine devam edildiği, 9'unun (%81,8) IVIG replasman tedavisinin kesildiği saptandı.

Son kontrolde 40 hastada (%90,9) ALS'nin normal, 4 hastada (%9,1) ALS'nin düşük (700-1200/mm³) olduğu saptandı. Hastaların başvuru ve son kontroldeki ALS değerleri Şekil 4.5'te gösterilmiştir. Absolü lenfosit sayısı düşük olan 4 hastaya da B- AKİY tanısıyla HKHN yapıldığı görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki lenfopeni varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,13). İmmünofenotipe göre başvuru ve son kontroldeki ALS değerleri Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Son kontrolünde trombositopenik olan iki hastadan birinin kronik idiopatik trombositopenik purpura tanısı olduğu öğrenildi.



Şekil 4.5. Hastaların başvuru ve son kontroldeki ALS değerlerinin karşılaştırılması

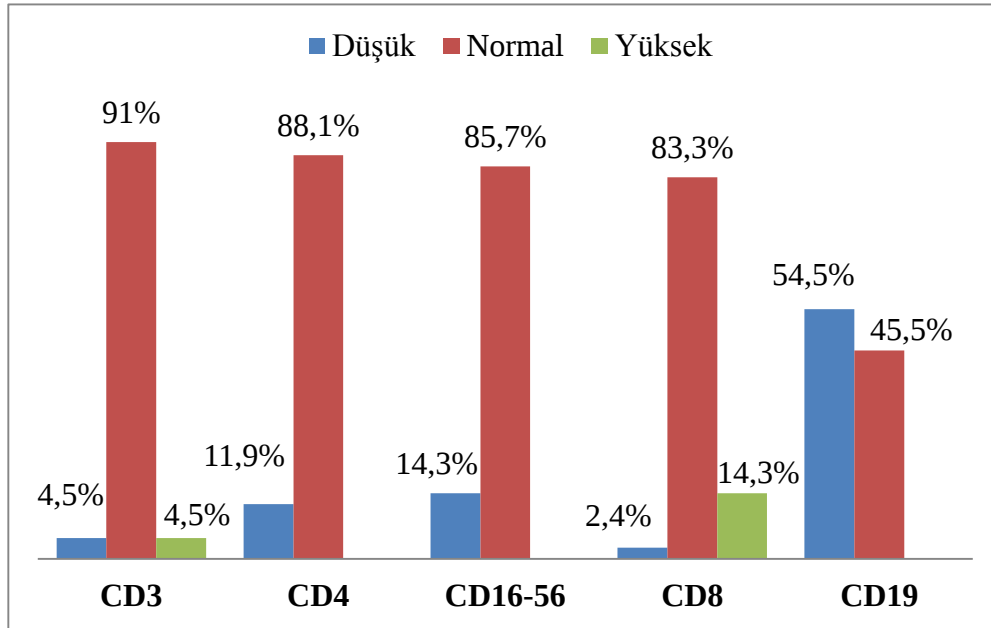
Tablo 4.16. İmmünofenotipe göre başvuru ve son kontrolde ALS değerlerinin karşılaştırılması

	B- AKİY	B+ AKİY	p
Başvuruda ALS			
Düşük	21 (%80,8)	16 (%88,9)	0,68
Normal	5 (%19,2)	2 (%11,1)	
Son kontrolde ALS			
Düşük	4 (%15,4)	0	0,13
Normal	22 (%84,6)	18 (%100)	

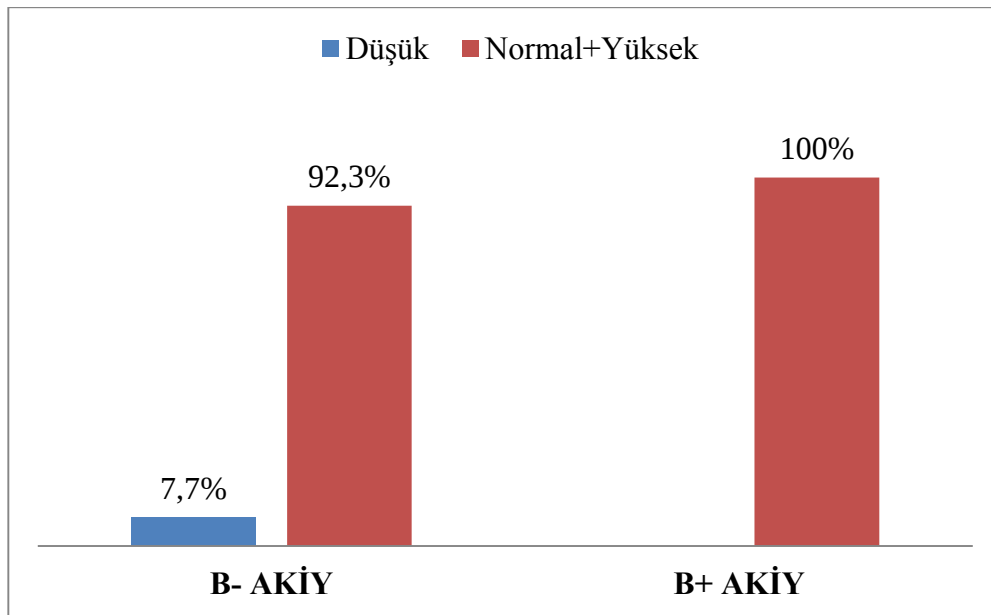
AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, ALS: Absolü lenfosit sayısı

Son kontrolde hastaların lenfosit alt grup sayıları Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Son kontrolde 2 hastanın (%4,5) CD3 sayısı düşük, 40 hastanın (%91) normal, 2 hastanın ise (%4,5) yüksek bulundu. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 26 hastanın 2'sinin (%7,7) CD3 sayısının düşük, 23'ünün (%88,5) normal ve 1'inin (%3,8) yüksek olduğu görüldü. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 18 hastanın 17'sinin (%94,4) CD3 sayısının normal, 1'inin (%5,6) yüksek olduğu saptandı. Son kontrolde

CD3 sayısının immünofenotipe göre dağılımı Şekil 4.7’de gösterilmiştir. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,50$).



Şekil 4.6. Son kontrolde hastaların lenfosit alt gruplarının sayıca dağılımı



Şekil 4.7. Son kontrolde CD3 sayısının immünofenotipe göre dağılımı

Hematopoietik kök hücre nakli altı aylıktan önce yapılan 19 hastanın hepsinin son kontrolde CD3 sayısının normal veya yüksek olduğu görüldü. Altı aylıktan sonra HKHN yapılan 25 hastanın 2'sinin (%8) son kontrolde CD3 sayısı düşük, 23'ünün

(%92) normal veya yüksek saptandı. Nakil yaşı ile CD3 sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,49$).

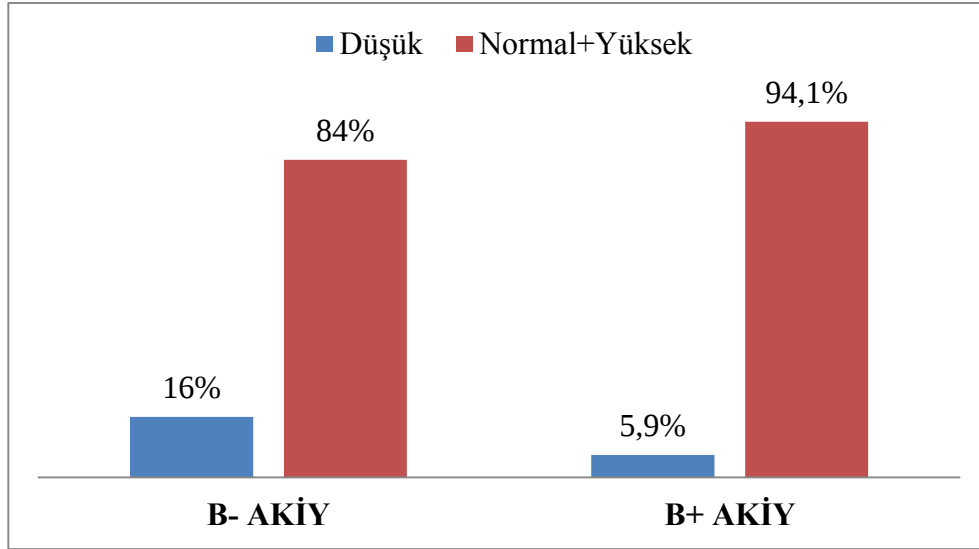
İdantik donörden nakil yapılan 34 hastanın 33'ünde (%97), *mismatched* donörden nakil yapılan 5 hastanın hepsinde (%100) ve haploidantik donörden nakil yapılan 5 hastanın 4'ünde (%80) CD3 sayısının normal veya yüksek olduğu görüldü. Haploidantik ve *mismatched* donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için HLA uyumu ile CD3 sayısı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi.

İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 32 hastanın 1'inin (%3,1) son kontrolde CD3 sayısının düşük, 30'unun (%93,8) normal ve 1'inin (%3,1) yüksek olduğu görüldü. B- AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 21 hastanın 1'inin (%4,8) son kontrolde CD3 sayısının düşük, 19'unun (%90,4) normal ve 1'inin (%4,8) yüksek; B+ AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 11 hastanın ise tamamının (%100) son kontrolde CD3 sayısının normal olduğu saptandı.

