



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

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER VE PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ELİF ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. SAFA BARIŞ

İSTANBUL, 2020



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

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER VE PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ELİF ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. SAFA BARIŞ

İSTANBUL, 2020

Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından
desteklenmiştir (SAG-C-TUP-250919-0288)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Elif ÖZTÜRK

İmza

ÖNSÖZ

Öğrenimimin ve tez çalışmamın tüm aşamalarında beni her konuda destekleyen, deneyimlerini paylaşan, tez danışmanım değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Safa BARIŞ'a,

Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren başta değerli Hocam Prof. Dr. Perran BORAN olmak üzere tüm değerli Hocalarıma,

Nakil verilerinin sunulması ve bilimsel anlamda verdikleri tüm katkıları için Prof. Dr. Akif YEŞİLİPEK, Prof. Dr. Gülsün Tezcan KARASU, Uz. Dr. Koray YALÇIN'a,

Desteklerinden dolayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerjisi öğretim görevlisi Doç. Dr. Ayça KIYKIM'a,

Laboratuvar aşamasında desteklerini esirgemeyen Dilek BAŞER, Gamze AKGÜN, Yasemin CAN ve İsmail ÖĞÜLÜR'e,

Zorlu ve yoğun asistanlık sürecimi güzelleştiren, başta eşkıdemim olmak üzere asistan arkadaşlarıma, uzman büyüklerime ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve sağlık çalışanlarına;

Emekleri sayesinde bugünlere gelebildiğim, destek ve sevgileri ile hep yanımda olan başta Annem olmak üzere güzel Aileme; sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif ÖZTÜRK

Ağustos 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.1 Primer İmmün Yetmezlikler.....	5
2.1.2 Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler.....	5
2.1.2.1 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Epidemiyoloji.....	5
2.1.2.2 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Moleküler Pathogenez.....	6
2.1.2.2.1 Sitokin Sinyal İletim ve Rekombinasyon Defektleri.....	6
2.1.2.2.2 Lenfosit prekürsör gelişim defektleri.....	8
2.1.2.2.3 Hipomorfik Mutasyonlar ve Omenn Sendromu.....	9
2.1.2.3 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Klinik Özellikler.....	10
2.1.2.4 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Laboratuvar Bulgular.....	12
2.1.2.5 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Genetik.....	12
2.1.2.6 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Tanı.....	14
2.1.2.7 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Tedavi.....	15
2.1.2.8 Hematopoietik Kök Hücre Nakil Başarısını Etkileyen Faktörler....	16
2.1.2.8.1 Nakil Yaşı.....	16
2.1.2.8.2 Nakil Öncesi Geçirilen Enfeksiyonlar.....	16
2.1.2.8.3 Moleküler Defekt ve Genetik.....	17
2.1.2.8.4 Donör Kaynağı.....	17
2.1.2.8.5 Hazırlayıcı Rejim.....	19

2.1.2.8.6 GVHH gelişimi.....	20
2.1.2.8.7 Nakil Sonrası İmmün Rekonstitüsyon Gelişimi.....	21
2.1.2.8.7.1 T Hücre Reseptörü ve İmmün Repertuvar Gelişimi.....	21
2.1.2.8.7.2 İmmün Rekonstitüsyon.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Çalışma Planının Özeti.....	25
3.2 Çalışmada Kullanılan Malzemeler.....	26
3.3 Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması.....	27
3.3.1 PBS solüsyonunun hazırlanması.....	27
3.3.2. Antikor mix Hazırlanması.....	27
3.4 Venöz kandan İmmünolojik Parametrelerin Boyanması.....	27
3.4.1 İmmünfenotipleme.....	27
3.4.2 TCR V β	28
3.5 Analizler.....	29
3.5.1 V β Reseptör Analizi.....	29
3.6 İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1 Demografik Özellikler	31
4.2 Klinik Bulgular.....	38
4.2.1 Başvuru Şikayetleri ve Bulgular.....	38
4.2.2 Otoimmün Bulgular.....	39
4.2.3 Nakil Öncesi Enfeksiyonlar	40
4.3 Laboratuvar Bulguları.....	41
4.3.1 Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirmesi.....	41
4.3.2 İmmünolojik Değerlendirme.....	43
4.4 Nakil Öncesi Tedaviler.....	42
4.5 Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	45
4.5.1 Nakil Olan Hastaların Demografik Özellikleri.....	45
4.5.2 Nakil Anında Geçirilen Enfeksiyonlar.....	46
4.5.3 Donör ve Nakil Tipi.....	46
4.5.4 Hazırlayıcı Rejim.....	46

4.5.5	GVHH Profilaksisi ve GVHH.....	47
4.5.6	Greft Rejeksiyonu.....	47
4.5.7	Nakil Sonrası Enfeksiyonlar ve Komplikasyonlar.....	47
4.5.7.1	Nakil Sonrası Enfeksiyonlar.....	47
4.5.7.2	CMV Reaktivasyonu.....	48
4.5.7.3	Nakil Sonrası Komplikasyonlar.....	48
4.5.8.	İmmün Rekonstitüsyon.....	49
4.5.8.1	CD3 Rekonstitüsyonu.....	49
4.5.8.2	CD4 Rekonstitüsyonu.....	50
4.5.9.3	B Hücre Rekonstitüsyonu.....	51
4.5.9	Kimerizm ve Kimerizm Üzerine Etki Eden Faktörler.....	53
4.5.10	Nakil Sonrası Sağkalım ve Sağkalım Üzerine Etki Eden Faktörler	56
4.5.10.1	Genotip.....	58
4.5.10.2	Enfeksiyonlar.....	58
4.5.10.3	Donör.....	59
4.5.10.4	Hazırlayıcı Rejim ve GVHH Profilaksisi.....	61
4.5.10.5	Greft Rejeksiyonu ve Nakil Sonrası Komplikasyon.....	61
4.6	TCR V β Reseptör Analizi.....	62
5.	TARTIŞMA.....	70
5.1	Epidemiyoloji ve Genetik.....	71
5.2.	Klinik Bulgular ve Sağkalım.....	72
5.3	KİT ve KİT Sonrası Sağkalımı Etkileyen Faktörler.....	73
5.3.1	Nakil yaşı ve geçirilen enfeksiyonlar.....	73
5.3.2	Moleküler Defekt ve Genetik.....	74
5.3.3	Donör ve HLA uyumu.....	75
5.3.4	Hazırlayıcı rejim.....	75
5.3.5	Donör kaynağı.....	76
5.3.6	B Hücre Rekonstitüsyonu	77

5.3.7 Nakil Sonrası Enfeksiyon ve Komplikasyonlar.....	78
5.4 Vβ Analizi.....	78
6. SONUÇLAR.....	80
7. KAYNAKLAR.....	82
8. EKLER.....	89



KISALTMALAR

ADA: Adenozin deaminaz

BCG: Bacillus calmette guerin

EBV: Ebstein barr Virüs

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

GVHH: Graft versus host hastalığı

HLA: İnsan lökosit antijen

IL: İnterlökin

JAK: Januse kinaz

NK: Doğal Öldürücü Hücre

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

PHA: Fitohemaglutin

PIDTC: Primary İmmune Deficiency Treatment Consortium

PİY: Primer immün yetmezlik

PNP: Pürin Nükleozid Fosforilaz

RTE: Recent thymic emigrant cells

RAG: Recombination activating gene

SCID: Severe combined immune deficiency

TRALI: Transplant ilişkili akut akciğer hasarı

TCR: T hücresi reseptörü

Treg: Regülatuar T hücre

TRECs: T-cell receptor excision circles

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: PIY ile sonuçlanan B ve T lenfosit gelişim defektleri

Şekil 2a: T Hücre Reseptör Yapısı

Şekil 2b: TCR Repertuvar Gelişim Mekanizması

Şekil 3: TCRV β Analizi Kapılama Stratejisi

Şekil 4a: TCRV β Analizi- Hasta

Şekil 4b: TCRV β Analizi- Kontrol

Şekil 5a : Hastaların tanılara göre dağılımı

Şekil 5b: SCID alt tipleri

Şekil 6: Semptom Başlangıç Yaşı

Şekil 7: Tanıdaki Gecikme Süresi

Şekil 8: Tüm Hastalar İlk Başvuru Sırasındaki Klinik Bulguları

Şekil 9: Otoimmün Bulgular

Şekil 10: Tanı Anı ve Nakil Sonrası Mutlak Lenfosit Sayıları

Şekil 11: CD3⁺T Hücre Sayıları

Şekil 12: CD4⁺THücre Sayıları

Şekil 13: CD8⁺T Hücre Sayıları

Şekil 14: CD4⁺CD45RA⁺T Hücre Sayıları

Şekil 15: CD19⁺B Hücre Sayıları

Şekil 16: CD16⁺56⁺NK Hücre Sayıları

Şekil 17a: Gruplardaki son takip sırasında T ve B hücre rekonstitüsyonunun karşılaştırılması

Şekil 17b: İzlemde tüm hastalardaki T ve B Hücre rekonstitüsyonu

Şekil 18: Tüm Hastalar Kimerizm Oranları

Şekil 19: Nakil Sonrası Genel Sağkalım

Şekil 20a: Gruplar Arası Sağkalım (Hastalık alt tiplerine göre)

Şekil 20b: Gruplar Arası Sağkalım (T ve B alt tiplerine göre)

Şekil 21: Nakildeki Enfeksiyon Sağkalım İlişkisi (Ay)

Şekil 22: Donör Sağkalım İlişkisi

Şekil 23: SCID Grubu Donör Sağkalım İlişkisi

Şekil 24a: CD3⁺ T cells-TCRV β Analizi

Şekil 24b: CD4⁺ T cells-TCRV β Analizi

Şekil 24c: CD8⁺ T cells-TCRV β Analizi

Şekil 25a: CD4⁺T hücre rekonstitüsyon-V β 18

Şekil 25b: CD4⁺T hücre rekonstitüsyon-V β 5.2

Şekil 26: CD3⁺T hücre rekonstitüsyonu-V β 7.2

Şekil 27: CD19⁺B Hücre Rekonstitüsyonu-V β 18

Şekil 28: GVHH Gelişimi ve V β 18 Analizi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik

Tablo 2: SCID Olgularında İmmüfenotip ve Gen Tablosu

Tablo 3: Ağır kombine İY olgularında Tanı Kriterleri (PIDTC'e göre)

Tablo 4: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 5: Gruplar arası semptom başlangıç yaşları, tanıda gecikme ve takip süresi

Tablo 6: Hastalarda Gözlenen Mutasyonlar

Tablo 7: Nakil Öncesi Laboratuvar Bulguları

Tablo 8: Nakil Bilgileri-Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 9: Enfeksiyon - Donör HLA Uyumu Cox Regresyon Analizi

Tablo 10: Tüm Hastalar Klinik Özellikler

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ağır kombine immün yetmezlikler (SCID), T ve/veya B hücrelerinin yokluğu/azlığı veya fonksiyon kaybı ile karakterize bir primer immün yetmezliktir. Hastalığın tüm formlarını aynı anda inceleyen ve uzun dönem sonuçları gösteren çalışma sayısı literatürde azdır. Çalışmamızda nakil öncesi ve sonrası hastalarımızın özellikleri değerlendirilerek sağkalım üzerine etkili faktörler araştırıldı.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda takip edilen SCID tanılı (klasik SCID, atipik SCID, Omenn sendromu) 54 hasta çalışmaya alındı. Hastaların başvuru ve nakil bilgileri kayıt edildi. Çalışma boyunca nakil sonrası birinci yılını doldurmuş hastalarda T hücre reseptör repertuarı akan hücre ölçeği yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı $25,2 \pm 53,2$ ve takip süresi $40,06 \pm 44,04$ ay idi. Atipik SCID'de semptom başlangıç ve tanı yaşı anlamlı olarak daha geç saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$). Bu gruptaki hastalarda otoimmün bulgular daha fazla görüldü ($p=0,016$). En sık görülen hastalık formu T-B-NK+ ve mutasyonu *RAG* (recombination activating) olarak saptandı. Nakil sonrası sağkalım oranı $82,1 \pm 7$ idi. Periferik kandan yapılan nakillerde ve *RAG* dışı genotipi olanlarda $CD4^+T$ hücre rekonstitüsyonu daha yüksek bulundu ($p=0,044$, $p=0,035$). Donör cinsiyet uyumu ve periferik kan kök hücre kaynağının B hücre rekonstitüsyonu üzerine olumlu etkisi saptandı ($p=0,002$, $p=0,028$). Hazırlayıcı rejim alanlarda B hücre rekonstitüsyonu daha yüksekti ($p=0,003$). Nakil sonrası normal T hücre reseptör çeşitliliği görüldü. Nakil anında geçirilen enfeksiyonlar ve tam uyumlu olmayan donörden yapılan nakiller sağkalımı olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerdi ($p=0,030$, $p=0,015$).

Sonuç: Ağır kombine immün yetmezliklerin erken tanınması ve doğru tedavi edilmesi hastalık prognozu üzerine olumlu katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda belirlenen klinik ve laboratuvar belirteçler hastalığın tedavisinde ve prognoz tahmin edilmesinde önemli bir klinik yaklaşım sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağır kombine immün yetmezlikler, kemik iliği nakli, immün rekonstitüsyon, T hücre repertuarı, prognoz

ABSTRACT

Background and Aim: Severe combined immunodeficiencies (SCIDs) are primary immunodeficiencies characterized by absence or loss of function in T and/or B cells. The long-term results of the SCID disease spectrum have been evaluated in few studies. We sought to evaluate the pre- and post-transplant manifestations of SCID patients and determine factors that have impact on the patients' survival.

Method: We included 54 SCID patients (classical SCID, atypical ASCID, Omenn syndrome), followed at Marmara University Department of Pediatric Allergy and Immunology to this study. We retrieved patients' features for their medical records. T cell receptor repertoires were analyzed by flow cytometry.

Results: The age of patients at diagnosis was $25,2 \pm 53,2$ months and follow-up time was $40,06 \pm 44,04$ months. Symptom onset and diagnostic ages were significantly high in atypical SCID ($p=0.001$; $p<0.001$), and also autoimmune manifestations were more common in this group ($p=0,016$). The most common disease form was T-B-NK+, and *RAG* (recombination activating) gene mutation was the prominent genetic defect among patients. Overall survival rate was $82,1 \pm 7$. Peripheral blood stem cell source and genotype other than *RAG* had significant impact on CD4⁺T cells immune reconstitution after transplantation ($p=0,044$, $p=0,035$; respectively). Phenotypical donors and peripheral blood stem cell source provided significantly high B-cell reconstitution ($p=0,002$, $p=0,028$). Furthermore, conditioning regimen had better B-cell reconstitution ($p=0,003$). Post-transplant T-cell receptor diversity was sufficient in the patients and showed an equal distribution pattern as healthy controls. Overall survival rate was lower in patients who were transplanted during active infection or received stem cells source from mismatched donors ($p=0,030$, $p=0,015$).

Conclusions: Early diagnosis and timely transplantation of SCID patients will offer better prognosis. The clinical and laboratory markers determined in our study are helpful to guide the physicians during treatment of patients and for the prediction of the prognosis.