Son kontrolde CD4 sayısı bakılan 42 hastanın 5'inin (%11,9) CD4 sayısının düşük, 37'sinin (%88,1) normal olduğu görüldü. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD4 sayısı bakılan 25 hastanın 4'ünün (%16) CD4 sayısının düşük, 21'inin (%84) normal olduğu saptandı. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD4 sayısı bakılan 17 hastanın 1'inin (%5,9) CD4 sayısının düşük, 16'sının (%94,1) normal olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,32$). Son kontrolde CD4 sayısının immünofenotipe göre dağılımı Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Hematopoietik kök hücre nakli altı aylıktan önce yapılan ve son kontrolde CD4 sayısı bakılan 17 hastanın 4'ünün (%23,5) son kontrolde CD4 sayısının düşük, 13'ünün (%76,5) normal olduğu görüldü. Altı aylıktan sonra HKHN yapılan 25 hastanın 1'inin (%4) son kontrolde CD4 sayısı düşük, 24'ünün (%96) normal saptandı. CD4 sayısında nakil yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,77$).

Nakilden sonra ≥ 10 yıl geçmiş 19 hastanın 17'sinde (%94,4), <10 yıl geçmiş 25 hastanın 20'sinde (%83,3) CD4 sayısı normal bulundu; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,37$).



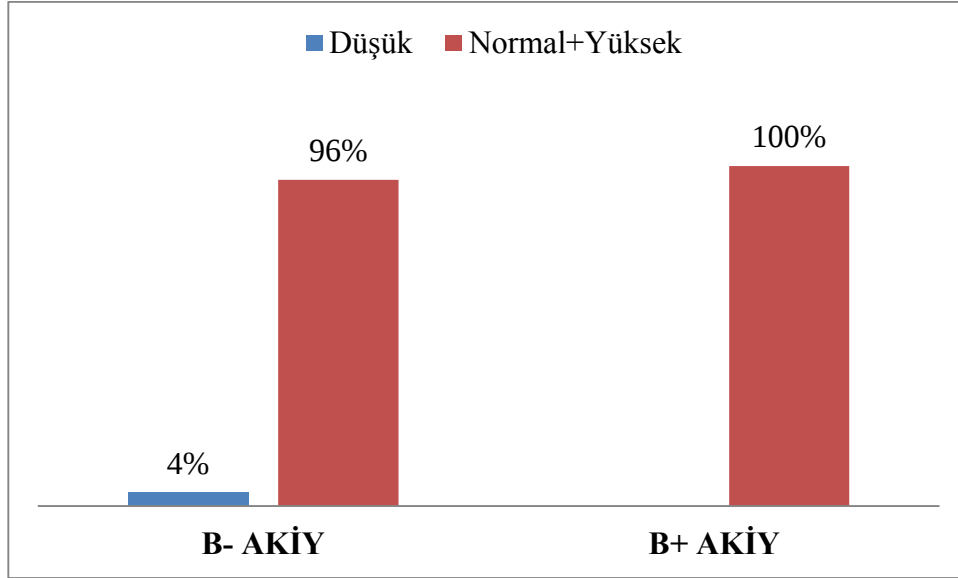
Şekil 4.8. Son kontrolde CD4 sayısının immünofenotipe göre dağılımı

İdantik donörden nakil yapılan ve son kontrolde CD4 sayısı bakılan 33 hastanın 30'unda (%90,9), *mismatched* donörden nakil yapılan 5 hastanın hepsinde (%100) ve haploidantik donörden nakil yapılan ve son kontrolde CD4 sayısı bakılan 4 hastanın 2'sinde (%50) CD4 sayısının normal olduğu görüldü. Haploidantik ve *mismatched* donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için HLA uyumu ile CD4 sayısı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi.

İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 32 hastanın 31'inin son kontrolünde CD4 sayısına bakıldığı görüldü. Otuz bir hastanın 3'ünün (%9,7) son kontrolde CD4 sayısının düşük, 28'inin (%90,3) normal olduğu saptandı. B- AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 21 hastanın 20'sinin son kontrolde CD4 sayısına bakıldığı görüldü. Bu 20 hastanın 3'ünün (%15) son kontrolde CD4 sayısının düşük, 17'sinin (%85) normal olduğu saptandı. B+ AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 11 hastanın ise tamamının (%100) son kontrolde CD4 sayısının normal olduğu görüldü.

Son kontrolde CD8 sayısına bakılan 42 hastanın 1'inin (%2,4) CD8 sayısı düşük, 35'inin (%83,3) normal ve 6'sının (%14,3) yüksek saptandı. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD8 sayısı bakılan 25 hastanın 1'inin (%4) CD8 sayısının düşük, 21'inin (%84) normal ve 3'ünün (%12) yüksek olduğu görüldü. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD8 sayısı bakılan 17

hastanın 14'ünün (%82,4) CD8 sayısının normal, 3'ünün (%17,6) yüksek olduğu saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,10$). Son kontrolde CD8 sayısının immünofenotipe göre dağılımı Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Son kontrolde CD8 sayısının immünofenotipe göre dağılımı

Hematopoietik kök hücre nakli altı aylıktan önce yapılan ve son kontrolde CD8 sayısına bakılan 17 hastanın hepsinin (%100) son kontrolde CD8 sayısının normal veya yüksek olduğu görüldü. Altı aylıktan sonra HKHN yapılan 25 hastanın 1'inin (%4) son kontrolde CD8 sayısı düşük, 24'ünün (%96) normal veya yüksek saptandı. Nakil yaşı ile CD8 sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p=1,0$).

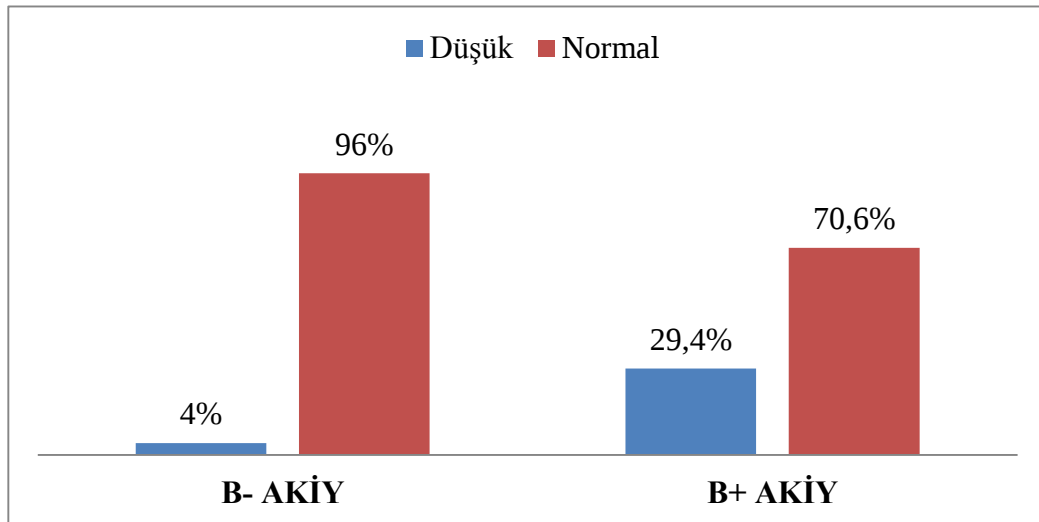
Nakilden sonra ≥ 10 yıl geçmiş ve son kontrolde CD8 sayısına bakılan 18 hastanın hepsinde (%100), < 10 yıl geçmiş 24 hastanın 23'ünde (%95,8) CD8 sayısı normal/yüksek bulundu.

İdantik donörden nakil yapılan 34 hastanın 33'ünün son kontrolde CD8 sayısına bakıldığı görüldü. Bu 33 hastanın 28'inin (%84,8) CD8 sayısının normal, 5'inin (%15,2) yüksek saptandı. *Mismatched* donörden nakil yapılan 5 hastanın 5'inde (%100) CD8 sayısı normal olduğu görüldü. Haploidantik donörden nakil yapılan ve son kontrolde CD8 sayısına bakılan 4 hastanın 1'inin (%25) CD8 sayısı düşük, 2'sinin (%50) normal, 1'inin (%25) yüksek bulundu. Haploidantik ve

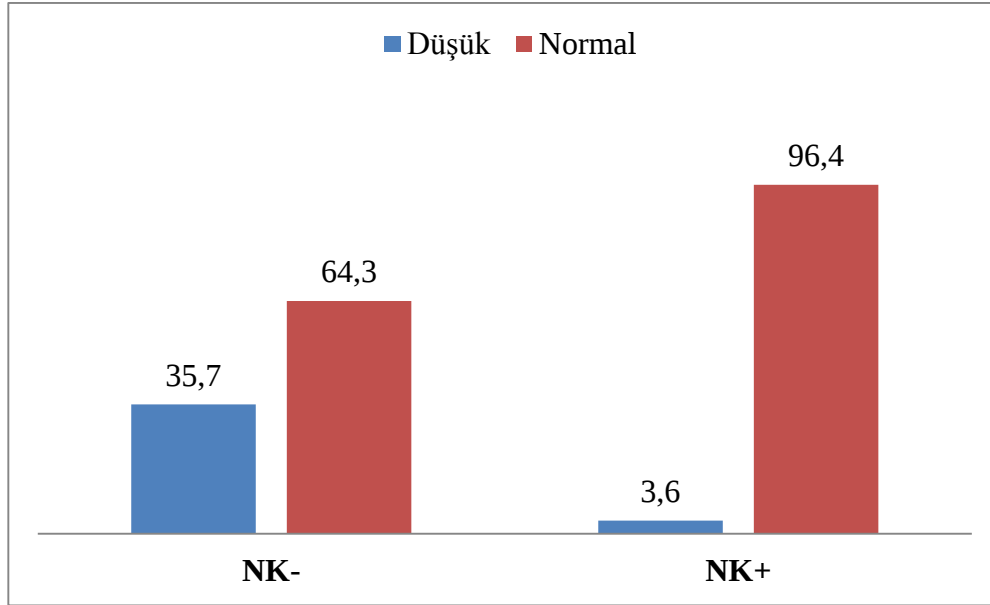
mismatched donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için HLA uyumu ile CD8 sayısı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi.

İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 32 hastanın 31'sinin son kontrolünde CD8 sayısına bakıldığı görüldü. Otuz bir hastanın 26'sının (%83,9) son kontrolde CD8 sayısının normal, 5'inin (%16,1) yüksek olduğu saptandı.

Son kontrolde CD16-56 sayısı bakılan 42 hastanın 6'sının (%14,3) CD16-56 sayısı düşük, 36'sının (%85,7) normal bulundu. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD16-56 sayısına bakılan 25 hastanın 1'inin (%4) CD16-56 sayısının düşük, 24'ünün (%96) normal olduğu görüldü. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD16-56 sayısına bakılan 17 hastanın 5'sinin (%29,4) CD16-56 sayısının düşük, 12'sinin (%70,6) normal olduğu saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,32$). NK- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD16-56 sayısına bakılan 14 hastanın 5'inin (%35,7) CD16-56 sayısının düşük, 9'unun (%64,3) normal olduğu görüldü. NK+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde CD16-56 sayısına bakılan 28 hastanın 1'inin (%3,6) CD16-56 sayısının düşük, 27'sinin (%96,4) normal olduğu saptandı. NK+ ve NK- AKİY hastaları arasında CD16-56 düşüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,011$). Son kontrolde CD16-56 sayısının B immünofenotipe göre dağılımı Şekil 4.10 ve NK immünofenotipe göre dağılımı Şekil 4.11'de gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Son kontrolde CD16-56 sayısının B immünofenotipe göre dağılımı



Şekil 4.11. Son kontrolde CD16-56 sayısının NK immünofenotipe göre dağılımı

Hematopoietik kök hücre nakli altı aylıktan önce yapılan ve son kontrolde CD16-56 sayısına bakılan 17 hastanın 3'ünün (%17,6) CD16-56 sayısının düşük, 14'ünün (%82,4) normal olduğu görüldü. Altı aylıktan sonra HKHN yapılan 25 hastanın 3'ünün (%12) son kontrolde CD16-56 sayısı düşük, 22'sinin (%88) normal, saptandı. Nakil yaşı ile CD16-56 sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,67$).

İdantik donörden nakil yapılan 34 hastanın 33'sinin son kontrolde CD16-56 sayısına bakıldığı saptandı. Bu 33 hastanın 2'sinin (%6) CD16-56 sayısının düşük, 31'inin (%94) normal olduğu görüldü. *Mismatched* donörden nakil yapılan 5 hastanın 1'inde (%20) CD16-56 sayısı düşük, 4'ünde (%80) normal saptandı. Haploidantik donörden nakil yapılan ve son kontrolde CD16-56 sayısına bakılan 4 hastanın 3'ünde (%75) CD16-56 sayısı düşük, 1'inde (%25) normal bulundu. Haploidantik ve *mismatched* donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için HLA uyumu ile CD16-56 sayısı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi.

İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 32 hastanın 31'inin son kontrolünde CD16-56 sayısına bakıldığı görüldü. Otuz bir hastanın 1'inin (%3,2) CD16-56 sayısının düşük, 30'unun (%96,8) normal olduğu saptandı. CD16-56'sı düşük olan hastanın T- B+ NK- AKİY tanısı olduğu görüldü.

Son kontrolde CD19 sayısı; hastaların 24'ünde (%54,5) düşük, 20'sinde (%45,5) normal saptandı. CD19 sayısı düşük olan 24 hastanın 7'sinin CD19 sayısının sıfır olduğu görüldü. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 26 hastanın 20'sinin (%76,9) CD19 sayısı düşük, 6'sının (%22,1) normal saptandı. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 18 hastanın ise 4'ünün (%22,2) CD19 sayısının düşük, 14'ünün (%77,8) normal olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların AKİY immünofenotipine göre son kontroldeki CD19 sayılarının karşılaştırılması

	B- AKİY	B+ AKİY	p
CD19 sayısı düşük	20 (%76,9)	4 (%22,2)	<0,001
CD19 sayısı normal	6 (%22,1)	14 (%77,8)	

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik

Son kontrolde IVIG replasman tedavisi almaya devam eden 12 hastanın 7'sinin (%58,3) CD19 sayısı düşük, 5'inin (%41,7) normal bulundu. Son kontrolden önce IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan 32 hastanın 17'sinin (%53,1) CD19 sayısının düşük, 15'inin (%46,9) normal olduğu görüldü. İntravenöz immünglobulin tedavisi almaya devam eden ve IVIG replasman tedavisi kesilen hastaların CD19 sayıları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,75$). İmmünofenotip ve IVIG replasman tedavisi durumuna göre hastaların son kontroldeki CD19 sayıları Tablo 4.18'de gösterilmiştir. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılmış ve IVIG replasmanı almayan 20 hastanın 15'inin (%75) CD19 sayısı düşük, 5'inin (%25) normal bulundu. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılmış ve IVIG replasmanı almayan 12 hastanın 2'sinin (%16,7) CD19 sayısının düşük, 10'unun

(%83,3) normal olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,001$).

Tablo 4.18. AKİY immünofenotipi ve IVIG replasman tedavisi durumuna göre hastaların son kontroldeki CD19 sayılarının dağılımı

	B- AKİY	B+ AKİY	Toplam
IVIG replasmanı alanlar			
CD19 düşük	5 (%83,3)	2 (%33,3)	7 (%58,3)
CD19 normal	1 (%16,7)	4 (%66,7)	5 (%41,7)
	6	6	12
IVIG replasmanı kesilenler			
CD19 düşük	15 (%75)	2 (%16,7)	17 (%53,1)
CD19 normal	5 (%25)	10 (%83,3)	15 (%46,9)
	20	12	32

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, IVIG: İntravenöz immünglobulin

Hematopoietik kök hücre nakli altı aylıktan önce yapılan 19 hastanın 13'ünün (%68,4) son kontrolde CD19 sayısının düşük, 6'sının (%31,6) normal olduğu görüldü. Altı aylıktan sonra HKHN yapılan 25 hastanın 11'inin (%44) son kontrolde CD19 sayısı düşük, 14'ünün (%56) normal saptandı. Nakil yaşı ile CD19 sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,107$). Nakil yaşına göre son kontrolde CD19 sayısının ve IVIG replasman tedavisi durumunun karşılaştırılması Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

İdantik donörden nakil yapılan 34 hastanın 19'unun (%55,9) son kontrolde CD19 sayısının düşük, 15'inin (%44,1) normal olduğu görüldü. *Mismatched* donörden nakil yapılan 5 hastanın 3'ünde (%60) CD19 sayısı düşük, 2'sinde (%40) normal saptandı. Haploidantik donörden nakil yapılan 5 hastanın 2'sinde (%40) CD19 sayısı düşük, 3'ünde (%60) normal bulundu. Haploidantik ve *mismatched* donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için HLA uyumu ile CD19 sayısı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi.

Tablo 4.19. Nakil yaşına göre son kontrolde CD19 sayısının ve IVIG replasman tedavisi durumunun karşılaştırılması

	Nakil yaşı <6 aylık	Nakil yaşı ≥6 aylık	p
Son kontrolde CD19 sayısı			
Düşük	13 (%68,4)	11 (%44)	0,107
Normal	6 (%31,6)	14 (%56)	
IVIG replasman tedavisi			
Alan	7 (%36,8)	5 (%20)	0,21
Kesilmiş	12 (%63,2)	20 (%80)	

IVIG: İntravenöz immünglobulin

İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 32 hastanın son kontrolde IVIG replasman tedavisi durumu ve CD19 sayıları Tablo 4.20’de gösterilmiştir. Bu 32 hastanın 18’inin (%56,2) son kontrolde CD19 sayısının düşük, 14’ünün (%43,8) normal olduğu saptandı. B- AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan 21 hastanın 17’sinin (%81) son kontrolde CD19 sayısının düşük, 4’ünün (%19) normal olduğu görüldü. B+ AKİY tanısıyla idantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan yapılan 11 hastanın 1’inin (%9,1) son kontrolde CD19 sayısının düşük, 10’unun (%90,9) normal olduğu saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.21).

Hazırlık rejimi alan 4 hastanın 2’sine HLA idantik ve 2’ine haploidantik donörden nakil yapıldığı görüldü. Son kontrolde bu 4 hastanın 1’inin (%25) CD3, CD4 ve CD8 sayılarının düşük; 3’ünün (%75) normal olduğu görüldü. Son kontrolde bu hastalardan 2’sinin CD19 sayısının düşük, 2’sinin normal olduğu saptandı.