Keywords: Severe combined immune deficiencies, bone marrow transplantation, immune reconstitution, T cell repertoire, prognosis

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin farklı bileşenlerini etkileyen ve bu nedenle farklı klinik bulgular ile ortaya çıkan nadir bir hastalık grubudur. Ağır kombine immün yetersizlikler (SCID), primer immün yetersizliklerin en ağır formlarından olup fonksiyonel T hücrelerinin yokluğu veya disfonksiyonu ile karakterize olup, hücresel ve humoral immüniteyi etkilemektedir. Geç tanı konulduğunda hayatı tehdit edici olması nedeni ile pediatrik bir acildir. Etkilenen yenidoğanların başlangıçta büyüme gelişmesi genellikle normal iken, birkaç ay sonra geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle persentil kaybedebilmekte ve büyüme gelişme geriliği ile baş vurabilmektedir.

Kombine immün yetmezlikler immünolojik fenotipe göre sınıflandırılmakta olup, T ve B hücrelerinin varlık durumuna göre T(-)B(-) ve T(-)B(+) olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu iki ana grup, doğal öldürücü hücrelerinin varlığına göre de iki ayrı gruba ayrılmaktadır. Tipik SCID hastaları T hücrelerinin yokluğu ile primer immün yetmezliklerin en ağır formunu oluşturmakta olup, erken tedavi edilmezlerse genelde hayatın ilk yılında kaybedilmektedirler.

Ağır kombine immün yetmezliğinin tedavisinde kemik iliği transplantasyonu (KİT) etkinliği gösterilmiş tek ve en başarılı tedavi yöntemidir. İnsan lökosit antijen (HLA) uyumlu kardeşten yapılan KİT, %90'ın üzerinde sağkalım oranını sağlamaktadır. Nakil özellikle hayatın ilk 3,5 ayında yapıldığında daha başarılı olmaktadır. Tanı yaşı, enfeksiyonlar, canlı aşılar, altta yatan genetik neden, nakil sırasında kullanılan tedavi protokolleri ve nakil sonrası komplikasyonlar ve enfeksiyonların sağkalım üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Allojenik ve otolog hematopoietik kök hücre nakli sonrası başarılı sonuçlar esas olarak yeterli immün rekonstitüsyona dayanmaktadır. Özellikle viral enfeksiyon ve hastalık relapsını belirleyen T hücre rekonstitüsyonu, transplantasyon sonrası uzun dönem prognozu belirleyen majör faktör olup, T hücre rekonstitüsyonunun ne zaman tamamlandığı net olarak bilinmemektedir. T hücresi rekonstitüsyonun gecikmesinde, nakil tipi, transplant materyali, graftın T hücresi özellikleri, graft versus host hastalığı gelişmesi ve derecesi (GVHH) rol oynamaktadır.

Nakil sonrası CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre repertuarlarında belirgin değişiklik olduğu, KİT sonrası yeni repertuarlar geliştii gösterilmiş olup, tedavi yanıtı kötü olan hastalarda T hücre repertuarlarında çeşitliliğin daha az olduğu saptanmıştır. Genetik faktörlerin de immün rekonstitüsyona etkisi olduğu bilinmektedir. Bazı tek gen mutasyonu olan hastaların diğer hastalara göre transplant sonrası T hücre sayısında, total ve naıve T hücre sayılarında farklılıklar olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Hala konu üzerine birçok çalışma olmakla beraber, hazırlama rejimi alan hastaların transplant sonrası birinci senede bakılan kimerizm oranları ve T ve B sayılarında da farklılıklar olduğu da bilinmektedir. T hücre rekonstitüsyonunu etkileyen bir diğer faktör donör tipi olup, akraba dışı donör ve tam uyumlu kardeşten yapılan KİT sonrası immün yanıt ve sağkalım arasında farklılıklar olup, nakil sonrası T hücre ve B hücre rekonstitüsyonun tam uyumlu nakillerde uyumsuz nakillerden daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

T hücre repertuarının karakterizasyonu T hücrelerinin immün durumunu göstermede, KİT sonrası patojenik T hücrelerini izlemede önemli bir biyobelirteçtir. Ancak KİT sonrası T hücresi reseptör (TCR) repertuarının tam olarak ne zaman geliştii, hangi faktörlerin etkiledii tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde SCID'ler batı toplumlarına göre çok daha sık görölmesine rağmen bu hastalıklarla ilgilenen merkezlerin azlığı ve tanısıl kısıtlılık önemli bir sorundur. Aynı zamanda SCID'lerde nakil sonrası TCR repertuarını araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle nakil sonrası dönemde repertuar gelişimi üzerine etki eden faktörlerin araştırılması ve belirlenmesi erken müdahale için yol gösterici olabilecektir. Projemizde sunduğumuz özgün tasarım modeli ile, kliniğimizde takipli ağır kombine immün yetmezlik olgularının tanı yaşı, enfeksiyonlar, canlı aşılarda, altta yatan genetik neden, nakil sırasında kullanılan tedavi protokolleri ve nakil sonrası komplikasyonlar ve enfeksiyonlar gibi klinik ve laboratuvar özelliklerinin geriye yönelik olarak taranarak sağkalım üzerine etki eden faktörler araştırıldı. Ayrıca hastaların nakil sonrası birinci yılda T hücre repertuarı incelenmiş ve prognoz üzerine etkili olan faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler immün sistemin gelişimini, fonksiyonunu, etkileyen otuzdan fazla tanımlanmış farklı tipi bulunan bir hastalık grubudur. Şimdiye kadar en az 400 farklı tek gen mutasyonunun PİY'e yol açtığı saptanmıştır (1). Birçok vakada monojenik aktarılmakla birlikte bazı primer immün yetmezlikler daha kompleks polijenik bir kalıtımla aktarılmakta; genetik ve çevresel faktörler de fenotipik çeşitliliğe neden olmaktadır. İzole IgA eksikliği dışında diğer tüm formlar nadir görülmektedir. Prevalans ortalama 10000 canlı doğumda bir olup, ülkemizde olduğu gibi akraba evliliğinin fazla olduğu toplumlarda bu oran daha yüksektir (2, 3). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda immün yetmezlik sıklığı 10000 doğumda bir ile 50000 doğumda bir arasında bildirilmekle beraber, 2020 IUIS'da (International Union of Immunological Societies) tüm immün sistem hastalıklarının gerçek prevalansının 1/1000-1/5000 arasında olduğu bildirilmiştir (4).

Primer immün yetmezlikler immün sistemin etkilenen komponentine göre sınıflanmakta olup; doğal bağışıklık sistemi ve edinilmiş bağışıklık sisteminin etkilenmesine bağlı olarak karşımıza farklı immün sistem yetmezlikleri olarak çıkmaktadır. Doğal immün sistemin etkilendiği hastalıklar fagositer ve kompleman sistem hastalıkları olup, edinilmiş bağışıklık sisteminin etkilendiği hastalık grubunu ise antikor hastalıkları ve kombine immün yetmezlikler oluşturmaktadır (2). Kombine immün yetmezlikler T hücrelerinin gelişimi ve/veya fonksiyonunda bozukluk ve bozuk antikor yanıtı ile seyreden heterojen bir hastalık grubu olup kombine immün yetmezlikler bu hastalık grubunun en ağır formunu oluşturmaktadır.

2.1.2 Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

2.1.2.1 Ağır kombine immün yetmezliklerde epidemiyoloji

Ağır kombine immün yetersizlikler koruyucu T ve B bazen de NK (Doğal öldürücü) hücrelerin yokluğu veya disfonksiyonu ile karakterize, hücresel ve humoral immüniteyi etkileyen, buna bağlı ağır enfeksiyonlarla seyreden ve tedavi edilmezse genellikle bir yaş öncesinde ölümle sonuçlanan primer immün yetmezliklerin en ağır formudur (2). Türkiye PİY'ler arasında görülme sıklığı %2'yi bulmaktadır (5).

Ağır kombine immün yetmezlikler 75000 ile 100000 doğumda bir ile nadir bir hastalık olduğu bilinmektedir (6). Bu oran yeni doğan tarama sıklığının artması ile son çalışmalarda 58000’de bire kadar düşmüştür (7). Türkiye’de ise bu oran 10000’de bire kadar yükselmektedir (3), Çoğu tipi otozomal çekinik kalıtıldığı için özellikle akraba evliliğinin yüksek olduğu Ülkelerinde hastalık prevalansı daha yüksektir (7). Akraba evliliğinin sadece sıklığı arttırmadığı aynı zamanda bu hastalıklara neden olan genetik mutasyon çeşitliliğini ve dağılımını da arttırdığı düşünülmektedir.

2.1.2.2 Ağır kombine immün yetmezliklerde moleküler pathogenez

Altta yatan mekanizmalara bakıldığında ağır kombine immün yetersizlikler dört ana gruba ayrılmaktadır (8);

- 1- Gamma zincir sitokin reseptörlerinde sinyal iletim defektleri
(*JAK3, IL7R alfa*)
- 2- Defektif preTCR/TCR sinyali (*CD3 ve CD45*)
- 3- Defektif V(D)J rekombinasyonu (*RAG1/RAG2 ve Artemis*)
- 4- Pürin metabolik bozukluklarına bağlı lenfosit prekürsör hücre ölümü
(*ADA ve PNP eksikliği*)

2.1.2.2.1 Sitokin sinyal iletim ve rekombinasyon defektleri

T lenfositlerin antijenlere cevabının doğru şekilde oluşması için, reseptörler aracılığı ile doğru sinyalleri alması gerekmektedir. Ağır kombine immün yetmezlikle sonuçlanan birçok genetik neden bu sinyal iletim yollarındaki bozukluklar ve büyüme faktörlerinin eksikliği sonucu gelişir. T hücre reseptörü, major histokompatibilite kompleksi (MHC) içerisindeki antijeni tanıdığı zaman, TCR ile bağlı olan CD3 kompleksi alt üniteleri ile sinyal iletimi oluşur. Bu CD3 kompleksinin zincirlerinden bir tanesinin eksikliği T lenfosit sayılarının azalmasına ve T-B+NK+ SCID fenotipine yol açar (9). Öte yandan CD3 aktive olduğunda sinyal tirozin kinaz ile ZAP70’e iletilir. Önemli bir sinyal iletim molekülü olan ZAP70 defekti, hastalarda CD8 düzeylerinde çok ciddi düşmelere neden olmaktadır. CD45 molekülü sinyal kompleksinin eski haline dönmesini sağlarken eksikliğinde T-B+NK+ immün yetmezlik fenotipi gösterilmiştir (9). T hücresinin fonksiyonu ve yaşamı için

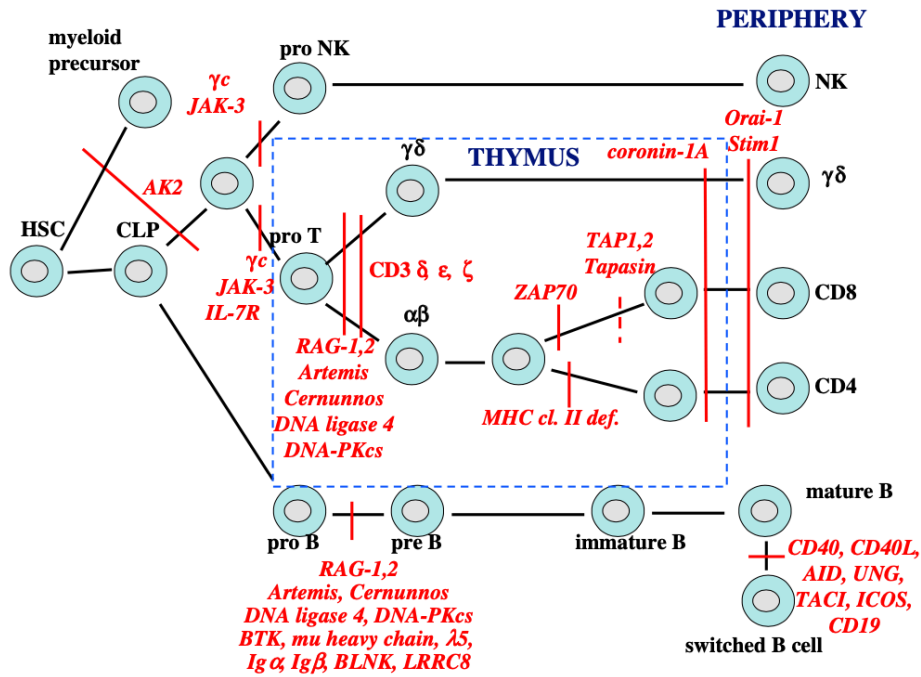
TCR/CD3 oluşumu ve sinyali gerekirken aynı zamanda birçok sitokin ile uyarılması da gerekmektedir.

T ve B hücrelerinin gelişim süreçlerinde DNA yapılarında yeniden düzenleme ile antijen reseptörleri kodlanmakta, buna V(D)J rekombinasyonu denilmekte T ve B hücre reseptörlerinin (yüzey IG'ler ve TCR'ler) çeşitliliği V(D)J somatik gen rekombinasyonu sayesinde meydana gelmektedir. Pre-T hücresi reseptör ekspresyonu timosit gelişiminde önemli bir basamak olup, rekombinaz aktive edici genlerin (*RAG1* ve *RAG2*) ürünleri olan proteinler T hücresi reseptöründe ve immünglobulin zincirlerinde DNA parçalanmasını sağlamakta ve böylece V(D)J rekombinasyonu başlamakta, başarısız sonuçlanan rekombinasyonlarda T ve B hücrelerinde apoptoz gelişmekte, NK hücrelerinde ise bu apoptoz mekanizması görülmemektedir. *RAG1*, *RAG2* gen ya da DNA tamirinde rol oynayan *DCLRE1C* (Artemis) gibi gen defektleri pre-TCR ve pre-BCR ekspresyonunda hataya neden olmakta ve başka bir grup otozomal resesif T(-)B(-)NK(+) SCID ile sonuçlanmaktadır (10). Yine CD3 kompleksinde pre-TCR sinyal mekanizmasını etkileyen mutasyonlar da SCID nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 1).

Sitokin aracılı sinyal yolundaki mutasyonlarda T (-) B (+) SCID görülebilmekte olup, X'e bağlı geçiş gösteren grupta genelde gamma zinciri (gamma c) kodlayan *IL2RG* geninde mutasyon görülmektedir. Gamma c zinciri IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 sitokin reseptörlerinde yer almaktadır. Bu sitokinler uygun sitokin reseptör zinciri ile gamma c zincirinin oligomerizasyonunu, JAK1 (Janus Kinase1) ve JAK3 aktivasyonunu ve sonuç olarak STAT fosforilasyonunu ile çok sayıda genin aktifleşmesini sağlamaktadır (9).

Sitokin sinyal yolağındaki defektler SCID vakalarının birçoğunu oluşturmakta olup, gamma zincirini kodlayan IL-2 reseptör gamma gen defektinin neden olduğu SCIDX1 (X' bağlı), vakaların %40'ını oluşturmaktadır (10). Bu gamma zinciri bir intrasellüler tirozin kinaz olan Janus Kinase'a bağlı olup, JAK3 gamma zincir aracılı sinyal iletimini sağlamakta olduğu için, *JAK3* defektleri SCIDX1 den ayırt edilmesi güç olan otozomal resesif aktarılan farklı bir fenotip olarak karşımıza çıkmaktadır (10, 11).