Hematopoietik kök hücre nakli yapıldıktan sonra 10 yıl ve daha fazla zaman geçen 19 hastanın 11’inin (%57,9) ve 10 yıldan daha az zaman geçen 25 hastanın 9’unun (%36) son kontrolde CD19 sayısının normal olduğu görüldü. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,22$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.20. İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan hastaların son kontrolde IVIG replasman tedavisi durumu ve CD19 sayıları

	Hasta sayısı
Son kontrolde CD19 sayısı	
Düşük	18 (%56,2)
Normal	14 (%43,8)
IVIG replasman tedavisi	
Alan	7 (%21,9)
Kesilmiş	25 (%78,1)

HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli, IVIG: İntravenöz immunoglobulin

Tablo 4.21. İdantik donörden HKHN yapılan ve hazırlık rejimi almayan hastaların AKİY immünofenotipine göre son kontroldeki CD19 sayılarının dağılımı

	B- AKİY	B+ AKİY	p
CD19 sayısı düşük	17 (%81)	1 (%9,1)	<0,001
CD19 sayısı normal	4 (%19)	10 (%90,9)	

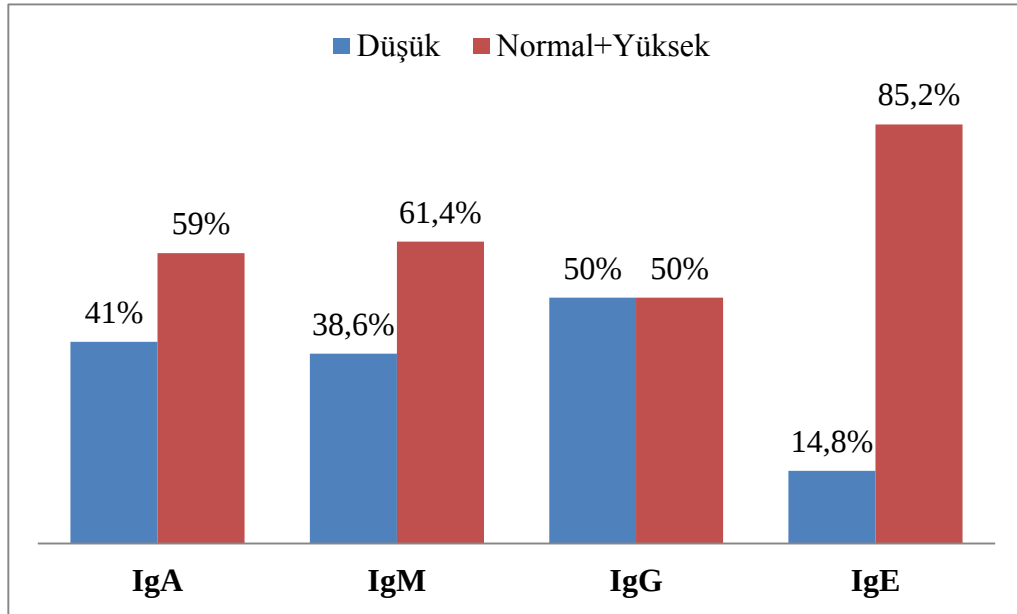
AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli

Tablo 4.22. HKHN sonrası geçen süreye göre son kontroldeki CD19 sayılarının karşılaştırılması

	HKHN <10 yıl	HKHN ≥10 yıl	p
CD19 sayısı düşük	16 (%64)	8 (%42,1)	0,22
CD19 sayısı normal	9 (%36)	11 (%57,9)	

HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli

Hastaların son kontroldeki IgA, M, G ve E değerleri Şekil 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Hastaların son kontroldeki immünglobulin değerlerinin dağılımı

Son kontrolde 18 hastanın (%41) IgA değeri düşük, 24 hastanın (%54,5) normal ve 2 hastanın (%4,5) yüksek bulundu. İmmünglobulin A değeri düşük olan 18 hastanın 10’unda IgA değerinin <6,67 mg/dl olduğu saptandı. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 26 hastanın 8’inin (%30,8) IgA değeri düşük, 18’inin (%69,2) normal bulundu. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 18 hastanın 10’unun (%55,6) IgA değeri düşük, 8’inin (%44,4) normal veya yüksek saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,10$). Başvuruda IgA değeri düşük olan 18 hastanın 7’sinin (%38,9) son kontrolde IgA değerinin hala düşük, 11’inin (%61,1) normal olduğu görüldü. Başvuruda IgA değeri düşük olan 11 B- AKİY hastasının 3’ünün (%27,3) son kontrolde IgA değeri düşük, 8’inin (%72,7) normal; başvuruda IgA değeri düşük olan 7 B+ AKİY hastasının 4’ünün (%57,1) son kontrolde IgA değeri düşük, 3’ünün (%42,9) normal veya yüksek bulundu.

Son kontrolde idantik donörden nakil yapılan 34 hastanın 10’unda (%29,4) IgA düşük, 24’ünde (%70,6) normal saptandı. Haploidantik donörden nakil yapılan 5 hastanın hepsinin (%100) son kontrolde IgA değerinin düşük olduğu görüldü. İdantik donörden nakil yapılan hastalarda IgA değeri daha iyi olmasına rağmen haploidantik

donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Son kontrolden önce IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan 32 hastanın 9'unun (%28,1) son kontrolde IgA değerinin düşük, 23'ünün (%71,9) normal veya yüksek olduğu görüldü. Son kontrolde IgA değeri; B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasmanı kesilen 20 hastanın 3'ünde (%15) düşük, 17'sinde (%85) normal bulundu. Son kontrolde IgA değeri; B+AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasmanı kesilen 12 hastanın 6'sında (%50) düşük, 6'sında (%50) normal veya yüksek saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$).

Son kontrolde IVIG replasman tedavisi almaya devam eden 12 hastanın 9'unun (%75) IgA değeri düşük, 3'ünün (%25) normal bulundu. İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi kesilmeyen 6 B- AKİY hastasının 5'inin (%83,3) IgA değerinin düşük, 1'inin (%16,7) normal olduğu görüldü. İntravenöz immünglobulin replasmanı kesilmeyen 6 B+ AKİY hastasının 4'ünün (%66,7) IgA değerinin düşük, 2'sinin (%33,3) normal olduğu saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=1,0$).

Son kontrolde 17 hastanın (%38,6) IgM değeri düşük, 27 hastanın (%61,4) normal bulundu. İmmünglobulin M değerinin; B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 26 hastanın 11'inde (%42,3) düşük, 15'inde (%57,7) normal olduğu görüldü. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 18 hastanın 6'sında (%33,3) IgM değeri düşük, 12'sinde (%66,7) normal bulundu. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,54$).

Son kontrolden önce IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan 32 hastanın 8'inin (%25) son kontrolde IgM değerinin düşük, 24'ünün (%75) normal olduğu görüldü. Son kontrolde IgM değeri; B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasman tedavisi kesilen 20 hastanın 6'sında (%30) düşük, 14'ünde (%70) normal bulundu. Son kontrolde IgM değeri; B+AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasman tedavisi kesilen 12 hastanın 2'sinde (%16,7) düşük, 10'unda (%83,3) normal saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,67$).

Son kontrolde IVIG replasman tedavisi almaya devam eden 12 hastanın 3'ünün (%25) IgM değeri normal, 9'unun (%75) IgM değeri düşük bulundu. İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi kesilmeyen 6 B- AKİY hastasının 5'inin (%83,3) IgM değerinin düşük, sadece 1'inin (%16,7) normal olduğu görüldü. İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi kesilmeyen 6 B+ AKİY hastasının 4'ünün (%66,7) IgM değerinin düşük, 2'sinin (%33,3) normal olduğu saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=1,0$).

Son kontrolde 22 hastanın (%50) IgG değeri düşük, 22 hastanın (%50) normal bulundu. İmmünglobulin G değerinin; B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 26 hastanın 14'ünde (%53,8) düşük, 12'sinde (%46,2) normal olduğu görüldü. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 18 hastanın 8'inde (%44,4) IgG değeri düşük, 10'unda (%55,6) normal bulundu. B- ve B+ AKİY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,54$). Başvuruda IgG değeri düşük olan 16 hastanın 8'inin (%50) HKHN sonrası IgG değerinin normal olduğu görüldü. Başvuruda IgG değeri düşük olup son kontrolde normal olan 8 hastanın sadece 1'inin IVIG replasman tedavisine devam edildiği, 7'sinin IVIG replasman tedavisinin kesildiği saptandı. Başvuruda IgG değeri düşük olan 8 B- AKİY hastasının 5'inin (%62,5) son kontrolde IgG değeri düşük, 3'ünün (%37,5) normal; başvuruda IgG değeri düşük olan 8 B+ AKİY hastasının 3'ünün (%37,5) son kontrolde IgG değeri düşük, 5'inin (%62,5) normal bulundu.

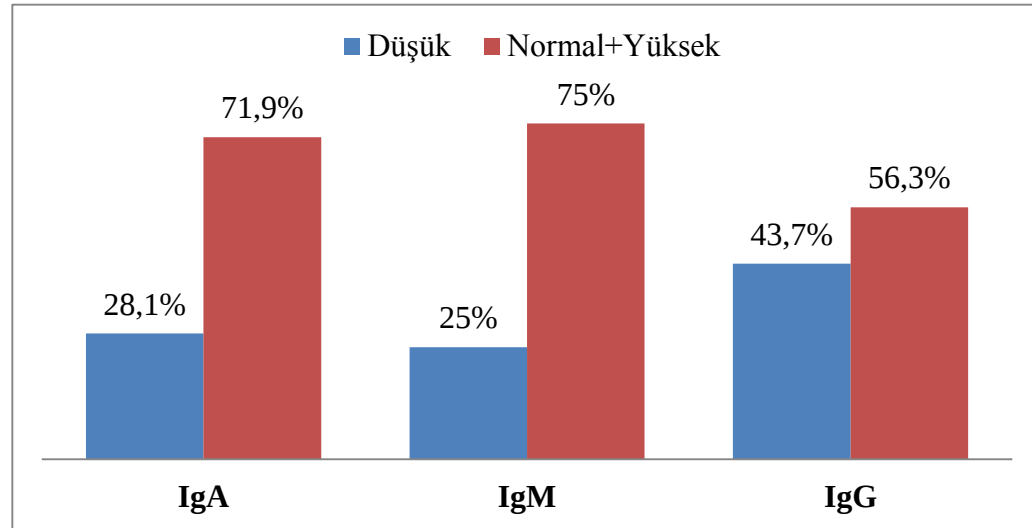
Son kontrolden önce IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan 32 hastanın 14'ünün (%43,7) son kontrolde IgG değerinin düşük, 18'inin (%56,3) normal olduğu görüldü. Son kontrolde IgG değeri; B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasman tedavisi kesilen 20 hastanın 9'unda (%45) düşük, 11'inde (%55) normal bulundu. Son kontrolde IgG değeri; B+AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasman tedavisi kesilen 12 hastanın 5'inde (%41,7) düşük, 7'sinde (%58,3) normal saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,85$).

Hastaların immünofenotipe göre başvurudaki ve son kontroldeki IgA, IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.23'te (IgG değeri için IVIG replasmanı alan hastalar dahil edilmemiştir) ve IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan hastaların son kontroldeki IgA, M ve G değerleri Şekil 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.23. İmmünofenotipe göre hastaların başvuru ve son kontroldeki IgA, IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılması (IgG değeri için IVIG alan hastalar dahil edilmemiştir)

	IgA düşüklüğü		IgM düşüklüğü		IgG düşüklüğü	
	HKHN öncesi	HKHN sonrası	HKHN öncesi	HKHN sonrası	HKHN öncesi	HKHN sonrası
B-AKİY	%44	%30,8	%72	%42,3	%40	%45
B+ AKİY	%38,9	%55,6	%61,1	%33,3	%50	%41,7

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli, Ig: İmmünglobulin



Şekil 4.13. IVIG replasman tedavisi kesilmiş hastaların son kontroldeki immünglobulin değerlerinin dağılımı

Son kontrolde IgE değeri bakılan 27 hastanın 4'ünün (%14,8) IgE değeri düşük, 22'sinin (%81,5) normal ve 1'inin (%3,7) yüksek bulundu. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 16 hastanın 3'ünün (%18,8) IgE değerinin düşük, 12'sinin (%75) normal ve 1'inin (%6,2) yüksek olduğu görüldü. B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 11 hastanın 1'inin (%9,1) IgE değerinin düşük ve 10'unun (%90,9) normal olduğu saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,62$).

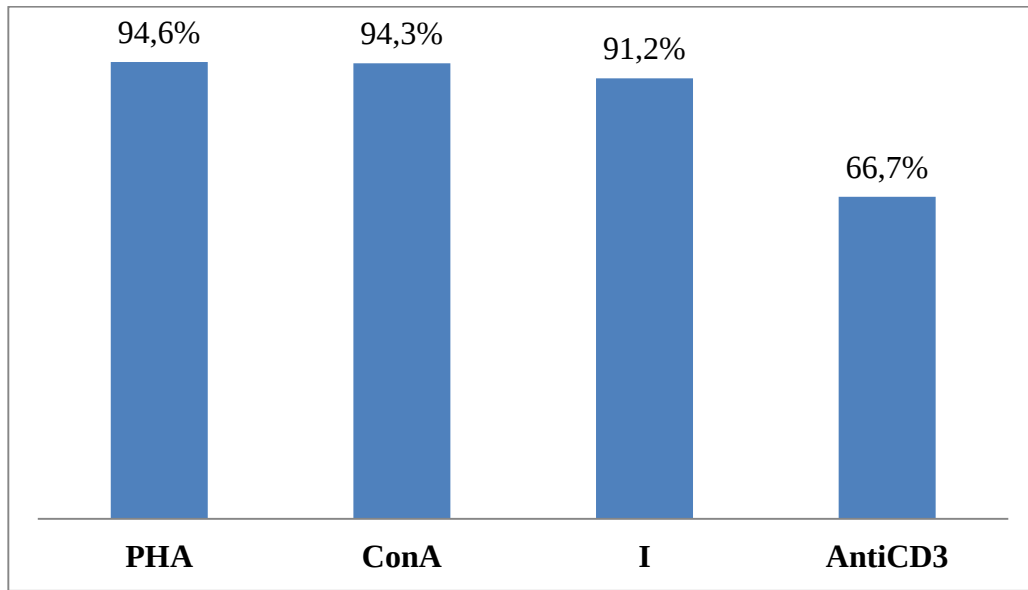
Son kontrolde IVIG replasman tedavisi kesilen 32 hastanın 28'inin antiHbs değerine bakıldığı görüldü. Bu 28 hastanın 13'ünde (%46,4) antiHbs negatif, 15'inde (%53,6) pozitif saptandı. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasmanı kesilen 17 hastanın 5'inde (%29,4) antiHbs negatif, 12'sinde (%70,6) pozitif; B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve IVIG replasmanı kesilen 11 hastanın ise 8'inde (%72,7) negatif, 3'ünde (%27,3) pozitif saptandı. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$).

İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi kesilen 12 hastada pnömokok aşısı yanıtına bakıldığı görüldü. Altı hastanın (%50) pnömokok aşısı yanıtının düşük, 6 hastanın (%50) normal olduğu saptandı. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve pnömokok aşısı yanıtına bakılan 5 hastanın 1'inin (%20) pnömokok aşısı yanıtının düşük, 4'ünün (%80) normal; B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve pnömokok aşısı yanıtına bakılan 7 hastanın 5'inin (%71,4) pnömokok aşısı yanıtının düşük, 2'sinin (%28,6) normal olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,24$). İdantik donörden nakil yapılan ve nakil öncesi hazırlık rejimi almayan 32 hastadan 8'inin son kontrolde pnömokok aşısı yanıtına bakıldığı; 3'ünün (%37,5) pnömokok aşısı yanıtının düşük, 5'inin (%62,5) normal olduğu görüldü.

Son kontrolde izohemaglutinin titresi bakılan 9 hastanın 2'sinin (%22,2) izohemaglutinin titresinin düşük, 7'sinin (%77,8) normal olduğu saptandı. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde izohemaglutinin titresi bakılan 7 hastanın 2'sinin (%28,6) izohemaglutinin titresinin düşük, 5'inin (%71,4) normal; B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan ve son kontrolde izohemaglutinin titresi bakılan 2 hastanın 2'sinin (%100) de izohemaglutinin titresinin normal olduğu görüldü.

Hematopoietik kök hücre naklinden sonra 39 hastanın mitojenlerle lenfosit proliferasyon yanıtlarına bakıldığı görüldü. Fitohemaglutinin ile lenfosit proliferasyon yanıtına bakılan 39 hastada testin çalıştığı 37 hastanın 2'sinde (%5,4) PHA ile lenfosit proliferasyon yanıtının düşük, 35'inde (%94,6) normal olduğu saptandı. Fitohemaglutinin ile lenfosit proliferasyon yanıtı normal olan 35 hastanın 23'ünde (%65,7) PHA ile lenfosit proliferasyonunun kontrolün $\geq 1/1$ 'i olduğu görüldü. Konkanavalin A ile lenfosit proliferasyon yanıtına bakılan 39 hastada testin çalıştığı 35 hastanın 2'sinde (%5,7) ConA ile lenfosit proliferasyon yanıtının düşük,

33'ünde (%94,3) normal olduğu saptandı. Konkanavalin A ile lenfosit proliferasyon yanıtı normal olan 33 hastanın 18'inde (%54,5) ConA ile lenfosit proliferasyonunun kontrolün $\geq 1/1$ 'i olduğu görüldü. İyonomisin (I) ile lenfosit proliferasyon yanıtına bakılan 38 hastada testin çalıştığı 34 hastanın 3'ünde (%8,8) I ile lenfosit proliferasyon yanıtının düşük, 31'inde (%91,2) normal olduğu saptandı. İyonomisin ile lenfosit proliferasyon yanıtı normal olan 31 hastanın 18'inde (%58) I ile lenfosit proliferasyonunun kontrolün $\geq 1/1$ 'i olduğu görüldü. AntiCD3 ile lenfosit proliferasyon yanıtına bakılan 9 hastanın 3'ünde (%33,3) antiCD3 ile lenfosit proliferasyon yanıtının düşük, 6'sında (%66,7) normal olduğu saptandı. AntiCD3 ile lenfosit proliferasyon yanıtı normal olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7) antiCD3 ile lenfosit proliferasyonunun kontrolün $\geq 1/1$ 'i olduğu görüldü. Hastaların HKHN sonrası mitojenlerle lenfosit proliferasyon yanıtları Şekil 4.14'de gösterilmiştir.



Şekil 4.14. Hastaların HKHN sonrası mitojenlerle lenfosit proliferasyon yanıtlarının normal bulunma yüzdeleri

Son kontrolde beş yaşından büyük olan 31 hastanın 28'inde (14 B-, 14 B+) CD45RO değerine bakıldığı görüldü. Bu 28 hastanın 16'sında (%57,1) CD45RO < 50 ve 12'inde (%42,9) ≥ 50 olduğu saptandı. B- AKİY tanısıyla HKHN yapılan 14 hastanın 7'sinde (%50) CD45RO < 50 , 7'sinde (%50) ≥ 50 ; B+ AKİY tanısıyla HKHN yapılan 14 hastanın 9'unda (%64,3) CD45RO < 50 ve 5'inde (%35,7) ≥ 50

görüldü. B- ve B+ AKİY hastaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,45$).

Son kontrolde tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaların başvuru yaşı ortancasının 5 ay ve transplantasyon yaşı ortancasının 7,1 ay olduğu görüldü. Önceki çalışmalarda AKİY hastalarında sağkalımı arttırmak için hastalara erken tanı konulup doğumdan sonraki ilk üç buçuk ayda HKHN yapılması gerektiği gösterilmiştir [3, 36, 59]. Hastalarımızın başvuru ve transplantasyon yaşı ortancalarının ileri olması, toplumumuzda AKİY farkındalığının yeterli olmadığını ve hastaların geç tanı aldığını göstermektedir. Ağır kombine immün yetmezlik hakkında toplumun ve hekimlerin farkındalığının artırılması, yenidoğan taraması yapılarak hastalara yenidoğan döneminde tanı konulması, AKİY'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Çalışmamızda hastaların en sık başvuru sebeplerinin kronik ishal, oral moniliyazis ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olduğu görüldü. Bu üç bulgu, AKİY için uyarıcı bulgular olarak kabul edilip bu üç bulgunun birlikte görüldüğü bebeklerde AKİY ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Hastaların başvuruda %51,2'sinin vücut ağırlığının ve %28,2'sinin boyunun üç persentilin altında olduğu görüldü. Cernunnos eksikliği saptanan iki hastanın hem başvuruda hem son kontrolde vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi üç persentilin/-2SD'nin altında saptandı. Cernunnos eksikliği saptanan hastaların haricinde HKHN'den sonra hastaların %74,3'ünün vücut ağırlığının ve %82,8'inin boyunun normal sınırlarda olduğu görüldü. Büyüme gelişme geriliği ve mikrosefali ile seyreden Cernunnos eksikliği dışında nakil sonrası AKİY hastalarının çoğunda normal büyüme gelişmenin izlendiği saptandı.