Sitokin reseptörlerinin gamma komponentini kodlayan *IL2RG* defektinde olduğu gibi özellikle T ve NK hücrelerinin IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 sinyal yolağında kullanılan protein defektleri T(-)B(+) ağır kombine immün yetersizliklere neden olmaktadır. IL-7 reseptör yolağındaki defektler T hücrelerinin gelişimini etkilemekte ancak B ve NK hücre gelişiminde etkilenmeye neden olmamakta olup, IL-15 reseptör yolağındaki defektler ise NK hücrelerinin gelişiminde bozukluklara neden olmaktadır (9). Bu yolaklardaki defektler B hücre gelişimini etkilememekte ancak IL-4 reseptör sinyal yolundaki bozukluklar nedeni ile B hücreleri yeterli antikor yanıtı oluşturmamaktadır (9, 10). Şekil 1’de T, B ve NK hücrelerinin gelişimi ve SCID ile ilişkili genlerin yaratmış olduğu gelişimsel anormallikler gösterilmektedir.



Şekil 1: PIY ile sonuçlanan B ve T lenfosit gelişim defektleri (Notarangelo LD, 2010)

2.1.2.2.2 Lenfosit prekürsör gelişim defektleri

Retiküler disgenezis ve adenoazin deaminaz (ADA) eksikliğinde lenfosit prekürsörlerinin gelişimi etkilenmekte ve ağır lenfopeni ile seyretmektedir. Adenozin

deaminaz pürin metabolizmasında bir enzim olup, ADA eksikliğinde hücre içi çok sayıda adenozin ve deoksiadenozin metaboliti birikmekte ve kemik iliği ve timusta çok sayıda lenfosit prekürsörünün apoptozu ile sonuçlanmaktadır. Adenozin deaminaz eksikliği işitme bozuklukları, kostokondral anormallikler ve karaciğer toksisitesi gibi multisistemik tutulum ile karşımıza çıkmaktadır (12). Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) enzimi de pürin metabolizmasında rol oynayan başka bir enzim olup, SCID'lerin %1-2'lik bir kısmını oluşturmaktadır (12).

2.1.2.2.3 Hipomorfik mutasyonlar ve Omenn Sendromu

Bazı ağır kombine immün yetmezlikli yenidoğanlarda normal sayıda T hücresi saptanabilmektedir. Leaky SCID olarak bilinen bu ağır kombine immün yetmezlik fenotipinde bazı hastalarda SCID'e neden olan genlerde hipomorfik mutasyon ya da maternal engrafman saptanmıştır (13). Bu hastalarda T hücresi ve T hücre reseptör ekzisyon halkası (TREC) sayısı düşük olup, Omenn sendromu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Omenn sendromlu hastalarda bir transkripsiyon faktörü olan otoimmün regülatör protein ekprese eden meduller timik epitel hücrelerinde azalma olduğu ve bu nedenle self reaktif T hücrelerinin klonal delesyonunda sorun olduğu gösterilmiştir (14). Bu hastalarda bir otoantijen ya da ekzoantijenin bazı T hücre klonlarını aktive ettiği; yeterli T hücre reseptörü ve immünglobulin üretemeyen bu hücrelerin apoptozdan kurtulmakta olduğu bilinmektedir (15). Lenf nodlarında ve timusta lenfosit sayısı düşük olmasına rağmen aktive olmuş, otolog, fonksiyonsuz yardımcı T hücreleri periferik kanda bulunmakta ve bu hücreler cilt, karaciğer, dalak gibi organları infiltre etmektedir (16). Bu hastalarda minimal V(D)J rekombinasyonu az sayıda T hücresi oluşumunu sağlamakta ve bu hastalar lenfadenopati, hepatosplenomegali, eozinofili, döküntü, kronik ishal, artmış IgE düzeyi ile karşımıza çıkmaktadır (13).

Hipomorfik mutasyonlar ile seyreden SCID'ler azalmış T hücresi fonksiyonu ile seyretmekte ve otolog T hücreleri aktif olmaktadır. Bu hastalarda yine tipik SCID bulguları bulunmakla birlikte aynı zamanda inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ile lenfoproliferatif hastalıklar da eşlik edebilmektedir (13). Yine daha hafif fenotipte, daha geç başlangıçlı, granülomatöz ve otoimmün hastalıklar ile seyreden hipomorfik *RAG* mutasyonları da bu grupta yer almaktadır.

İlk olarak ADA eksikliği olan hastalarda gösterilmiş olan somatik mutasyonlar da, SCID ilişkili gen defektlerinde hastalık fenotipini değiştiren başka bir mekanizmadır (17). Yine viral enfeksiyonlar ve çevresel faktörler de özellikle hipomorfik mutasyonların olduğu SCID ve ilişkili hastalıkların fenotipik spektrumunda değişikliklere yol açabilmektedir.

Gebelik süresince maternal T hücrelerinin transplasental geçişi görülürken bu hücreler fetal T hücresi tarafından yok edilir. Fonksiyonel T hücresinin az sayıda görüldüğü ağır kombine immün yetersizlikli bazı hastalarda ise maternal T hücreleri yok edilememekte ve bu hücreler mitojenik uyarılara duyarlı olmaktadır. Bu hücreler antijenik olarak aktif hale gelerek allojenik hematopoietik kök hücre reddi ve nakil sonrası GVHH'e neden olabilmektedirler (18). Bu nedenle bu hastaların Omenn sendromu ve atipik SCID hastalarından maternal hücreler gösterilerek tanı olarak ayırt edilmesi gerekmektedir.

2.1.2.3 Ağır kombine immün yetmezliklerde klinik özellikler

Ağır kombine immün yetersizlikler, T ve/veya B hücrelerinin yokluğu/azlığı veya fonksiyon kaybı, enfeksiyöz ve otoimmün bulgularla seyir gösterir. Etkilenen hastalar hayatın erken döneminde ağır viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyon ile karşımıza çıkmakta olup; kronik ishal ve büyüme gelişme geriliği de sık görülen bulgulardandır. Ağır kombine immün yetmezlikler immünolojik fenotipe göre sınıflandırılmakta olup, T ve B hücrelerinin varlık durumuna göre T-B-, T-B+ olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu iki ana grup, doğal öldürücü hücrelerinin varlığına göre de iki ayrı gruba ayrılmaktadır (8) (Tablo 1).

Tablo 1: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Sınıflaması

T-B+NK-	T-B+NK+	T-B-NK-	T-B-NK+
IL2RG	IL7R	ADA	LIG4
JAK3	CD3δ	AK2 (Retiküler disgenез)	RAG1
	CD3ε		RAG2
	CD3ζ		DCLRE1C (Artemis eksikliği)
	CORO1A		NHEJ1 (Cernunnos XLF)
	PTPRC (CD45 Eksikliği)		PRKDC (DNA-PKcs deficiency)
	FOXP1		

Ağır kombine immün yetmezlikler erken yaşta tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlandığından gerçek pediatrik bir acildir. Bu hastaların genellikle doğum öyküsü normal olup, hayatın ilk birkaç ayında ağır enfeksiyonlar, sık tekrarlayan ve uzun süren ishal, enfeksiyonlara sekonder gelişen villöz atrofi, malabsorpsiyon ve büyüme gelişme geriliği ilk başvuru şikayeti olabilmektedir. Bu hastalarda Kandida, Sitomegalovirüs (CMV), Ebstein Barr Virüs (EBV), Pneumocystis carinii enfeksiyonları etken olarak saptanmakta ve çok ağır seyredebilmektedir. Hayatın ilk aylarında maternal IgG koruyuculuğu nedeni ile bakteriyel enfeksiyonlar daha nadir görülmekte iken bu hastalar daha ileri yaşlarda uzamış otit media, Stafilokok ya da Pseudomonas invazif enfeksiyonları ile karşımıza çıkabilmektedir. Oral kandida enfeksiyonları en sık görülen fungal enfeksiyondur; invazif fungal enfeksiyonlar ise daha nadir olmakta birlikte bu hastalarda fatal seyretmektedir. Geç tanı alan ve aşı olan infantlarda aşı sonrası invazif tuberküloz enfeksiyonları da ilk klinik bulgu olabilmektedir. Özellikle BCG aşısı sonrası enjeksiyon yerinde inflamasyon ve ülserasyon, rotavirüs aşısı sonrası kronik ishal yine SCID'in ilk bulgusu olabilir (8). Adenozin deaminaz eksikliğinde alveoler proteinozis ve kemik anomalileri gibi; Ligaz 4 eksikliği gibi DNA tamir bozukluklarında mikrosefali ve nörolojik gelişim bozukluğu gibi etkilenen gene göre de spesifik klinik bulgular görülmektedir (8).

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda genellikle ilk bir yaşta bulgu görülmekte olup bazı hastalar hipomorfik mutasyonlar sonucu oluşan SCID kliniği ile daha hafif bir fenotip ile de karşımıza çıkabilmektedirler (8).

Hastalarda enfeksiyonlara ek olarak, allojenik hücreler reddedilemediği için GVHH da görülebilmektedir. Maternal kaynaklı lenfositler, postnatal kan ve kan ürünü transfüzyonu allojenik hücrelerin kaynağı olabilmektedir. Fonksiyonel T hücrelerinin yetersizliği ve anneden intrauterin geçen lenfosit rejeksiyon yanıtı olmaması sebebi ile cilt bu lenfositler ile infiltre olur (19). Maternofetal GVHH gelişen bu hastalar cilt tutulum bulguları ile de başvurabilirler (19).

Fizik muayene bulgularında oral moniliyazis, diaper dermatit, hepatosplenomegali, lenfadenopati, BCG'itis, nöromotor gerilik, boy kısalığı gibi bulgular saptanabilmektedir. Özgeçmişte aile öyküsü, akraba evliliği ve özellikle altı ay altı sebebi bilinmeyen bebek ölümleri öyküde önem taşımaktadır (20).

Ağır kombine immün yetmezliklerin T hücrelerinin gelişim basamaklarında genetik defektler ve T hücrelerinin tam yokluğu ile karakterize olduğu bilinmekle birlikte, genetik çalışmaların artması ile T hücresi gelişiminde ve fonksiyonunda inkomplet defektler ile gelişen immün disregulasyon ile sonuçlanan bir grubun olduğu artık bilinmektedir (8). Bu hastalık grubu çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmekte olup otoimmünite, inflamasyon ve lenfoproliferatif hastalık gibi klinik bulgular sık görülmekte ve eşlik eden bu bulgular tanıya yönlendirici olması açısından önem taşımaktadır.

2.1.2.4 Ağır kombine immün yetmezliklerde laboratuvar bulgular

Tipik SCID hastalarında hemogram ilk ve en basit tetkik olup, lenfopeni ilk saptanan laboratuvar bulgusu olabilmektedir. İmmünglobulin düşüklüğü görülebilmekle birlikte, maternal geçiş nedeni ile yaşamın ilk aylarında IgG normal olabilmesi, IgA'nın fizyolojik olarak düşük olabilmesi ve Omenn sendromunda IgE'nin yüksek düzeylerde olması gibi nedenlerle bu hastalarda her zaman immünglobulin düşüklüğü saptanamayabilir

İmmün fenotiplemede CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD45RA (naive T hücresi) hücre sayıları ve yüzdeleri ise tanı için esas belirleyici tetkik olmaktadır. Lenfopeni tanı için yönlendirici bir laboratuvar bulgusu olmakla beraber bu hastalarda kan sayımı normal olarak bulunabilir. Bu nedenle geçirilmiş enfeksiyonlar ve büyüme gelişme geriliği gibi eşlik eden bulguların değerlendirilmesi tanı için büyük önem taşımaktadır. Naive T hücrelerinin eksikliği ya da daha spesifik olarak recent thymic emigrant (RTE-CD4+CD45RA+CD31+) hücrelerinin eksikliği timik disfonksiyonun önemli bir laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Fitohemaglutin (PHA) ile azalmış çoğalma önemli bir tanı kriteri olmakla birlikte düşük T lenfosit sayısı ile bunu göstermek zor olabilmektedir (20).

2.1.2.5 Ağır kombine immün yetmezliklerde genetik

Ağır kombine immün yetmezlikler immünolojik fenotipe göre sınıflandırılmakta olup, T ve B hücrelerinin varlık durumuna göre T-B-, T-B+ olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu iki ana grup, doğal öldürücü hücrelerinin varlığına göre de iki ayrı gruba ayrılmaktadır. B(+), NK(-) ağır kombine immün yetmezlikler, hem T hem de

NK hücrelerinin gelişimini etkileyen moleküler defektler sonucunda gelişmektedir. Konvensiyonel olarak SCID'ler, B ve NK hücrelerinin varlığına göre sınıflandırılmakla beraber klinik başvuru şekilleri çok farklı farklı fenotiplerde olabilmektedir. Günümüzde SCID'e çok çeşitli genetik defektlerin neden olabileceği bilinmektedir. Son yıllarda bunlara her geçen gün yeni bir gen defekti eklenmektedir. İlk moleküler defekt 1972 yılında Dr.Robert A.Good tarafından ADA eksikliğinin bulunması ile tanımlanmış, sonrasında *IL2RG* reseptör defektinin de tanımlanmasıyla moleküler çalışmalar devam etmiştir. Günümüzde ise *IL2RG*, *JAK3*, *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *PRKCD*, *IL7RD*, *CD3D*, *CD3E*, *CD3Z*, *LAT*, *LIG4*, *PTPRC*, *CORO1A*, *AK2*, *ADA*, *RAC2*, *XLF/NHEJ1* ve *PNP* başta olmak üzere ağır kombine immün yetersizlik ile ilişkili 20 moleküler defekt bilinmektedir (4, 20-22). Bilinen genetik defektler olmakla birlikte, SCID heterojenik bir genetik hastalık grubu olup, prospektif bir kohort çalışmasında hastaların sadece %7'sinde SCID'e neden olan bilinen bir mutasyon saptanmıştır (21) (Tablo 2).

Tablo 2: SCID Olgularında İmmüfenotip ve Gen Tablosu

İMMÜFENOTİP	GEN	OMIM NUMARASI
T-B+NK-	IL2RG JAK3	300400 600802
T-B+NK+	IL7R PTPRC CD3D CD3E CD3Z CORO1A LAT	608971 608971 615617 615615 610163 605000 617514
T-B-NK+	RAG1 RAG2 DCLRE1C PRKDC NHEJ1 LIG4	601457 601457 602450 615966 611290 608037
T-B-NK-	AK2 ADA	267500 102700

T-B+ SCID'lerde genelde sitokin sinyal yolağındaki mutasyonlar neden olmaktadır. Hastaların çoğunda γ zincirini kodlayan *IL2RG* reseptör geninde mutasyon görülmekte ve X'e bağlı SCID olarak karşımıza çıkmaktadırlar (23). Otozomal resesif T-B+ SCID'ler daha nadir görülmekte olup *JAK3* ve *IL7RA* genlerindeki defektler sonucunda görülmektedirler. Dört CD3 zincirinden birisinde olan defektler ise T-B+ SCID'lerin ayrı bir grubunu oluşturmaktadırlar (8).

T-B- SCID'lerde V(D)J rekombinasyonunda bir defekt saptanmakta olup *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *LIG4* ve *XLFI* (*Cernunnos*) gen mutasyonları tipik ve atipik SCID ile sonuçlanmaktadır (8).

Bununla beraber aynı gen defekti birçok hastalık fenotipinin ortaya çıkmasına neden olabilmekte olup *RAG* gen mutasyonu olan hastalar karşımıza SCID'den otoimmüniteye kadar çok farklı fenotiplerle karşımıza gelebilmektedir (24).

2.1.2.6 Ağır kombine immün yetmezliklerde tanı

Primary İmmune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) tipik SCID hastalarını leaky SCID ve Omenn sendromu ile ayırmak için tanı kriterlerini; 2000 ile 2009 seneleri arasında Güney Amerika' da 27 merkezden 332 SCID tanılı enzim tedavisi, gen terapisi ve nakil olan hastalar üzerine yapılan bir çalışma ile güncellemiştir (22) (Tablo 3). En son tanı kriterleri, tipik ağır kombine immün yetersizlik tanısı koymak için; T hücre sayısının azlığı veya yokluğu (CD3 hücre sayısının 300 ün altında olması) ve T hücre fonksiyonun düşük olması ya da maternal T hücresinin bulunmaması olarak güncellenmiştir (13). Klinik özelliklerden çok immünolojik faktörlerin ele alınarak yapıldığı bu sınıflamada retiküler disgenезis hastaları hariç tipik SCID hastaları T hücresinin 300'ün altında olduğu grupta incelenmiş, retiküler disgenезis hastaları ise Omenn grubunda sınıflanmıştır.

Tablo 3: Ağır kombine İY olgularında Tanı Kriterleri (PIDTC'e göre)

TİPİK SCID	ATİPİK SCID	OMENN SENDROMU
T hücre Yokluğu veya Düşük T Hücre Sayısı (CD3 <300/μL)	T lenfopeni - 0-2 yaş <1000/μL - 2-4 yaş <800/μL - >4 yaş <600/ μL	Jeneralize eritrodermi
VE	VE	VE
T hücre yanıtsızlığı (<%10 Proliferatif yanıt)	Meternal engraftmant yokluğu	Maternal engraftmant yokluğu
VEYA	VE	VE
Maternal engraftmant yokluğu	Düşük T hücre yanıtı (<%30 Proliferatif yanıt)	CD3>300 μL
		VE
		Düşük veya olmayan T hücre yanıtı (< %30)
		YA DA
		Major kriterlerden en az biri, 8 kriterden 4'ü - Hepatomegali - Splenomegali - Lenfadenopati - Eozinofili - IgE yüksekliği Major kriterler - Flow sitometre ile saptanan oligoklonal T Hücreleri - CD3 veya CD4 hücrelerinin >%80'inin CD45RO olması - Düşük T hücre yanıtı (%30 proliferatif yanıt)

2.1.2.7 Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Tedavi

Ağır kombine immün yetmezlik pediatrik bir acil olup, prognoz için enfeksiyon ve organ hasarı gelişmeden tanı konulması ve erken nakil özellikle de 3,5 ay öncesinde yapılan nakil büyük önem taşımaktadır. Hematopoietik kök hücre nakli ağır kombine immün yetersizlikte etkinliği gösterilmiş en önemli tedavi yöntemidir.

Primer immün yetmezliklerde hematopoietik kök hücre nakli ilk kez 1968 yılında ilk olarak Wiskott-Aldrich ve X'e bağlı ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda denenmiş ve yanıt alınmış, sonrasında son 50 yılda bu konu üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (25). Nakil sonrası uzun dönem etkiler net olarak bilinmemekle birlikte,

uzun dönem yanıtın altta yatan genetik defekte, kök hücre kaynağına, nakil yaşına, nakil yapılana kadar hastanın geçirmiş olduğu enfeksiyonlara, pre-transplant alınan hazırlayıcı tedavi rejimine bağlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tüm immün yetmezlikli hastalar için ciddi enfeksiyon ve organ hasarı oluşmadan yapılan nakillerin sonuçlarının daha iyi olduğu artık bilinmektedir (26).

2.1.2.8 Hematopoietik kök hücre nakil başarısını etkileyen faktörler

2.1.2.8.1 Nakil yaşı

Hayatın ilk aylarında yenidoğan taraması ile ağır enfeksiyon geçirmeden tanı alan ve nakil yapılan hastalarda da başarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Özellikle 3,5 aydan önce yapılan nakillerde başarının daha yüksek olduğu gösterilmiş olup; nakil yapılmış 240 hastanın alındığı bir çalışmada alternatif donörden yapılan nakillerin bile, tam uyumlu kardeştan yapılan nakiller kadar başarılı olduğu gösterilmiş ve 3,5 aydan önce nakil olan, enfeksiyon geçirmemiş hastaların 5 yıllık sağkalımı %94 olarak saptanmış (26). Buckley ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan 77 SCID hastasının alındığı bir çalışmada beş ayın altında yapılan nakillerde sağkalım oranı %95 iken, daha geç yapılan nakillerde sağkalım oranı %76 olarak saptanmıştır (27).

2.1.2.8.2 Nakil öncesi geçirilen enfeksiyonlar

Nakil öncesi hastanın klinik durumu geçirmiş olduğu enfeksiyonlar ve alınan tedaviler ile nakil yaşının nakil başarısını etkilediği bilinmektedir. Nakil yaşının 3,5 ayın üzerinde olduğu ve aktif enfeksiyonu olan hastalarda nakil başarısının çok daha düşük olduğu gösterilmiştir (26). Başka bir çalışmada tam uyumlu kardeş dışı nakillerde bile 3,5 ayın altında yapılan, enfeksiyon oranının düşük olduğu gruptaki sağkalımın çok yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

Yine 2010 ile 2014 tarihleri arasında 100 SCID hastasının incelendiği başka bir çalışmada enfeksiyonsuz nakile giden hastalarda iki yıllık sağkalım oranı %90, enfeksiyon geçiren hastalarda ise %81 bulunmuştur (28). Bu nedenle tanı alan hastaların nakil öncesi uygun izolasyon koşullarında izlenmesi hastane enfeksiyonlarından korunması büyük önem taşımaktadır. Hastaların yine nakil öncesi

viral, fungal ve bakteriyel ajanlara karşı almış olduğu profilaksiler, bu enfeksiyonlar açısından önemli olmakta ve doğrudan nakil başarısını da etkilemektedir.

2.1.2.8.3 Moleküler Defekt ve Genetik

Moleküler defektin de nakil başarısını etkilediği bilinmekte olup, T(-)B(-)SCID ‘lerde özellikle de *DCLRE1C* ve *RAG* mutasyonu olan hastalarda başarının daha düşük olduğu bilinmektedir (29). Altta yatan genetik tanının immün rekonstitüsyona etkisine bakıldığında ise, nakil sonrası birinci yılda *IL2RG*, *IL7R* ve *JAK3* mutasyonu olan hastaların T hücresi sayılarının ve naife T hücresi oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28).

Altta yatan hastalığa göre donör kimerizminin nakil sonrası başarıyı etkilediği hipotezi ile yapılan başka bir çalışmada, *RAG* eksikliği olan hastalarda düşük seviyede kimerizm ile yeterli T ve B hücresi repertuar ve fonksiyonu oluşturmakta iken; yetersiz donör kimerizminin olduğu Wiskott-Aldrich’li hastalarda T hücresi repertuarının daha az olduğu ve bu hastalarda artmış otoimmünite ile ilişkisi saptanmıştır (30).

Yine başka bir çalışmada ikisi de T(-)B(-)NK(+) fenotipinde olan *RAG* mutasyonu olan hastaların *DCLRE1C* mutasyonu olan hastalara göre sağkalım oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Yine aynı çalışmada *RAG* mutasyonu olan hastalardaki T hücre rekonstitüsyonunun *IL2RG/JAK3*, *IL7R/CD3/CD45* ve *ADA* mutasyonu olan hastalardaki T hücre rekonstitüsyonundan daha düşük olduğu; *DCLRE1C* mutasyonu olan hastalardaki T hücre rekonstitüsyonunun da *IL2RG/JAK3* mutasyonu olan hastalardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmadaki B hücre rekonstitüsyonuna bakıldığında ise *ADA* ve *IL7R/CD45/CD3* genotiplerinde immünglobulin replasman tedavisinin kesilme olasılığının *IL2RG*, *JAK3*, *RAG* ve *DCLRE1C* mutasyonlu hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31).

2.1.2.8.4 Donör ve Donör kaynağı

Nakil sonrası sağkalım çok merkezli retrospektif kohortlarda %65-70 (29), daha yakın zamanda yapılan prospektif çalışmalarda %85-90 olarak gösterilmiştir (31). Sağkalım üzerine etki eden en önemli faktörlerden birisinin donör tipi olduğu, tam uyumlu kardeşten yapılan nakilin sağkalım süresini anlamlı olarak etkilediği ve tüm diğer

nakil tipleri arasında en yüksek sağkalım oranının tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerde olduğu gösterilmiştir (31). Doku HLA uyumsuz nakillerde aynı zamanda GVHH oranının da daha yüksek olduğu bilinmektedir (32).

Tam uyumlu kardeşten yapılan kemik iliği nakli ile akraba dışı vericiden periferik kan kök hücre nakil yapılan pediatrik hastaların kıyaslandığı başka bir prospektif bir çalışmada; akraba dışı vericiden nakil yapılan grupta T hücresi rekonstitüsyonun ortalama 100 gün daha geç olduğu, yine aynı grupta nakil sonrası ikinci yılında TCR çeşitliliğinin daha az olduğu gösterilmiş (33).

Donör kaynağı ve HLA uyumunun nakil sonrası başarıyı ve immün rekonstitüsyonu etkilediği bilinmekte olup altta yatan birçok mekanizma bulunmaktadır. Doku HLA uyumlu ve uyumsuz nakillerde başarıyı etkileyen bir faktör hazırlayıcı rejim verilmesidir. Doku HLA uyumlu nakillerde donör kaynaklı matür T lenfositler alıcıda daha hızlı çoğalabilmekte ve engrafman sağlanabilmektedir. Doku HLA uyumsuz nakillerde ise genelde hazırlayıcı rejim verilmekte ve alıcıdaki esas T hücresi kaynağı timus olmaktadır ve bu naive fenotipteki T hücrelerinin dolaşımında görülmesi daha uzun zaman almaktadır (34).

Donör kaynağı olarak optimal kök hücre seçimi ile ilgili uzun dönem ve geniş çaplı bir çalışma bulunmamakla beraber düşük doz hazırlık rejimi alanlarda periferik kan kök hücresi nakil kaynağı olarak kullanıldığında daha yüksek tam veya miks tip kimerizm sağlandığını gösterilmiştir. (35) Ancak çocuklarda miyeloablatif rejim kullanılan hastalarda GVHH'i gelişimini düşük düzeyde tutmak için daha çok kemik iliği nakil kaynağı olarak tercih edilmektedir. Buradaki amaç GVHH'i en düşük düzeyde tutmaktır (36).

Yine benzer bir çalışmada donör tipinin sağkalımı etkileyen major faktörlerden birisi olduğu öne sürülmüş ve tam uyumlu kardeşten yapılan nakilde ortalama sağkalım oranı %97 olarak bulunmuştur. Uyumsuz akraba içi yapılan hazırlayıcı rejim verilmeyen nakillerde sağkalım oranı %74, hazırlayıcı rejim alanlarda %66, diğer nakil tiplerinde ise sağkalım %74 saptanmıştır (26). Aynı çalışmada nakil sonrası T hücre rekonstitüsyonunun tam uyumlu nakillerde uyumsuz nakillerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada B hücre rekonstitüsyonuna bakıldığında ise tam

uyumlu kardeşten yapılan nakillerde B hücre kimerizminin %80 olduğu, uyumsuz akraba içi yapılan nakillerde ise bu oranın %39 olduğu saptanmıştır (26).

2.1.2.8.5 Hazırlayıcı rejim

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda kemik iliği transplantasyonu sonrası uzun dönem görülen etkiler ve sağkalımda nakil öncesi verilen hazırlayıcı rejim protokolleri önemli olmaktadır. Bu hastalarda transplantasyon sonrası uzun dönemde GVHH, sekonder maligniteler, lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar gibi komplikasyonlar görülmekte ve uzun dönem sağkalımı etkilemektedir (37).

Nakil öncesi hazırlayıcı rejim verilmesi tartışmalı bir konu olup, sağkalımı arttırdığına dair net bir öneri yoktur (38). Hazırlayıcı rejim almayan hastalarda en önemli avantajlar uzun dönem kemoterapiye sekonder toksisitelerin görülmemesi ve GVHH oranının düşük olmasıdır. T-B-NK+ SCID fenotipinde yer alan Artemis, DNA Ligaz 4, Cernunnos-XLF eksiklikleri radyosensitif immün yetmezlikler olarak bilinmekte olup (38); bu gruptaki hastalara verilen alkilleyici ajanların uzun dönem etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda Artemis eksikliği ve yine T-B-NK+ SCID grubunda olan RAG eksikliği hastalarında yapılmış bir çalışmada hazırlayıcı rejim verilmesinin sağkalımı etkilemediği, GVHH gelişim oranlarında fark olmadığı saptanmakla beraber; *Artemis* olgularında uzun dönemde enfeksiyon oranlarının daha fazla olduğu ve büyüme gelişme geriliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (39).

Bununla birlikte miyeloablatif ajanlar içeren hazırlayıcı rejim, T ve B hücrelerinin rekonstitüsyonu ile doğrudan ilişkili kök hücre engraftmanını sağlamakta olup; hazırlayıcı rejim almayan hastalarda donör miyeloid hücre engraftmanın daha düşük olduğu bilinmektedir (40). Retrospektif çalışmalarda hazırlayıcı rejim alan hastalar ile almayan hastalarda sağkalım açısından fark gösterilememiş olmakla beraber, T ve B lenfosit rekonstitüsyonun uzun dönem prognoz ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle B hücrelerinin olmadığı (*RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*) ya da non-fonksiyonel B hücrelerinin olduğu (*JAK3*, *IL2RG*) ağır kombine immün yetmezliklerde nakil sonrası normal B lenfosit fonksiyonu için genellikle hazırlayıcı rejim gerekmektedir (26, 40).

Genellikle hazırlayıcı rejim verilmeden tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerde sağkalım oranı %90'nın üzerinde olup; bu vakaların %25'inde, B lenfosit engraftının olmaması nedeni ile uzun dönem immünoglobulin tedavisi gerekmektedir (41). İmmünoglobulin tedavisi ihtiyacını azaltmak için birçok merkezde bu hastalarda azaltılmış toksisiteli hazırlayıcı rejim tedavisi verilmektedir (41).

Nakil sonrası 100.günde CD3 sayısı 300'ün altında olan, CD8 sayısının 50'nin altında olduğu, kısıtlı V β repertuarı olan hastalarda ölüm oranının ve ikinci nakil oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda iki yıl içerisinde ikinci nakil oranlarına bakıldığında hazırlayıcı rejim olarak düşük yoğunluklu (RIC) ve miyeloablatif (MAC) alan hastalarda bu oranın daha düşük olduğu, aynı grupta nakil sonrası 100.gün ile birinci yıl arasında bakılan T, B ve miyeloid hücre kimerizm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28). Yine aynı çalışmada hazırlayıcı rejim alan gruptaki hastaların birinci yılında intravenöz immünoglobulin tedavisi kesilme oranına bakıldığında bu sürenin bu grupta daha kısa olduğu gösterilmiştir.

Hazırlayıcı rejim alan ve almayan hastaların nakil sonrası immün rekonstitüsyonunun incelendiği bir başka bir çalışmada ise hazırlayıcı rejim almayan hastaların IVIG tedavisini daha uzun süre aldığı bulunmuştur (42).