Son kontrolde baş çevresi küçük olan ve genetik defekti saptanmayan iki hastanın hem başvuruda hem son kontrolde vücut ağırlığı ve boyunun da üç persentilin altında olduğu görüldü; bu hastalarda Cernunnos eksikliği gibi büyüme gelişme geriliği ile giden bir genetik defekt olduğu düşünüldü.

Ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda primer immün yetmezlik hastalıklarının sık olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da hastaların 37'sinin (%84,1) anne ve babası arasında akrabalık olduğu görüldü. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ocak 2008-Temmuz 2013 arasında yenidoğan taramasıyla AKİY tanısı alan ve genetik defekti saptanan hastaların %19'unda X'e bağlı kalıtılan IL2RG gen defekti saptanmış ve bu oran önceki çalışmalara göre belirgin olarak

daha düşük bulunmuştur [33]. Bizim çalışmamızda saptanan genetik defektler içinde IL2RG oranı %20,6 bulundu. En sık saptanan genetik defektlerin; RAG1/2 (%58,8) ve Artemis (%23,5) olduğu görüldü. Saptanan genetik defektler değerlendirildiğinde; toplumumuzda otozomal resesif kalıtılan, DNA tamir mekanizmalarında rol alan moleküllere bağlı genetik defektlerin sık görüldüğü saptanmıştır.

Çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika ülkesinde HLA idantik donörden yapılan transplantasyon oranı düşüktür [1]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %77,2'sine HLA idantik donörden HKHN yapıldığı görüldü. Bu da akrabalığın hastalığın sıklığı için dezavantaj, ancak donör bulma açısından avantaj olduğunu göstermektedir.

Başvuruda hastalarımızın %84,1'inin ALS'si düşük saptandı ancak IgG değeri, başvurudan önce IVIG almayan hastaların sadece %44,4'ünde düşük bulundu. Plasentadan geçen maternal IgG varlığı nedeniyle hastaların çoğunda IgG normal bulunmuş olabilir. Bu nedenle AKİY tanısı için; tipik klinik bulgular ve lenfopeni varlığı, IgG düşüklüğünden daha anlamlıdır.

Dvorak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idantik kardeşten HKHN yapılan AKİY hastalarında akut GVHD insidansı %33, kronik GVHD insidansı %5; akraba dışı uyumlu donörden nakil yapılan hastalarda akut GVHD insidansı %65, kronik GVHD insidansı %39 saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [75]. Pai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akut GVHD insidansı %28, kronik GVHD insidansı %15 saptanmış ve donör tipi ile akut GVHD arasında fark bulunmamıştır [3]. Bizim çalışmamızda da hastaların %31,8'inde akut GVHD, %6,8'inde kronik GVHD geliştiği görüldü. İdantik donörden nakil yapılan hastaların %35,3'ünde akut GVHD, %8,8'inde kronik GVHD geliştiği saptandı. Haploidantik donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için idantik ve haploidantik donörden nakil yapılan hastaların GVHD oranları, istatistiksel olarak karşılaştırılamadı.

Hematopoietik kök hücre naklinde kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre ve kemik iliğinin karşılaştırıldığı 602 akut myeloid lösemi hastasının dahil edildiği bir çalışmada; periferik kök hücre kullanılan hastaların %27'sinde, kemik iliği kullanılan hastaların %12'sinde akut GVHD geliştiği görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada periferik kök hücre kullanılanların %43'ünde, kemik iliği kullanılanların %35'inde kronik GVHD

geliştiği görölmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [76]. Bizim çalışmamızda da kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılan hastaların %41,7'sinde, kemik iliği kullanılan hastaların %19,4'ünde akut GVHD geliştiği saptandı ($p=0,024$). İdantik donörden nakil yapılan hastalara bakıldığında da periferik kök hücre kullanılan hastaların %83,3'ünde, kemik iliği kullanılan hastaların %22,2'sinde akut GVHD geliştiği saptandı ($p=0,010$). Kronik GVHD açısından ise periferik kök hücre ve kemik iliği arasında istatistiksel olarak fark gösterilemedi.

Donör yaşı<18 yaş olan hastaların %22,2'sinde, ≥ 18 yaş olanların %47,1'inde akut GVHD geliştiği saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,085$). Nakil yaşı ve NK varlığına göre akut GVHD arasında fark gösterilemedi.

Pai ve arkadaşlarının çalışmasında, nakilden 2-5 yıl sonra CD3 sayısının değerlendirildiği hastaların %70'inde CD3 sayısı normal bulunmuş; idantik kardeş donörden yapılan nakillerde, B+ ve NK- AKİY fenotipinde CD3 sayısının daha iyi olduğu gösterilmiştir. İdantik kardeşten nakil yapılan hastaların %76'sında CD3 sayısı normal bulunmuştur [3]. Bizim çalışmamızda hastaların %95,4'ünde CD3 sayısı normal/yüksek saptandı. Hastalarımızın CD3 sayısının literatüre göre daha iyi olması, çalışmamızdaki hastaların çoğunun (%77,2) donörünün HLA idantik olmasına ve nakilden sonra geçen sürenin ortancasının 8,7 yıl olmasına bağlı olabilir. Nakilden sonra ≥ 10 yıl geçmiş 19 hastanın 18'inde (%94,7), <10 yıl geçmiş 25 hastanın 24'ünde (%96) CD3 sayısı normal bulundu. B- AKİY hastalarının %92,3'ünde, B+ AKİY hastalarının %100'ünde CD3 sayısı normal/yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,50$). Doğal öldürücü hücre+ (NK+) olan 29 hastanın 27'sinde (%93,1) ve NK- olan 15 hastanın hepsinde (%100) son kontrolde CD3 sayısı normal bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,54$).

Pai ve arkadaşlarının çalışmasında, nakilden 2-5 yıl sonra CD4 sayısının değerlendirildiği hastaların %39'unda CD4 sayısı normal bulunmuş; idantik kardeş donörden yapılan nakillerde CD4 sayısının daha iyi olduğu gösterilmiştir [3]. Bizim hastalarımızın ise son kontrolde %88,1'inin CD4 sayısı normal/yüksek bulundu. Nakilden sonra ≥ 10 yıl geçmiş 19 hastanın 17'sinde (%94,4), <10 yıl geçmiş 25

hastanın 20'sinde (%83,3) CD4 sayısı normal saptandı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,37$). Hastalarımızın CD4 sayısının literatüre göre daha iyi olması, çalışmamızdaki hastaların çoğunun (%77,2) donörünün HLA idantik olmasına ve nakilden sonra geçen sürenin ortancasının 8,7 yıl olmasına bağlı olabilir.

Pai ve arkadaşlarının çalışmasında, nakilden 2-5 yıl sonra CD19 veya CD20 sayısının değerlendirildiği hastaların %52'sinde CD19 veya CD20 sayısı normal; IgA değerine ulaşılabilen hastaların %56'sında IgA değeri normal bulunmuştur. IVIG replasman tedavisinin değerlendirilebildiği hastaların %54'ünde IVIG replasman tedavisinin kesilebildiği görülmüştür. Uyumlu kardeşten nakil yapılan hastalarda IgA değerinin ve IVIG replasman tedavisi kesilme oranının belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmıştır [3]. Bizim çalışmamızda da son kontrolde hastaların %45,5'inde CD19 sayısı normal, %59'unda IgA normal/yüksek bulundu. B+ AKİY hastalarında CD19 sayısı belirgin olarak daha iyi saptandı ($p<0,001$). Son kontrolde hastaların %72,7'sinin IVIG replasman tedavisinin kesilmiş olduğu görüldü. B- ve B+ AKİY immünofenotipleri arasında anlamlı fark bulunmadı. İdantik donörden nakil yapılan hastaların %79,4'ünde, idantik donörden nakil yapılan ve hazırlık rejimi almayan hastaların %78,1'inde, haploidantik donörden nakil yapılan hastaların %40'ında IVIG replasman tedavisinin kesildiği görüldü; ancak haploidantik donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel fark değerlendirilemedi. İdantik donörden nakil yapılan hastaların son kontrolde %70,6'sında IgA değeri normal saptandı. Haploidantik donörden nakil yapılan 5 hastanın hepsinin son kontrolde IgA değerinin düşük olduğu görüldü. İdantik donörden nakil yapılan hastalarda IgA değeri belirgin olarak daha iyi olmasına rağmen haploidantik donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Scarselli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AKİY tanısıyla HKHN yapıp IVIG replasman tedavisi kesilen ve pnömokok aşı yanıtına bakılan 5 hastanın 4'ünde (%80) pnömokok aşı yanıtının normal olduğu; antiHbs değerine bakılan 3 hastanın 2'sinde (%66,7) antiHbs'nin pozitif saptandığı; izohemaglutinin titresi bakılan 4 hastanın 2'sinde (%50) izohemaglutinin titresinin normal olduğu görülmüştür [50]. Bizim çalışmamızda ise IVIG replasman tedavisi kesilen hastalardan pnömokok aşı yanıtına bakılan 12 hastanın 6'sında (%50) pnömokok aşı yanıtı normal; antiHbs

değerine bakılan 28 hastanın 15'inde (%53,6) antiHbs pozitif ve izohemaglutinin titresi bakılan 9 hastanın 7'sinde (%77,8) izohemaglutinin titresi normal bulundu.