Hazırlayıcı rejim verilmesinin uzun dönem B hücre engraftını sağladığı bilinmekte olup farklı genotiplerde hazırlayıcı rejim verilmesinin ve özellikle alkilkeyici ajanların uzun dönem etkisi ile ilgili çok daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.2.8.6 GVHH gelişimi

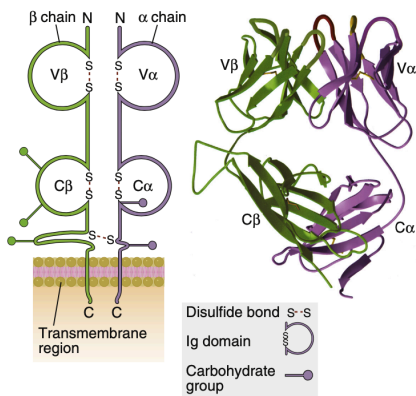
Nakil sonrası GVHH donörün naive T hücrelerinin hastanın MHC antijenlerini tanınması ile gelişmektedir. GVHH gelişimini önlemek için GVHH profilaksisi verilmekte ve profilaksi olarak methotreksat, takrolimus, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, sirolimus gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bazı tedavi rejimlerinde hazırlayıcı rejime ek olarak anti-timosit globulin ve alemtuzumab gibi ajanlar eklenmektedir. Alternatif ve yeni bir tedavi rejimi özellikle HLA uyumsuz nakillerde nakil sonrası siklofosfamid uygulanmasıdır (38). Siklofosfamid donörün kök hücrelerini

etkilemezken, selektif olarak aktive olmuş donör T lenfositlerine karşı toksik olup bu yolla GVHH gelişimi önlenebilmektedir.

2.1.2.8.7 Nakil sonrası immün rekonstitüsyon gelişimi

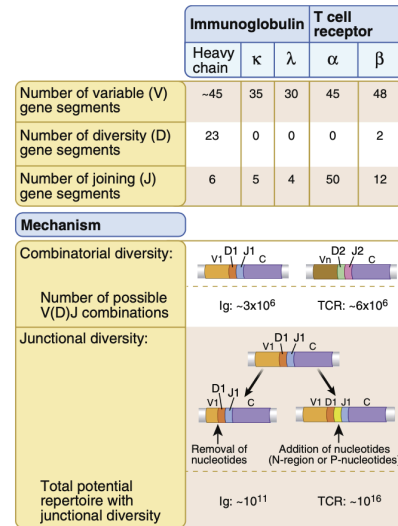
2.1.2.8.7.1 T Hücre reseptörü ve immün repertuvar gelişimi

İmmün sistem T ve B hücreleri membranlarında antijen spesifik reseptör bulundurmakta ve her hücreye spesifik olan bu reseptörlerin çeşitliliği immün repertuvarı oluşturmaktadır. Bu reseptörler yapısal ve sinyal iletim mekanizmaları açısından benzemekle beraber her hücrenin özellikle antijen tanıma bölgelerinde antijenik yapıya özgün yapısal farklılıkları vardır. T hücre reseptörleri MHC kompleksleri ile sunulan antijenleri tanıyan ve her biri sabit (constant) ve değişken bölgelerden (variable) oluşan; bu değişken bölgeleri de α ve β zincirleri içeren heterodimerik bir membran proteinidir. Lenfosit öncüllerinde immünoglobulin ve TCR genleri bulunmaktadır. TCR gen bölgesindeki α ve β zincir gen bölgelerinin her birisi çok sayıda değişken gen segmenti ve sabit gen segmenti taşımaktadır. Bu iki gen bölgesinin arasında ise D (Diversity) ve J (Joining) gen bölgeleri bulunmakta olup antijen reseptörlerinin çeşitliliği esas olarak bu V, D, J gen bölgelerinde gerçekleşen rekombinasyon mekanizmaları ile sağlanmaktadır (43).



Şekil 2a: T Hücre Reseptör Yapısı

Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology



Şekil 2b: TCR Repertuvar Gelişim Mekanizması

Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology

Nakil sonrası immün rekonstitüsyon gelişiminde T hücre reseptör çeşitliliği esas basamağı oluşturmaktadır. İmmün rekonstitüsyon gelişiminin gecikmesi nakil sonrası enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olup bu sebeple nakil sonrası T hücre repertuvar analizi ve izlemi önem taşımaktadır. Uzun dönem immün rekonstitüsyonun temelini ise timus kaynaklı T hücreleri oluşturmaktadır. Çoğu nakil sonrası komplikasyonlar ve GVHH nakilden sonraki erken dönemde gerçekleştiği için erken rekonstitüsyon daha büyük önem taşımaktadır. Nakil sonrası ilk bir ayda timus kaynaklı T hücreleri gösterilememekte olup, nakilden hemen sonra görülen T hücrelerinin donör kaynaklı CD45RO+ hafıza hücreleri olduğu bilinmektedir (44). Nakil sonrası dördüncü aydan sonra ise CD8+T hücre çeşitliliğinin azaldığı ve yerini timus kaynaklı T hücrelerine bıraktığı gösterilmiştir. Bu timus kaynaklı T hücrelerinin çeşitliliğinin daha fazla olduğu gösterilmekle beraber ilk 4 ayda çok az sayıda görülmektedir (44).

Omenn olgularında fonksiyonsuz oligoklonal T hücreleri bulunmakta olup, periferik kandaki T hücre repertuvarının özellikle de periferik ve timik TCRVβ repertuvarlarının düşük olduğu saptanmıştır (16, 45). Bu periferdeki oligoklonal T hücrelerden bazılarında ise spesifik dominant reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir (46). Bu oligoklonal yapı hastalarda görülen otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.2.8.7.2 İmmün Rekonstitüsyon

Allojenik ve otolog HSCT sonrası başarılı sonuçlar esas olarak yeterli immün rekonstitüsyona dayanmaktadır. Özellikle viral enfeksiyon ve hastalık relapsını belirleyen T hücre rekonstitüsyonu, transplantasyon sonrası uzun dönem prognozu belirleyen majör faktördür. T hücre rekonstitüsyonunun ne zaman tamamlandığı net olarak bilinmemekte olup iki yolla gerçekleştiği düşünülmektedir. Timus bağımlı yolla timusun normal boyut ve fonksiyon gerekliliği nedeni ile naife T hücrelerinin artışı geç olup, T hücre rekonstitüsyonu KİT sonrası aylar sürmektedir. Timus bağımsız yolla ise donör kaynaklı matür T hücreleri kaynak olduğu için rekonstitüsyon süresi daha kısadır (47). T hücresi rekonstitüsyonun gecikmesinde, nakil tipi, transplant materyali, greftin T hücresi özellikleri, GVHH gelişmesi ve derecesi rol oynamaktadır. Nakil sonrası CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre repertuvarlarında belirgin değişiklik olduğu, KİT sonrası yeni repertuvarlar geliştiği gösterilmiş olup

tedavi yanıtı kötü olan hastalarda T hücre repertuvarlarında çeşitliliğin daha az olduğu bilinmektedir (48).

T hücresi reseptörü T hücre yüzeyinde bulunmakta; alfa, beta, gamma, delta zincirlerinden oluşmakta ve MHC kompleksleri ile spesifik antijen tanımada görev almakta ve bu sayede T hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonu gerçekleşmektedir.

1990'ların başından beri TCR repertuar analizi nakil sonrası T hücre repertuvarlarını incelemek için kullanılmakta olup günümüzde allojenik, otolog, akraba dışı, kord kanı, periferik kan gibi farklı nakil tiplerinde T hücre repertuvarlarını kıyaslamak için kullanılmaktadır. Şimdiye kadar nakil öncesi ve nakil sonrası T hücre reseptörlerinin kıyaslandığı birçok çalışma bulunmakta olup, nakil sonrası birinci ayda TCR V β çeşitliliğinin belirgin olarak arttığı artık net olarak bilinmektedir (48).

Nakil sonrası immün rekonstitüsyon ortalama altıncı ayda başlamakta olup hastaların çoğunda anormal repertuvarların üç yıla kadar devam ettiği bilinmektedir (48). Nakil sonrası T hücreleri incelendiğinde erken dönemde görülen T hücreleri CD45RO(+) fenotipinde olup, timüs kaynaklı hücreler CD45RO(-) fenotipinde olmaktadır (49). Yenidoğan döneminde yapılan nakillerde immün rekonstitüsyon daha hızlı olmasına rağmen bu hastalarda CD45RO(-) naive T hücrelerinin anlamlı sayıda bulunması bile aylar sürmektedir (49).

Yenidoğan döneminde yapılan nakillerde immün rekonstitüsyonun değerlendirildiği bir çalışmada hayatın ilk 28 gününde yapılan nakillerde regülatuar T hücrelerinin daha erken dönemde artmaya başladığı, daha yüksek sayıda olduğu ve bu hastalarda sağkalım oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (50).

İmmün rekonstitüsyonun tamamlanmamasının; nakil sonrası enfeksiyon riskini, nakil sonrası komplikasyon, GVHH gelişimi ve hastalığın rekürrens riskini arttırdığı gösterilmiştir (48). Yapılan başka bir çalışmada nakil sonrası ilk beş yılda ölümlerin majör nedeninin GVHH gelişimi ve nakil sonrası enfeksiyonlar olduğu saptanmış olup, T hücre rekonstitüsyon durumunun izlemi nakil başarısını göstermekte büyük önem taşımaktadır (51).

B hücre rekonstitüsyonunu etkileyen birçok faktör bulunmakta olup, nakil öncesi geçirilen enfeksiyonlar, donör tip ve kaynağı, HLA uyumu, nakil öncesi verilen

hazırlayıcı rejim tedavileri ve genotip etkisi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hazırlayıcı rejim verilmesinin B hücre engrafmanını sağlayan en önemli faktörlerden olduğu bilinmekte olup 2018’de yapılan bir çalışmada miyeloablatif ajanlar içeren hazırlayıcı rejim tedavilerinin, B hücrelerinin rekonstitüsyonu ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). B hücre rekonstitüsyonunu etkileyen bir diğer faktör HLA uyumu olup, nakil sonrası T hücre ve B hücre rekonstitüsyonun tam uyumlu nakillerde uyumsuz nakillerden daha yüksek olduğu gösterilmiş olup, haploidentikal nakillerde de immün rekonstitüsyon oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir (26, 38). Uzun dönem IVIG ihtiyacını belirleyen bir diğer faktör genotip olup; bilinmektedir ki B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesi için özellikle gamma zincir ve JAK3 sinyal iletimi gerekmektedir. O nedenle B hücre engrafmanının olmadığı nakil sonrası olgularda X-SCID ve JAK3 eksikliğinde antikor üretimi gerçekleşemeyecektir (38). *RAG* gen mutasyonu da immün rekonstitüsyonun daha geç olduğu bir genotip olduğu bilinmektedir (38).

Ağır kombine immün yetmezlik pediatrik bir acil olup, nakil sonrası prognoz için enfeksiyon ve organ hasarı gelişmeden tanı konulması büyük önem taşımaktadır. Hastaların erken dönemde tanı alması, erken yaşta transplantasyonun yapılması tedavide ilk basamak hedefi oluşturmaktadır.

Nakil sonrası uzun dönem etkiler net olarak bilinmemekle birlikte, uzun dönem yanıtın altta yatan genetik defekte, kök hücre kaynağına, nakil yaşına, nakil yapılana kadar hastanın geçirmiş olduğu enfeksiyonlara, pre-transplant alınan hazırlayıcı tedavi rejimine bağlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı tarafından 2008-2020 tarihleri arasında izlenen ve SCID tanısı alan hastaların dosya verileri geriye yönelik olarak incelendi. Çalışma boyunca nakil olmuş olan hastaların nakil sonrası değerlendirmeleri ve immün rekonstitüsyon analizleri hastalardan alınan örneklerden gerçekleştirildi. Bu çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunuldu, çalışmaya **09.2019.511** protokol numarası ile **10.05.2019** tarihinde onay alındı. Çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklendi (**Proje No: SAG-C-TUP-250919-0288**).

Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve onam formu imzalatıldı.

İmmünolojik çalışmalar ve analizler Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Çalışma Planının Özeti

Çalışma grubumuz Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş ve edilmekte olan ağır kombine immün yetmezlik tanılı 54 hastadan oluşmaktadır.

Ağır kombine immün yetmezlik tanısı ile izlenen hastaların dosya verileri üzerinden;

- Demografik
- Klinik; başvuru yaşı, semptomların başlangıç yaşı, geçirilen enfeksiyonlar, tutulan sistemler, verilen tedaviler
- Tanı anı laboratuvar verileri ve immün fenotipleme sonuçları retrospektif olarak tarandı.

Nakil yapılmış olan hastaların ise nakil sırasında kullanılan donör tipi, nakil tipi, geçirilen enfeksiyonlar, tedavi rejimi, rekonstitüsyon ve kimerizm oranları ve komplikasyonları değerlendirildi. Hastaların nakil sonrası 3, 6, 12. ayda ve çalışma sırasındaki son değerlendirme vizitindeki kan örneklerinde yapılan ayrıntılı immün fenotipleme sonuçları analiz edildi. Nakil sonrası birinci yılını tamamlayan olgularda

T hücre reseptör repertuarı akan hücre ölçer yöntemi ile değerlendirildi. Repertuar çalışılan hastaların değerleri benzer yaştaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldı.

Nakil olan ve birinci yılını doldurmuş olan hastalardan alınan kan örnekleri Çocuk Allerji ve İmmünoloji Laboratuvarında değerlendirildi;

- Venöz kan örneklerinden yüzey boyama yöntemi ile geniş immünofenotipleme yapılarak analiz edildi
- Venöz kan örneklerinden TCRV β analizi yapıldı.

Hastalardan venöz kan alımı için onam formları etik kurul gerekenlerine uygun şekilde açıklama yapılarak onaylatıldı.

Bu tez çalışmasına dahil edilen tüm bireylere, hazırlanmış olan “**Gönüllü Bilgilendirme Formu**” okutuldu ve “**Gönüllü Onam Formu**” onayları alındı.

3.2 Çalışmada Kullanılan Malzemeler

- EDTA’lı kan alma tüpü (Mor kapaklı)
- 5 ml Örnek tüpü (Beckman Coulter, 2523749)
- 3 ml’lik steril pastör pipeti (Citotest Labware Manufacturing, London; 31027003US)
- 2 μ l - 20 μ l’lik otomatik pipet (Axygen Scientific, USA)
- 20 μ l - 200 μ l’lik otomatik pipet (Axygen Scientific, USA)
- 100 μ l - 1000 μ l’lik otomatik pipet (Axygen Scientific, USA)
- VersaLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, A09777)
- CD8 PC7 (Beckman Coulter, 737661)
- CD4 A700 (Beckman Coulter, B10824)
- CD3 APC (Beckman Coulter, IM2467)
- IO Test Beta Mark TCR Vb Repertoire Kit (Beckman Coulter, PN IM3497)

3.3 Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması

3.3.1 PBS solüsyonunun hazırlanması

Konsantrasyonu 150 mM sodyum klorür ve 10 mM fosfat olacak şekilde 1 adet tablet 100 ml distile suda çözdürüldü. Elde edilen solüsyonunun pH değeri 7,2- 7,4 olarak ölçüldü. Her kullanım öncesinde partikülden arındırmak ve mikrobiyal yükünü azaltmak için 0,22 µm' lik filtreden geçirilerek kullanıldı

3.3.2. Antikor mix Hazırlanması

Basit immünofenotipleme tüpü için; CD3 FITC, CD16 PE, CD56 PC5.5, CD4 A700, CD8 PC7, CD19 A750, CD20 PB, CD45KO antikorlarının herbirinden 5 µl alınarak antikor-mix tüpüne eklendi ve tüp vortekslendi.

T lenfosit alt grupları için; CD3 FITC, CD4A700, CD8PC7, CD197(CCR7) PE, CD45RA A750, CD45RO ECD, TCRab APC, TCRgd PC5.5, CD31PB antikorlarından 5 µl alınarak mix tüpüne aktarıldıktan sonra vortekslendi.

B lenfosit alt grupları tüpü için; CD19 A750, CD21 PB, CD38 PC5.5, IgD FITC, CD45KO antikorlarının herbirinden 5 µl alınarak mix tüpüne aktarıldıktan sonra vortekslendi.

3.4 Venöz kandan İmmünolojik Parametrelerin Boyanması

3.4.1 İmmünofenotipleme

Nakil olan hastalardan mor kapaklı edtalı tüplere 3 mL venöz kan alındı. Her hasta için antikorların ekleneceği örnek tüpleri isimlendirildi. Örnek tüplerinin içine yüzey belirteçleri 5'er µl olacak şekilde eklendi. Basit immünofenotipleme T, B, NK hücreler için ilk örnek tüpüne; CD3 FITC, CD4A700, CD8PC7, CD16PE, CD56 PC5.5 yüzey belirteçleri eklendi, üzerine 100 µl tam kan örneği eklendi.

B lenfosit alt grupları için ikinci tüpe; IgD FITC, CD27 PE, CD38 PC5.5, CD3 APC, CD19 A750, CD21 PB, CD45KO yüzey belirteçleri eklendi, sonrasında 100 µl tam kan örneği eklendi.

T lenfosit alt grupları için; CD3 FITC, CD197 PE, CD45RO ECD, TCRgd PC5.5, TCRab APC, CD8 PC7, CD45RA A750, CD31PB, CD45KO yüzey belirteçleri

eklendi, üzerine 100 µl tam kan örneği eklendi. Tüm tüpler içeriklerinin homojen olması için vortekslendi ve oda ısısında karanlıkta 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinden sonra 0,5 mL lizat solüsyonu tüplerin üzerlerine eklendi. 15 dakika oda ısısı ve karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 2 mL PBS eklenerek 1500rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant döküldü. Sonrasında tüplere 0,5 mL PBS eklenerek akım sitometri cihazında hücreler okutuldu (52, 53).

3.4.2 TCRVβ

Çalışmaya dahil edilen bireylerin her birinden mor kapaklı edtalı tüplere 1 mL venöz kan alındı. Her hasta için antikorların ekleneceği örnek tüpleri sekiz tüp olarak isimlendirildi. Örnek tüplerinin içine her tüpe 3.5 µl olacak şekilde sıra ile, CD3 APC CD4 A700, CD8 PC7 yüzey belirteçleri eklendi. Sonrasında;

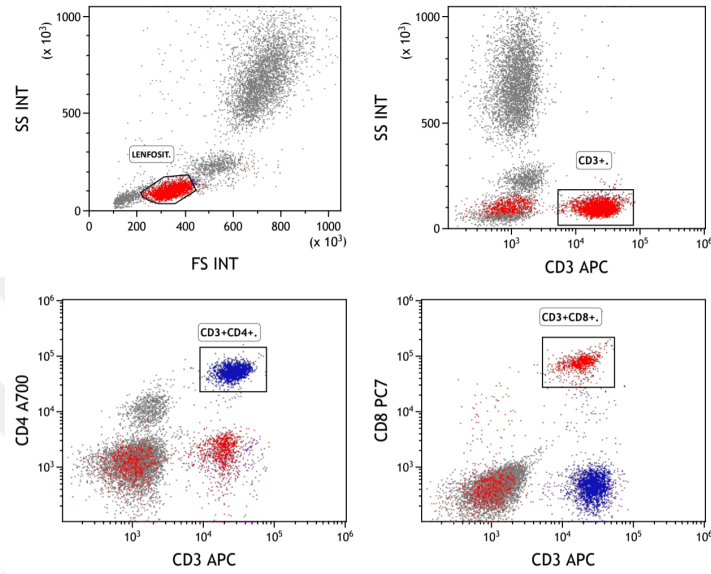
- Test tüpü A'ya 10 µl reagent mix vial A
- Test tüpü B'ye 10 µl reagent mix vial B
- Test tüpü C'ye 10 µl reagent mix vial C
- Test tüpü D'ye 10 µl reagent mix vial D
- Test tüpü E'ye 10 µl reagent mix vial E
- Test tüpü F'ye 10 µl reagent mix vial F
- Test tüpü G'ye 10 µl reagent mix vial G
- Test tüpü H'ye 10 µl reagent mix vial H eklendi.

Reagent mix'ler tamamlandıktan sonra 50 µl tam kan eklendi. Tüm tüpler içeriklerinin homojen karışması için 6-8 sn hızlı bir şekilde vortekslendi ve 15 dakika oda ısısında karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon süresi dolunca tüplerin üzerlerine 0,5 mL lizat solüsyonu eklendi. 15 dakika oda ısısı ve karanlıkta inkübe edildi. Üzerine 2 mL PBS eklenerek 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant döküldü, tüplere 0,5 mL PBS eklenerek akım sitometri cihazında hücreler okutuldu.

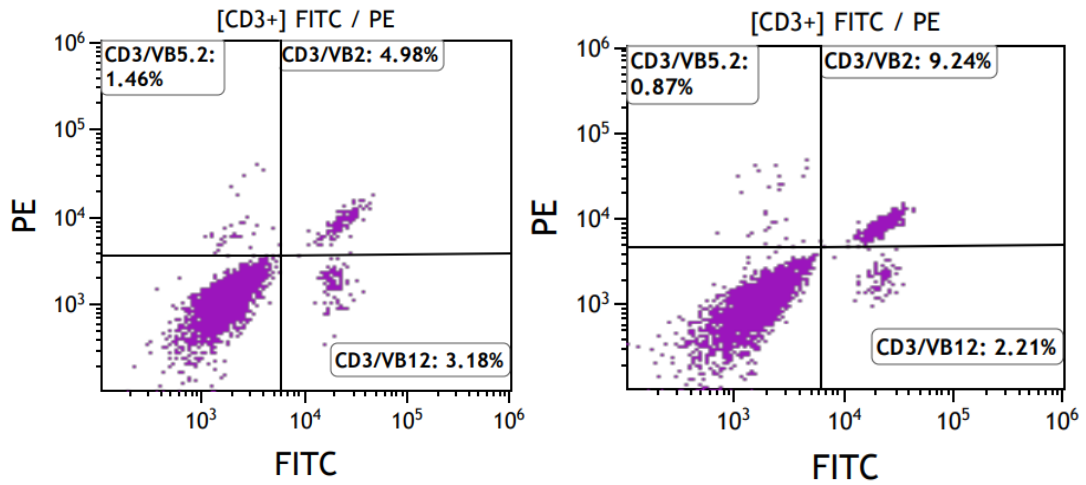
3.5 Analizler

3.5.1 V β Reseptör Analizi

Kapılama stratejisi Şekil 3’de, V β repertuar analizi Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 3: TCR v β Analizi Kapılama Stratejisi



Şekil 4a: TCR V β Analizi- Hasta

Şekil 4b: TCR V β Analizi-Kontrol

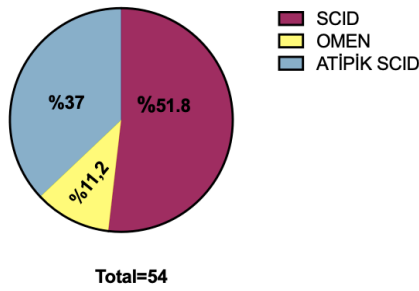
3.6 İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak yüzde, ortanca, aralık, ortalama ve standart sapma'dan faydalanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi uygulandı. İki grup arasındaki niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız örnekler (Independent samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında eşlenik örnekler (Paired samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier analizi ile yapıldı. Sağkalım üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi Cox-Regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 programı ve GraphPad (Prism 8) yardımıyla yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

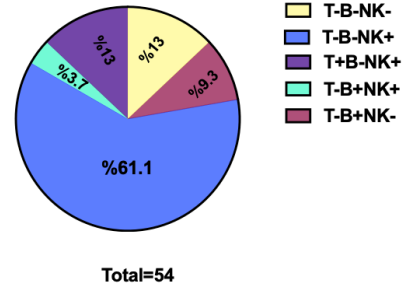
4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya toplam 19'u kız (%35,2), 35'i erkek (%64,8) 54 hasta alınmıştır (Tablo 4). Genel ortalama takip süresi $40,06 \pm 44,04$ ay idi. Klinik, immünolojik ve laboratuvar değerlendirilmeleri ile toplam 54 hastanın alındığı çalışmada PIDTC'nin sınıflamasına göre (Tablo 3), 54 hastanın 28'i (%51,8) SCID; altısı Omenn (%11,1); 20'si (%37) atipik SCID olarak sınıflandı (Şekil 5a). Hastaların T, B ve NK hücre sayılarına göre yapılan sınıflamada yedisi (%13) T-B-NK-; 33'ü (%61,1) T-B-NK+; yedisi (%13) T+B-NK+; ikisi (%3,7) T-B+NK+; beşi (%9,3) T-B+NK- olarak saptandı (Şekil 5b).

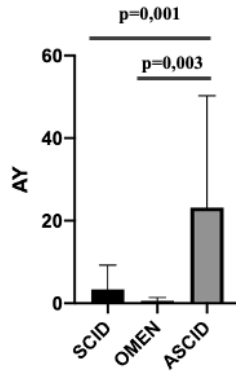


Şekil 5a : Hastaların tanılarına göre dağılımı

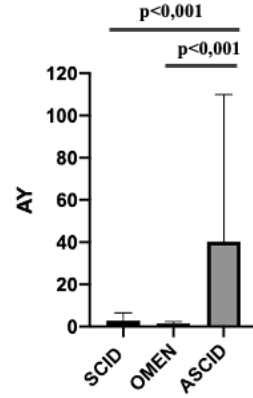


Şekil 5b: SCID alt tipleri

Subgruplar göz ardı edilerek yapılan ilk değerlendirmede hastaların ortalama semptom başlangıç yaşı $10,42$ ay ($\pm 19,42$) olarak saptandı (Tablo 4). Tipik SCID tanılı hastalarda ise ortalama semptom başlangıç yaşı $3,39$ ay ($\pm 5,25$) olup ASCID hastalarına göre ($23,20 \pm 27,09$) daha küçük idi ($p=0,001$) (Şekil 6). Omenn tanılı hastalarda ortalama semptom başlangıç yaşı ($0,58 \pm 0,8$ ay) olarak belirlendi ve ASCID hastalarından ($23,20 \pm 27,09$ ay) anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0,003$). SCID ve Omenn grubundaki semptom başlangıç yaşlarına bakıldığında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,051$).



Şekil 6: Semptom Başlangıç Yaşı



Şekil 7: Tanıdaki Gecikme Süresi

Genel ortalama tanı yaşı 25,28 ay ($\pm 53,23$) olarak saptandı (Tablo 4). ASCID tanılı hastalarda ortalama tanı yaşı 60,30 ay ($\pm 76,15$) saptanmış olup bu oran SCID tanılı hastalarda 5,25 ay ($\pm 5,92$) ve Omenn tanılı hastalarda ise iki ay ($\pm 1,41$) olarak bulundu. Bu oranlarla ASCID hastalarının tanı yaşının SCID grubundaki hastalardan ($p<0,001$) ve Omenn tanılı hastalardan daha geç olduğu görüldü ($p=0,002$, Tablo 5).

Tüm gruplardaki tanıdaki gecikme süresine bakıldığında 16,54 ay ($\pm 45,69$) bulundu. ASCID tanılı hastalarda tanıdaki ortalama tanıdaki gecikme süresi 40,25 ($\pm 69,74$) ay, SCID tanılı hastalarda ise 2,82 ($\pm 3,75$) ay olarak bulundu. Bu süre Omenn fenotipindeki hastalarda ise 1,5 ay ($\pm 0,84$) idi. Omenn ile ASCID grubundaki hastalar kıyaslandığında ASCID hastalarında tanıdaki gecikme süresinin daha fazla olduğu $p<0,001$; SCID tanılı hastalar ile ASCID tanılı hastalar kıyaslandığında yine ASCID hastalarında tanıdaki gecikme süresinin daha fazla olduğu görüldü $p<0,001$, Şekil 7).

Genel sağkalım oranlarına bakıldığında hastaların 31'inin (%57,4) yaşadığı, 23'ünün (%42,6) kaybedildiği saptandı. ASCID grubundaki hastaların 16'sının yaşadığı (%80), dördünün (%20) öldüğü; SCID grubundaki hastaların 12'sinin yaşadığı (%42,9), 16'sının (57,1) kaybedildiği gözlemlendi. Omenn grubundaki hastalara bakıldığında ise üç hastanın (%50) yaşadığı, diğer üç hastanın (%50) ise kaybedildiği saptandı.

Ağır olgular ve Omenn hastalarının genel sağkalım ve nakil sonrası sağkalım kıyaslandığında anlamlı fark saptanmazken, SCID ve ASCID arasında ise genel

sağkalım oranının ASCID daha yüksek saptandı ($p=0,017$). Aynı Şekilde ASCID ve Omenn arasında bir fark bulunmadı.

Nakil olmayan hastaların sağkalımına bakıldığında, ASCID tanılı hastaların nakilsiz sağkalım oranının SCID tanılı hastalardan ($p=0,04$) daha yüksek iken, nakil olmayan SCID ve Omenn hastalarından yaşayan hastanın olmadığı görüldü. Nakil olmayan ve ölen SCID ve Omenn grubundaki hastalar incelendiğinde, SCID grubundaki hastaların ölüm yaşının ($16,23\pm 17,31$ ay) Omenn grubundaki hastalardan ($3\pm 0,1$ ay) daha geç olduğu saptandı ($p=0,047$). Öte yandan, ASCID ve SCID grubundaki nakil olmayan hastaların ölüm yaşı kıyaslandığında, ASCID hastalarının ölüm yaşının ($80.5\pm 47,11$ ay) daha büyük olduğu görüldü ($p=0,009$, Tablo 5).

Tüm hastalara bakıldığında genel ölüm yaşı $23,90$ ay ($\pm 32,93$) saptanmış olup SCID grubundaki hastaların ($13,26\pm 14,44$ ay) ölüm yaşının ASCID grubundaki hastalardan ($75,20\pm 42,49$ ay) daha düşük olduğu saptandı ($p=0,02$). Aynı şekilde Omenn grubundaki hastalarının ortalama ölüm yaşının (5 ± 4 ay) ASCID grubundaki hastalardan ($75,20\pm 42,49$ ay) daha küçük olduğu bulundu ($p=0,013$, Tablo 5).