Pai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HKHN'den 2-5 yıl sonra hastaların %92'sinde PHA ile mitojen yanıtı normal saptanmıştır [3]. Bizim çalışmamızda da HKHN'den sonra hastaların %94,6'sında PHA, %94,3'ünde ConA, %91,2'sinde I ve %66,7'sinde antiCD3 ile mitojen yanıtı normal bulundu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji Bölümü'nde Haziran 1994 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında AKİY nedeniyle HKHN yapılan ve nakilden sonra en az iki yıl izlenmiş olan hastaların demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri ile immün rekonstitüsyonları incelenmiştir.

1. Hastalarımızın başvuru yaşı ortancasının 5 ay ve transplantasyon yaşı ortancasının 7,1 ay olduğu görüldü. Hastalarımızın başvuru ve transplantasyon yaşı ortancalarının ileri olması, toplumumuzda AKİY farkındalığının yeterli olmadığını ve hastaların geç tanı aldığını göstermektedir. Ağır kombine immün yetmezlik hakkında toplumun ve hekimlerin farkındalığının artırılması, yenidoğan taraması yapılarak hastalara yenidoğan döneminde tanı konulması, AKİY'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.
2. Çalışmamızda hastaların en sık başvuru sebeplerinin kronik ishal, oral moniliyazis ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olduğu görüldü. Bu üç bulgu, AKİY için uyarıcı bulgular olarak kabul edilip bu üç bulgunun birlikte görüldüğü bebeklerde AKİY ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
3. Büyüme gelişme geriliği ve mikrosefali ile seyreden Cernunnos eksikliği dışında, HKHN yapıldıktan sonra AKİY hastalarının çoğunda normal büyüme gelişmenin izlendiği saptandı.
4. Hem başvuruda hem son kontrolde vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi üç persentilin/-2SD'nin altında olan ve genetik defekti saptanmayan iki hastada Cernunnos veya LIG4 eksikliği gibi büyüme gelişme geriliği ile giden bir genetik defekt olduğu düşünüldü.
5. RAG1/2 (%58,8) ve Artemis (%23,5) en sık saptanan genetik defektlerdi. Saptanan genetik defektler değerlendirildiğinde; toplumumuzda otozomal resesif kalıtılan, DNA tamir mekanizmalarında rol alan moleküllere bağlı genetik defektlerin sık görüldüğü saptanmıştır.
6. Hastaların %77,2'sine HLA idantik donörden HKHN yapıldığı görüldü. Bu da akrabalığın hastalığın yaygınlığı için dezavantaj, ancak donör bulma açısından avantaj olduğunu göstermektedir.

7. Başvuruda hastalarımızın %84,1'inin ALS'si düşük saptandı ancak IgG başvurusundan önce IVIG almayan hastaların sadece %44,4'ünde düşük bulundu. Maternal IgG varlığına bağlı olarak hastaların çoğunda IgG normal bulunmuş olabilir. Bu nedenle IgG değeri normal olsa da tipik klinik bulguları olan lenfopenik bebeklerde AKİY ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
8. İdantik donörden nakil yapılan hastaların %35,3'ünde akut GVHD, %8,8'inde kronik GVHD geliştiği saptandı ve bu oranlar literatürle benzer bulundu. Bu da AKİY hastalarında idantik donörden bile nakil yapılsa akut ve kronik GVHD gelişebileceğini göstermektedir.
9. Periferik kök hücre kullanılan hastaların %41,7'sinde, kemik iliği kullanılan hastaların %19,4'ünde akut GVHD geliştiği saptandı ($p=0,024$). İdantik donörden nakil yapılan hastalara bakıldığında da periferik kök hücre kullanılan hastaların %83,3'ünde, kemik iliği kullanılan hastaların %22,2'sinde GVHD geliştiği saptandı ($p=0,010$). Bu nedenle mümkün olan koşullarda, kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre yerine kemik iliğinin kullanılması uygun olacaktır.
10. Hematopoietik kök hücre naklinden sonra en az iki yıl geçmiş olan hastaların %90,9'unun ALS'si, %95,4'ünün CD3 sayısı, %88,1'inin CD4 sayısı ve %97,6'sının CD8 sayısı normal saptandı. Nakil sonrası hastaların %94,6'sında PHA, %94,3'ünde ConA ve %91,2'sinde I ile mitojen yanıtı normal bulundu. Sonuç olarak T hücre rekonstitüsyonun hastaların >%90'ında gerçekleştiği görüldü.
11. Hematopoietik kök hücre naklinden sonra en az iki yıl geçmiş olan hastaların %54,5'inde CD19 sayısı düşük, %44,5'inde normal bulundu. B+ AKİY hastalarında CD19 sayısının, B- AKİY hastalarına göre belirgin olarak daha iyi olduğu görüldü ($p<0,001$). İdantik donörden nakil yapılan ve hazırlık rejimi almayan hastaların %56,2'sinde CD19 sayısı düşük, %43,8'inde normal bulundu. İdantik donörden nakil yapılan ve hazırlık rejimi almayan B+ AKİY hastalarında CD19 sayısının, B- AKİY hastalarına göre belirgin olarak daha iyi olduğu görüldü ($p<0,001$).
12. Hematopoietik kök hücre naklinden sonra en az iki yıl geçmiş olan hastaların %72,7'sinin IVIG replasman tedavisinin kesilmiş olduğu görüldü.

İdantik donörden nakil yapılan hastaların %79,4'ünde, idantik donörden nakil yapılan ve hazırlık rejimi almayan hastaların %78,1'inde, haploidantik donörden nakil yapılan hastaların %40'ında IVIG replasman tedavisinin kesildiği görüldü. Haploidantik donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak gösterilemese de HLA uyumunun B hücre rekonstitüsü için önemli olduğu düşünüldü.

13. B- ve B+ immünofenotipleri arasında son kontrolde IVIG replasman tedavisi alma oranları arasında farklılık olmadığı görüldü.
14. İdantik donörden nakil yapılan ve nakil öncesi hazırlık rejimi almayan hastalarda, B- ve B+ immünofenotipleri arasında son kontrolde IVIG replasman tedavisi ihtiyacı oranları arasında farklılık olmadığı görüldü.
15. Hematopoietik kök hücre naklinden sonra en az iki yıl geçmiş olan hastaların %59'unda IgA normal/yüksek bulundu. İdantik donörden nakil yapılan hastaların %70,6'sında IgA değeri normal saptandı. Haploidantik donörden nakil yapılan 5 hastanın hepsinin son kontrolde IgA değerinin düşük olduğu görüldü. Haploidantik donörden nakil yapılan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak gösterilemese de HLA uyumunun B hücre rekonstitüsü için önemli olduğu düşünüldü.
16. Hematopoietik kök hücre naklinden sonra en az iki yıl geçmiş hastalardan B- immünofenotip olanlarda IgA düşüklüğü %30,8, B+ immünofenotip olanlarda IgA düşüklüğü %55,6 bulundu. B- immünofenotip olanlarda IgM düşüklüğü %42,3, B+ immünofenotip olanlarda IgM düşüklüğü %33,3 saptandı. İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi kesilen hastalar değerlendirildiğinde B- immünofenotip olanlarda IgG düşüklüğü %45, B+ immünofenotip olanlarda IgG düşüklüğü %41,7 olduğu görüldü. Hematopoietik kök hücre naklinden sonra IgA, M ve G düzeylerinin düşük olma oranı B- ve B+ immünofenotipte benzer bulundu.
17. AntiHbs yanıtı, IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan hastalarda aşı sonrası %46,4 oranında düşük bulundu. B- AKİY hastalarında düşüklük oranının %29,4, B+ AKİY hastalarında %72,7 olduğu görüldü. Hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

18. Pnömonokok aşısı yanıtı, IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan hastaların %50'sinde aşısı sonrası düşük bulundu. B- AKİY hastalarında düşüklük oranının %20, B+ AKİY hastalarında %71,4 olduğu görüldü. Hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
19. İzohemaglutinin yanıtı IVIG replasman tedavisi kesilmiş olan hastaların %22,2'sinde düşük bulundu. B- AKİY hastalarında düşüklük oranının %28,6, B+ AKİY hastalarında %0 olduğu görüldü. Hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
20. Aşısı yanıtları değerlendirildiğinde B- ve B+ immünojenotip arasında farklılık görülmedi.
21. Sonuç olarak B+ immünojenotipte son kontrolde B hücre sayılarının B- AKİY'e göre daha iyi olmasına karşın IVIG replasman tedavisi alma oranları ve aşısı yanıtları arasında fark görülmedi.
22. Son kontrolde NK düşüklüğü oranı %14,3 bulundu. NK- AKİY hastalarında düşüklük oranının %35,7, NK+ AKİY hastalarında %3,6 olduğu görüldü. NK+ ve NK- immünojenotip arasında NK düşüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,011$). İdantik donörden nakil yapılan hastalarda NK düşüklüğü oranı %6, *mismatched* donörden nakil yapılan hastalarda %20 ve haploidantik donörden nakil yapılan hastalarda %75 bulundu. İstatistiksel değerlendirme için hasta sayısı yeterli olmasa da HLA uyumu arttıkça NK düşüklüğü oranının azaldığı görüldü.
23. Nakil yaşı ile T ve B hücre rekonstitüsyonu arasında ilişki gösterilemedi.