Toplam nakil olmayan 24 hastanın 17'si (%73,9) kaybedildi. Bilinen ölüm sebeplerine bakıldığında üç hasta pnömoni sonrası solunum sıkıntısı nedeni ile kaybedildi (P6, P7, P10). İki hasta da HLH sonrası ARDS gelişmiş olup solunum yetmezliği ile kaybedildi (P1, P28). Üç hasta ise sepsis nedeni ile kaybedildi (P11, P15, 42).

Hastaların aile öyküsüne bakıldığında yedi hastada (%13,2) kardeşte immün yetmezlik öyküsü olduğu, hastaların 44'ünde (%81,5) akrabalık olduğu saptandı. Kardeş öyküsü ve akrabalığın olmadığı 15 hastanın beşinde (%33,3) ise anne babanın aynı köyden olduğu saptandı (Tablo 4).

Hastaların genetik tanıları Tablo 6'da ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 4: Hastaların Demografik Özellikleri

		Tüm hastalar
Hasta grubu (n, %)	SCID	28 (51,8)
	OMENN	6 (11,1)
	ATİPİK SCID	20 (37)
Alt gruplar (n, %)	T-B-NK-	7 (13)
	T-B-NK+	33 (61,1)
	T+B-NK+	7 (13)
	T-B+NK+	2 (3,7)
	T-B+NK-	5 (9,3)
Erkek/Kız (n, %)		35 (64,8)/19 (35,2)
Semptom başlangıç yaşı (ay); Mean (SD)		10,42 (±19,42)
Tanı yaşı (ay); Mean (SD)		25,28 (±53,23)
Tanıdaki gecikme (ay); Mean (SD)		16,54 (±45,69)
Güncel yaş (ay); Mean (SD)		64,14 (±76,39)
Aile öyküsü (n, %)	Kardeş	7 (13,2)
	Akrabalık	44 (81,5)
	Aynı köy	5 (33,3)
Nakil (n, %)	Yapıldı	30 (55,6)
	Yapılmadı	24 (44,4)
Genel sağkalım (n, %)	Yaşıyor	31 (57,4)
	Exitus	23 (42,6)
Nakil sonrası sağkalım (n, %)	Yaşıyor	25 (83,3)
	Exitus	5 (16,7)
Nakil yapılma yaşı (ay); Mean (SD)		28.47 (±53,75)
Genel ölüm yaşı (ay); Mean (SD)		23.90 (±32,93)
Nakil olmayanların ölüm yaşı (ay); Mean (SD)		29.79 (±38,24)
Nakil sonrası takip süresi (ay); Mean (SD)		37.93 (±41,5)

Tablo 5: Gruplar arası semptom başlangıç yaşları, tanıda gecikme ve takip süresi

Parametre	SCID (N:28)	ASCID (N:20)	OMENN (N:6)	SCID vs ASCID (p-değeri)	OMENN vs ASCID (p-değeri)	OMENN vs SCID (p-değeri)
Semptom başlangıç yaşı (ay) Mean (SD)	3,39 (±5,84)	23,20 (±27,09)	0,58 (±0,8)	0,001	0,003	0,051
Tanı yaşı (ay) Mean (SD)	5,25 (±5,92)	60,30 (±76,15)	2,00 (±1,41)	<0,001	0,002	0,062
Güncel yaş (ay) Mean (SD)	34,52 (±42,98)	120,60 (±90,16)	14.17 (±18,06)	<0,001	0,001	0,044
Tanıdaki gecikme süresi (ay) Mean (SD)	2,82 (±3,75)	40,25 (±69,74)	1,5 (±0,84)	0,001	0,001	0,713
Takip süresi (ay) Mean (SD)	30,75 (±43,38)	40,25 (±42,65)	12,5 (±16,88)	0,003	0,004	0,142
Nakil Yaşı (ay) Mean (SD)	7,13 (±5,71)	72,30 (±77,77)	4,25 (±2,06)	<0,001	0,007	0,226
Ölüm yaşı (ay) Mean (SD)	13,26 (±14,44)	75,20 (±42,49)	5 (±4)	0,020	0,013	0,078
Nakil Olmayan Hastaların Ölüm Yaşı (ay) Mean (SD)	16,23 (±17,31)	80,50 (±47,11)	3 (±0,1)	0,009	0,060	0,047

Tablo 6: Hastalarda Gözlenen Mutasyonlar

Hasta	Gen	Mutasyon	Zigosite	Literatürdeki yeri
P1	-	-	-	-
P2	-	-	-	-
P3	-	-	-	-
P4	-	-	-	-
P5	<i>FOXN1</i>	c.880G >A, p.Tyr294Ile	Homozigot	Yeni
P6	-	-	-	-
P7	<i>IL2RG</i>	c.865C>T, p.Arg289X	Hemizigot	Tanımlanmış
P8	<i>PNP</i>	c.593C>T, p.Pro198Leu	Homozigot	Tanımlanmış
P9	<i>RAG1</i>	c.572delC, p.Pro191Hisfs*10	Homozigot	Yeni
P10	<i>RAG1</i>	c.1175G>A, p.Gly392Glu	Homozigot	Tanımlanmış
P11	<i>RAG2</i>	c.736_736delG, p.Ala246ProfsX18 c.1331C>T, p.Ala444Tyr	Birleşik heterozigot	Tanımlanmış
P12	-	-	-	-
P13	-	-	-	-
P14	<i>RAG1</i>	c.1682G>A, p.Arg561His c.2333G>A, p.Arg778Gln	Birleşik heterozigot	Tanımlanmış
P15	<i>RAG1</i>	c.1421G>A, p.Arg474His	Homozigot	Yeni
P16	<i>DCLRE1C</i>	c.632G>T, p.Gly211Val	Homozigot	Yeni
P17	-	-	-	-
P18	<i>ATM</i>	c.67C>T, p.Arg23X	Homozigot	Tanımlanmış
P19	<i>DCLRE1C</i>	Delesyon 1-4 ekzonlar	Homozigot	Tanımlanmış
P20	-	-	-	-
P21	-	-	-	-
P22	<i>ADA</i>	c.845G>A, p.Arg282Gln	Homozigot	Tanımlanmış
P23	-	-	-	-
P24	-	-	-	-
P25	-	-	-	-
P26	<i>ADA</i>	c.245G>A, p.Arg282Gln	Homozigot	Yeni
P27	<i>ADA</i>	c.478+2T>C	Homozigot	Tanımlanmış
P28	<i>IL2RG</i>	c.719G>A, p.Trp240X	Hemizigot	Yeni
P29	<i>DCLRE1C</i>	c.560T>G, p.Leu187X	Homozigot	Tanımlanmış
P30	-	-	-	-
P31	<i>RAG1</i>	c.1460T>G, p.Met486Arg	Homozigot	Yeni
P32	-	-	-	-
P33	-	-	-	-
P34	<i>IL7Ra</i>	c.616C>T, p.Arg206X	Homozigot	Tanımlanmış
P35	<i>PNP</i>	c.286-18G>A	Homozigot	Tanımlanmış
P36	<i>DCLRE1C</i>	Delesyon 1-3 ekzonlar	Homozigot	Yeni
P37	-	-	-	-
P38	<i>RAG2</i>	c.475C>T, p.Arg159Cys	Homozigot	Tanımlanmış
P39	-	-	-	-

P40	<i>RAG2</i>	c.712delG, p.Val238LeufsX10	Homozigot	Yeni
P41	<i>RAG1</i>	c.1682 G>A, p.Arg561His c.1780-81delinsAC	Birleşik heterozigot	Yeni
P42	<i>ADA</i>	c.454C>A, p.Leu152Met; c.704G>A, p.Arg235Gln	Birleşik heterozigot	Tanımlanmış
P43	<i>DCLRE1C</i>	Delesyon 1-4 ekzonlar	Homozigot	Tanımlanmış
P44	<i>RAG1</i>	c.1187C>T, p.Arg396Cys; c.940C>T, p.Arg314Trp	Birleşik heterozigot	Yeni
P45	<i>RAG2</i>	c.104G>C, p.Gly35Ala	Homozigot	Tanımlanmış
P46	<i>ADA</i>	c.467G>A, p.Arg156His	Homozigot	Tanımlanmış
P47	<i>RAG1</i>	c-16A>G	Homozigot	Yeni
P48	<i>RAG2</i>	c.104G>C, p.Gly35Ala	Homozigot	Tanımlanmış
P49	-	-	-	-
P50	-	-	-	-
P51	<i>IL2RG</i>	c.465C>T, kırılma bölgesi	Hemizigot	Yeni
P52	<i>NHEJ1</i>	c.413C>T, p.Pro138Leu	Homozigot	Yeni
P53	<i>NHEJ1</i>	c.532C>T, p.Arg178X	Homozigot	Tanımlanmış
P54	-	-	-	-

4.2 Klinik Bulgular

4.2.1 Başvuru şikayetleri ve bulguları

Hastaların 43'ünde (%79,6) görülen akciğer enfeksiyonu en sık ilk başvuru şikayeti olarak saptandı. Diğer sık ilk başvuru şikayetleri moniliyazis (n:31, %57,4), döküntü, egzema (n:21, %38,9), tekrarlayan ishal (n:26 %48,1), persiste eden ateş (n:14, %25,9), otit (n:10, %18,5) olarak bulundu. İki hastada (%3,7) eklem şişliği, bir hastada (%1,9) sinüzit, bir hastada (%1,9) menenjit ise başlangıç semptomu olarak saptandı.

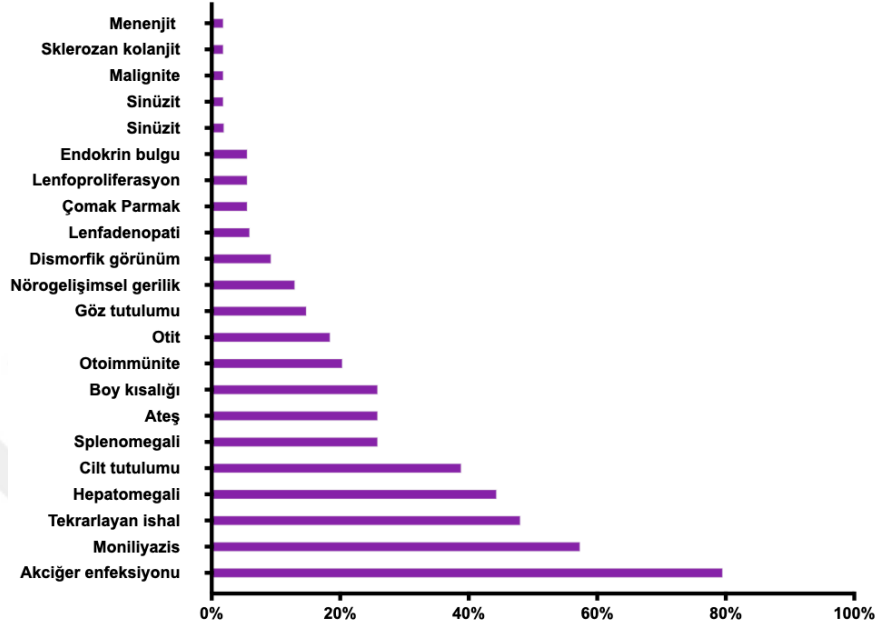
Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında (n:22, %78,6) oral moniliyazi ASCID hastalarından (n:7, %35) daha sık olarak görüldü ($p=0,02$). İlk başvuru şikayeti olarak egzema Omenn fenotipindeki hastaların tamamında (n:6, %100) bulundu. Bu bulgu ASCID (n:9, %45) hastalarından ($p=0,024$) ve SCID (n:6, %21,4) grubundaki hastalardan ($p=0,001$) anlamlı olarak daha sık idi. Atipik SCID hastalarında ileri yaş nedeniyle otitis media daha fazla iken (n:8, %40), SCID (n:2, %7,1) hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulundu ($p=0,01$).

Hastaların başlangıçta fizik muayenelerine bakıldığında 24 hastada (%44,4) hepatomegali, 14 hastada (%25,9) splenomegali saptandı. Hastaların 10'unda (%18,5) lenfadenopati, üçünde (%5,6) lenfoproliferasyon görüldü. Hastaların 21'inde (%38,9) cilt tutulum bulgusu mevcutken, üçünde (%5,6) çomak parmak vardı.

Hastaların beşinde (%9,2) göz tutulum bulgusuna rastlanırken, üçünde (%5,6) endokrin bulgu mevcuttu. Göz bulgusu olarak bir hastada eksudatif retinit, iki hastada CMV retiniti ve herpes keratiti birlikteliği, bir hastada fasial paralizi, bir hastada fungal kitle göz bulgusu olarak saptandı. Endokrin bulgu olarak bir hastada santral hipokortizolizm, iki hastada ise hipotiroidi saptandı. On dört (%25,9) hastada kronik ishal olduğu görüldü. Yedi hastada (%13) nörogelişimsel gecikme mevcuttu. İlginç olarak 14 hastada (%25,9) boy kısalığı gözlemlendi; bu oran ileri yaş nedeniyle ASCID hastalarında (n:10, %50), SCID hastalarından (n:4, %14,3) anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,011$). Hastaların beşinde ise (%9,3) dismorfik görünüm olduğu saptandı (DNA tamir kusuru ile giden immün yetmezlikler - *NHEJ1* ve *DCLRE1C* gen mutasyonları).

Nadir bulgular arasında bir olguda sklerozan kolanjit (P46), bir olguda diffüz büyük hücreli lenfoma (P8) bulundu. Ayrıca iki olgu (P15, P39) nefrotik sendrom kliniği ile

başvururken, bir olgu (P12) osteomiyelit, bir olgu (P33) abse, bir olgunun ise (P32) hemofagositik sendrom nedeni ile tetkik edilirken immün yetmezlik tanısı aldığı saptandı. Hastaların ilk başvuru şikayetleri Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8: Tüm Hastalar İlk Başvuru Sırasındaki Klinik Bulguları

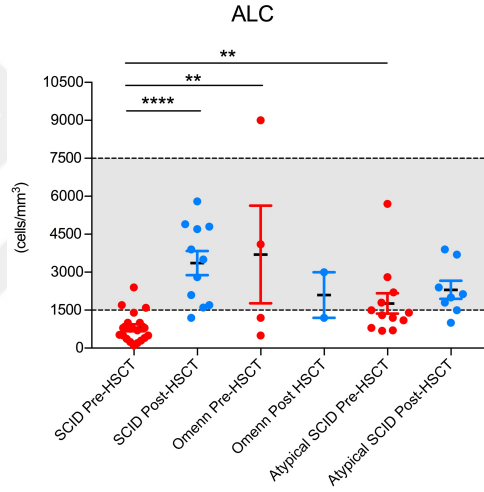
4.2.2 Otoimmün bulgular

On hastada (%20,4) otoimmünite bulgusu varken sadece dört hastada (%7,4) otoantikor pozitifliği saptandı. Otoimmünite bulgusu olarak beş hastada otoimmün hemolitik anemi, iki hastada tiroidit, bir hastada çölyak hastalığı, bir hastada otoimmün hepatit, bir hastada vitiligo saptandı. Hashimoto tiroiditi ve vitiligo tanıları olan bir hastada (P44), anti-GAD (Glutamik asit dekarboksilaz), anti-islet otoantikorları; hemolitik anemisi olan üç hastada (P15, P16, P47) ise direkt coombs pozitifliği saptandı. Otoimmünite görülme sıklığı ASCID hastalarında (n:8, %36,8) anlamlı olarak SCID hastalarına (n:2, %7,1) göre daha yüksekti ($p=0,016$, Şekil 9).