7. KAYNAKLAR

1. Buckley, R.H., *Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution*. Annu Rev Immunol, 2004. **22**: p. 625-55.
2. Rosen, F.S., *Severe combined immunodeficiency: a pediatric emergency*. J Pediatr, 1997. **130**(3): p. 345-6.
3. Pai, S.Y., et al., *Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009*. N Engl J Med, 2014. **371**(5): p. 434-46.
4. Gennery, A.R., et al., *Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better?* J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 602-10 e1-11.
5. Brown, L., et al., *Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening*. Blood, 2011. **117**(11): p. 3243-6.
6. Notarangelo, L.D., *Primary immunodeficiencies*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S182-94.
7. Parvaneh, N., et al., *Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(2): p. 314-23.
8. Al-Herz, W., et al., *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency*. Front Immunol, 2014. **5**: p. 162.
9. Bonilla, F.A., et al., *Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2005. **94**(5 Suppl 1): p. S1-63.
10. Stiehm ER, O.H., Winkelstein JA., 5th ed, Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (Eds) *Immunodeficiency disorders: general considerations*. In: *Immunologic disorders in infants and children*. Saunders/Elsevier, 2004.
11. van der Burg, M. and A.R. Gennery, *Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency*. Eur J Pediatr, 2011. **170**(5): p. 561-71.

12. Rivers, L. and H.B. Gaspar, *Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management*. Arch Dis Child, 2015.
13. Grawunder, U. and E. Harfst, *How to make ends meet in V(D)J recombination*. Curr Opin Immunol, 2001. **13**(2): p. 186-94.
14. http://immunologyiv.com/index.php/frontend/chapter/index/C16#C16_S12_S39.
15. Notarangelo, L.D., et al., *Mutations in severe combined immune deficiency (SCID) due to JAK3 deficiency*. Hum Mutat, 2001. **18**(4): p. 255-63.
16. <http://immunologyiv.com/index.php/frontend/chapter/images/C7#>.
17. Moshous, D. and J.P. de Villartay, *The expanding spectrum of human coronin 1A deficiency*. Curr Allergy Asthma Rep, 2014. **14**(12): p. 481.
18. Shiow, L.R., et al., *The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency*. Nat Immunol, 2008. **9**(11): p. 1307-15.
19. Tchilian, E.Z., et al., *A deletion in the gene encoding the CD45 antigen in a patient with SCID*. J Immunol, 2001. **166**(2): p. 1308-13.
20. Shinkai, Y., et al., *RAG-2-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement*. Cell, 1992. **68**(5): p. 855-67.
21. Mombaerts, P., et al., *RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes*. Cell, 1992. **68**(5): p. 869-77.
22. Turul, T., I. Tezcan, and O. Sanal, *Cernunnos deficiency: a case report*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. **21**(4): p. 313-6.
23. Pannicke, U., et al., *The most frequent DCLRE1C (ARTEMIS) mutations are based on homologous recombination events*. Hum Mutat, 2010. **31**(2): p. 197-207.
24. Moshous, D., et al., *Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency*. Cell, 2001. **105**(2): p. 177-86.
25. Zhang, X., et al., *Artemis is a phosphorylation target of ATM and ATR and is involved in the G2/M DNA damage checkpoint response*. Mol Cell Biol, 2004. **24**(20): p. 9207-20.

26. van der Burg, M., J.J. van Dongen, and D.C. van Gent, *DNA-PKcs deficiency in human: long predicted, finally found*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. **9**(6): p. 503-9.
27. Critchlow, S.E., R.P. Bowater, and S.P. Jackson, *Mammalian DNA double-strand break repair protein XRCC4 interacts with DNA ligase IV*. Curr Biol, 1997. **7**(8): p. 588-98.
28. van der Burg, M., et al., *A new type of radiosensitive T-B-NK⁺ severe combined immunodeficiency caused by a LIG4 mutation*. J Clin Invest, 2006. **116**(1): p. 137-45.
29. Apasov, S.G., et al., *Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signaling*. J Clin Invest, 2001. **108**(1): p. 131-41.
30. Cassani, B., et al., *Altered intracellular and extracellular signaling leads to impaired T-cell functions in ADA-SCID patients*. Blood, 2008. **111**(8): p. 4209-19.
31. Jhanwar, S.C., et al., *Localization of human adenosine deaminase (ADA) gene sequences to the q12----q13.11 region of chromosome 20 by in situ hybridization*. Cytogenet Cell Genet, 1989. **50**(2-3): p. 168-71.
32. Pannicke, U., et al., *Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2*. Nat Genet, 2009. **41**(1): p. 101-5.
33. Kwan, A., et al., *Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States*. JAMA, 2014. **312**(7): p. 729-38.
34. Tabori, U., et al., *Detection of RAG mutations and prenatal diagnosis in families presenting with either T-B- severe combined immunodeficiency or Omenn's syndrome*. Clin Genet, 2004. **65**(4): p. 322-6.
35. Myers, L.A., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival*. Blood, 2002. **99**(3): p. 872-8.

36. Lipstein, E.A., et al., *Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. e1226-35.
37. Chan, K. and J.M. Puck, *Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(2): p. 391-8.
38. Meyer-Bahlburg, A., F. Dressler, and U. Baumann, *Chronic arthritis in a boy with Cernunnos immunodeficiency*. Clin Immunol, 2014. **154**(1): p. 47-8.
39. Patel, N.C., et al., *Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency*. N Engl J Med, 2010. **362**(4): p. 314-9.
40. Muller, S.M., et al., *Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients*. Blood, 2001. **98**(6): p. 1847-51.
41. Shapiro, R.S., *Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists*. Am J Hematol, 2011. **86**(1): p. 48-55.
42. Mueller, B.U. and P.A. Pizzo, *Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies*. J Pediatr, 1995. **126**(1): p. 1-10.
43. Ozsahin, H., et al., *Adenosine deaminase deficiency in adults*. Blood, 1997. **89**(8): p. 2849-55.
44. Shovlin, C.L., et al., *Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency*. J Immunol, 1994. **153**(5): p. 2331-9.
45. Albuquerque, W. and H.B. Gaspar, *Bilateral sensorineural deafness in adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency*. J Pediatr, 2004. **144**(2): p. 278-80.
46. Al-Zahrani, D., et al., *Skeletal abnormalities and successful hematopoietic stem cell transplantation in patients with reticular dysgenesis*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(4): p. 993-6.
47. Roifman, C.M., et al., *Defining combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(1): p. 177-83.

48. Griffith, L.M., et al., *Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(6): p. 1152-60 e12.
49. Papadopoulou-Alataki, E., A. Hassan, and E.G. Davies, *Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2012. **30**(4): p. 249-58.
50. Scarselli, A., et al., *Longitudinal Evaluation of Immune Reconstitution and B-cell Function After Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency*. J Clin Immunol, 2015.
51. Antoine, C., et al., *Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99*. Lancet, 2003. **361**(9357): p. 553-60.
52. Hershfield, M.S., *PEG-ADA: an alternative to haploidentical bone marrow transplantation and an adjunct to gene therapy for adenosine deaminase deficiency*. Hum Mutat, 1995. **5**(2): p. 107-12.
53. Mukherjee, S. and A.J. Thrasher, *Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects*. Gene, 2013. **525**(2): p. 174-81.
54. Candotti, F., *Gene transfer into hematopoietic stem cells as treatment for primary immunodeficiency diseases*. Int J Hematol, 2014. **99**(4): p. 383-92.
55. Burroughs, L. and A. Woolfrey, *Hematopoietic cell transplantation for treatment of primary immune deficiencies*. Cell Ther Transplant, 2010. **2**(8).
56. Buckley, R.H., et al., *Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency*. N Engl J Med, 1999. **340**(7): p. 508-16.
57. Grunebaum, E., et al., *Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency*. JAMA, 2006. **295**(5): p. 508-18.
58. Railey, M.D., Y. Lokhnygina, and R.H. Buckley, *Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis*. J Pediatr, 2009. **155**(6): p. 834-840 e1.

59. Fernandes, J.F., et al., *Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood?* Blood, 2012. **119**(12): p. 2949-55.
60. Honig, M., A. Schulz, and W. Friedrich, *Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency.* Klin Padiatr, 2011. **223**(6): p. 320-5.
61. Bertrand, Y., et al., *Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation: a retrospective European survey from the European group for bone marrow transplantation and the european society for immunodeficiency.* J Pediatr, 1999. **134**(6): p. 740-8.
62. Amrolia, P., et al., *Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies.* Blood, 2000. **96**(4): p. 1239-46.
63. Veys, P., *Reduced intensity transplantation for primary immunodeficiency disorders.* Immunol Allergy Clin North Am, 2010. **30**(1): p. 103-24.
64. Rao, K., et al., *Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen.* Blood, 2005. **105**(2): p. 879-85.
65. Ferrara, J.L., et al., *Graft-versus-host disease.* Lancet, 2009. **373**(9674): p. 1550-61.
66. Ferrara, J.L., K.R. Cooke, and T. Teshima, *The pathophysiology of acute graft-versus-host disease.* Int J Hematol, 2003. **78**(3): p. 181-7.
67. Hahn, T., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia.* J Clin Oncol, 2008. **26**(35): p. 5728-34.
68. Flowers, M.E., et al., *Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria.* Blood, 2011. **117**(11): p. 3214-9.
69. Gale, R.P., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease.* Br J Haematol, 1987. **67**(4): p. 397-406.

70. Higman, M.A. and G.B. Vogelsang, *Chronic graft versus host disease*. Br J Haematol, 2004. **125**(4): p. 435-54.
71. Ozawa, S., et al., *Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program*. Br J Haematol, 2007. **137**(2): p. 142-51.
72. Bhushan, V. and R.H. Collins, Jr., *Chronic graft-vs-host disease*. JAMA, 2003. **290**(19): p. 2599-603.
73. Dullaers, M., et al., *The who, where, and when of IgE in allergic airway disease*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(3): p. 635-45.
74. Stone, K.D., C. Prussin, and D.D. Metcalfe, *IgE, mast cells, basophils, and eosinophils*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S73-80.
75. Dvorak, C.C., et al., *Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(4): p. 935-943 e15.
76. Nagler, A., et al., *Mobilized peripheral blood stem cells compared with bone marrow as the stem cell source for unrelated donor allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with acute myeloid leukemia in complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(9): p. 1422-9.