4.3 Tanı Anı Laboratuvar Bulguları

4.3.1 Tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi

Hastaların tanı anı ve nakil sonrası mutlak lenfosit sayıları Şekil 10’da gösterilmiştir. SCID olgularında lenfosit sayısı genellikle $1500/\text{mm}^3$ altında iken (%93), bu değerin ASCID ve Omenn’e göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,013$; $p=0,002$). Nakil sonrası SCID olgularında lenfosit sayısı anlamlı olarak yükselmiştir. ASCID ve Omenn olgularında başlangıç lenfosit sayı ortalaması $1500/\text{mm}^3$ üzerinde idi ve nakil sonrası lenfosit sayısında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Eozinofil sayısı Omenn olgularında daha yüksek idi ($3750\pm8215/\text{mm}^3$) (Tablo 7).



Şekil 10: Tanı Anı ve Nakil Sonrası Mutlak Lenfosit Sayıları

(Gri alan normal referans değerlerini göstermektedir)

Tanı anındaki serum IgG değeri 24 (%44,4) hastada düşük bulundu. Serum IgA değerlerine bakıldığında ise 23 hastanın (%42,5) IgA değeri yaşa göre düşük iken, 34 hastanın (%62,9) IgM değeri yaşa göre düşük olarak saptandı. Omenn olgularının beşinde (%83,3) ise serum IgE değerlerinin yaşa göre yüksek olduğu saptandı.

Tablo 7: Nakil Öncesi Laboratuvar Bulguları

Parametre	SCID	ASCID	OMENN	SCID vs ASCID (p-değeri)	SCID vs Omenn (p-değeri)	ASCID vs Omenn (p-değeri)
WBC/mm ³ Mean (SD)	5775 (±3649)	7126 (±3456)	11696 (±12655)	0,277	0,234	0,605
ANC/mm ³ Mean (SD)	3742 (±2858)	4178 (±2654)	3440 (±2223)	0,512	0,981	0,670
Eosinofil/mm ³ Mean (SD)	604 (±827)	336 (±498)	3749 (±8215)	0,724	0,592	0,676
Lenfosit/mm ³ Mean (SD)	1003 (±1104)	1844 (±1193)	4000 (3426)	0,002	0,013	0,161
CD3 ⁺ T hücre/mm ³ Mean (SD)	49,3 (±99,8)	1201 (±1025)	2727 (±2915)	<0,0001	<0,0001	0,248
CD4 ⁺ T hücre/mm ³ Mean (SD)	12,3 (±17,2)	376 (±298)	2311 (±2518)	<0,0001	<0,0001	0,114
CD8 ⁺ T hücre/mm ³ Mean (SD)	26,6 (±59,2)	592 (±565)	374,6 (±453)	<0,0001	<0,0001	0,181
CD19 ⁺ B hücre/mm ³ Mean (SD)	251,7 (±506,2)	137 (±163)	13,1 (±23,9)	0,1	0,292	0,017
CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK hücre/mm ³ Mean (SD)	498,1 (±737,8)	484 (±579)	869,5 (±491,9)	0,572	0,008	0,181

4.3.2 İmmünolojik Değerlendirme

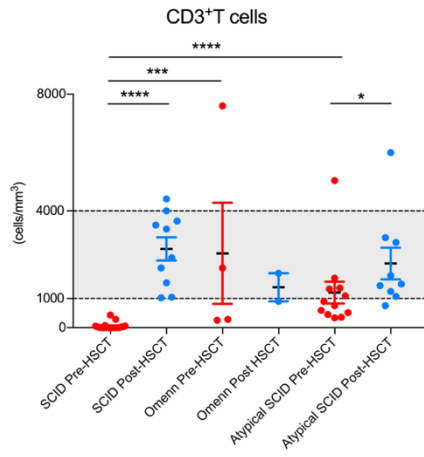
Hastaların mutlak CD3⁺T hücre sayısı Şekil 11’de gösterilmiş olup SCID grubundaki hastalarda tanı anında 1000/mm³’ün altında iken (49.33±99.87/mm³), ASCID ve Omenn’e göre daha düşük olduğu saptandı (p<0,0001, Tablo 7). Nakil sonrası CD3⁺T hücre sayısının SCID grubunda anlamlı olarak yükseldiği görüldü (Şekil 11).

Benzer şekilde CD4⁺T hücre sayısı nakil öncesi SCID hastalarının tamamında 500 mm³’ün altında saptanırken nakil sonrası bu hastaların CD4⁺T hücre sayısı anlamlı düzeyde yükselmiştir (Şekil 12). Omenn ve ASCID hastalarının nakil öncesi CD4⁺T hücre sayısının ise (sırasıyla, 2311±2518/mm³ ve 376±298/mm³) SCID grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu görüldü (p <0,0001, p <0,0001; Tablo 7).

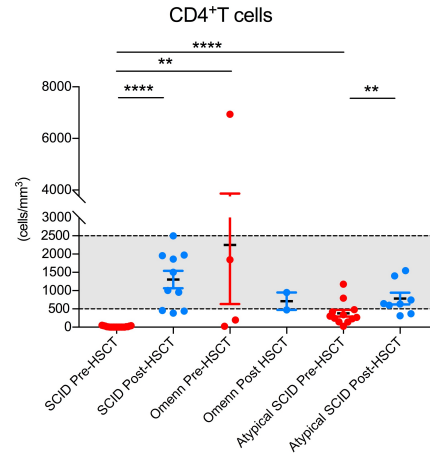
Ağır kombine immün yetmezlik grubundaki nakil  ncesi CD8⁺T hücre sayıları 300/mm³' n altında olup (26,6±59,2/mm³) bu grupta nakil sonrası anlamlı yükselme saptandı ( ekil 13). Öte yandan ASCID ve Omenn hastalarında tanı anındaki CD8⁺T hücre sayıları SCID grubundaki hastalardan yüksek bulundu (p <0,0001, p <0,0001; Tablo 7). CD4⁺CD45RA⁺ hücre oranları SCID ve ASCID oranları anlamlı olarak düşük saptandı ( ekil 14).

Tanı anında ASCID olgularında ise B hücre sayısı, Omenn olgularından yüksek bulundu (Tablo 7). Nakil sonrası SCID grubunda CD19⁺B hücre sayısında anlamlı yükselme görüldü ( ekil 15).

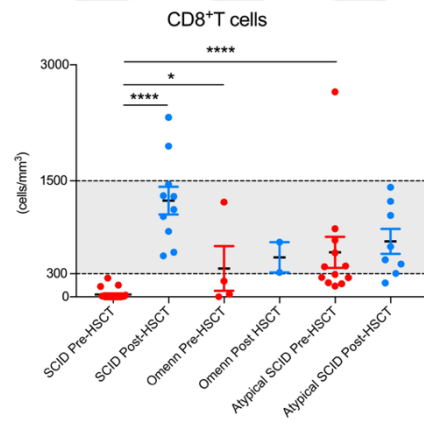
CD16⁺CD56⁺ NK hücre sayısı SCID olgularında Omenn olgularına göre düşük saptandı (p=0,008, Tablo 7). Diğer gruplar arasında ve tüm gruplarda nakil sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( ekil 16, Tablo 7).



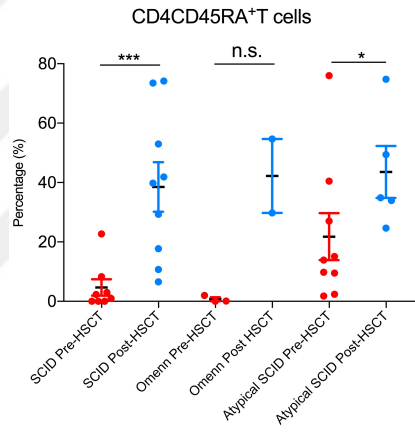
Şekil 11: CD3⁺ T Hücre Sayıları



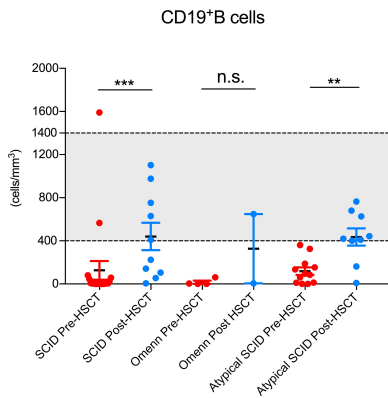
Şekil 12: CD4⁺ T Hücre Sayıları



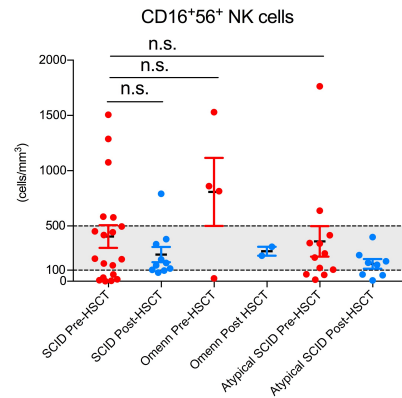
Şekil 13: CD8⁺ T Hücre Sayıları



Şekil 14: CD4⁺CD45RA⁺ T Hücre Sayıları



Şekil 15: CD19⁺ B Hücre Sayıları



Şekil 16: CD16⁺CD56⁺ NK Hücre Sayıları

4.4 Nakil öncesi tedaviler

Ağır kombine immün yetersizlik tanılı ilaç profilaksisi başlanan hastalara bakıldığında 53 hastanın (%98,1) anti-bakteriyal profilaksi, 48'inin (%88,9) anti-fungal profilaksi, 37 hastanın (%68,5) ise anti-viral profilaksi aldığı saptandı. Hastaların 27'sinin ise (%50) anti-tüberküloz ilaç profilaksisi aldığı görüldü. Hastaların yedisinin (%13) ise immünsupresif tedavisi aldığı saptandı.

4.5 Hematopoietik Kök Hücre Nakli

4.5.1 Nakil yapılan hastaların demografik özellikleri

Hastaların 30'una (%55,6) nakil yapıldı. Bu oran SCID hastalarında (n:16, %57,1), Omenn'de (n:4, %66,7), ASCID'de ise (n:10, %50) şeklindeydi.

Hastaların nakil olma yaşına bakıldığında ortalama nakil yaşı 28,47 ($\pm 53,75$) ay saptanmış olup bu oran SCID hastalarda 7,13 ($\pm 5,71$) ay, Omenn hastalarda 4,25 ($\pm 2,06$) ay, ASCID'de ise 72,30 ($\pm 77,77$) ay olarak saptandı. Ağır kombine immün yetmezlikli olguların biri hariç tamamı 3 ay sonrası nakil olmuşlardı (n:29, %96,7) Atipik SCID grubu (72,30 $\pm 77,77$ ay), SCID hastalarından (7,13 $\pm 5,71$ ay) daha geç nakil olduğu ($p < 0,001$) ve Omenn hastalarının da (4,25 $\pm 2,06$) benzer şekilde SCID'e göre daha geç nakil olduğu bulundu ($p = 0,007$, Tablo 5). Tipik SCID ve Omenn hastalarının nakil olma yaşları birbirine benzer idi ($p = 0,226$).

Nakil yapılan grupta nakil sonrası sağkalım değerlendirildiğinde, nakil olan hastaların 25'inin (%83,3) yaşadığı, beşinin ise (%16,7) öldüğü görüldü. Nakil sonrası SCID tanılı hastaların 12'sinin (%75) yaşadığı, Omenn tanılı hastaların üçünün (%75), ASCID tanılı hastaların ise tamamının (n:10, %100) yaşadığı saptandı.

Nakil sonrası üç hasta pnömoni sonrası solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi (P23, P24, P27). Bu hastalardan P23'de greft rejeksiyonu gelişirken, CMV pnömonisi sonrası ARDS nedeni ile öldüğü saptandı. Bir diğer greft rejeksiyonu gelişen hasta ise P39 olup Transplant ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) sonrası solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi. P29 ise gastrointestinal kanama sonrası hemorajik şok nedeni ile nakil sonrası kaybedildi.

4.5.2 Nakil anında geçirilen enfeksiyonlar

Hastaların 11'inde (%37,9) nakil esnasında enfeksiyon bulunurken; yedi hastanın CMV PCR pozitifliği ile nakil olduğu, iki hastada nakil esnasında galaktomannan pozitifliği olduğu, bir hastanın nakil anında idrar yolu enfeksiyonu ile antibiyoterapi aldığı saptandı (Tablo 8). Nakil esnasındaki enfeksiyonun gruplar arasındaki kıyaslamasında ise anlamlı fark saptanmadı.

4.5.3 Donör ve nakil Tipi

Hastaların 23'ü (%76,7) HLA tam uyumlu donörden nakil olurken, bunların yedisinin (%30,4) tam uyumlu akraba vericiden, dokuzunun (%39,1) tam uyumlu kardeşten, yedisinin (%30,4) tam uyumlu akraba dışı donörden nakil olduğu saptandı. Hastaların yedisinde (%23,3) uyumsuz nakil yapılırken bunlardan birisinin tam uyumlu kordon kanından, diğer altı hastanın ise akraba içi HLA uyumsuz vericiden (haploidantik) nakil olduğu saptandı. Gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Nakil olan hastaların 15'inde (%50) donör cinsiyet uyumu varken, SCID hastalarında yapılan nakillerde donör cinsiyet uyumunun (n:6, %22) ASCID hastalarına göre (n:8, %72,7) daha fazla olduğu saptandı (p:0,008). Diğer tüm gruplar ile kıyaslandığında ise nakil olan SCID olgularında donör cinsiyet uyumunun daha fazla olduğu saptandı (p: 0,021).

Donör kaynağına bakıldığında hastaların 17'sine (%58,6) kemik iliğinden nakil yapılırken, 11'ine (%37,9) periferik kan kök hücreden nakil uygulandı. Bir hastanın (%3,9) ise kordon kanından nakil olduğu saptandı. Gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

4.5.4 Hazırlayıcı rejim

Nakil olan hastalarda miyeloablatif rejim olarak busulfan, fludarabin, anti-timosit globulin kullanılırken; düşük yoğunluklu hazırlayıcı rejim olarak treosulfan ve fludarabin kullanıldı. Nakil olan hastaların 13'ü (%43,3) miyeloablatif hazırlayıcı rejim alırken, ikisinin düşük yoğunluklu hazırlık rejimi aldığı (%6,6); 11 hastanın (%36,7) ise hazırlayıcı rejim almadığı görüldü. Gruplar arası kıyaslamaya bakıldığında, ASCID hastalarının tamamı (n:10, %100) hazırlayıcı rejim alırken, Omenn tanıli hastaların üçünün (%75), SCID tanıli hastaların ise yedisinin (%43,8)

hazırlayıcı rejim aldığı saptandı. SCID tanılı hastalar diğer hasta grupları ile kıyaslandığında SCID grubundaki hastaların diğer gruplara oranla hazırlayıcı rejim alma oranının daha düşük olduğu görüldü (p=0,018, Tablo 8).

4.5.5 GVHH profilaksisi ve GVHH

Nakil olan 10 (%34,5) hastaya GVHH profilaksisi verildiği saptandı. Uygulanan profilaksi rejimleri siklosporin, mikofenolat mofetil, methotreksat, ruksolitinib, ve takrolimus şeklindeydi. Ağır kombine immün yetmezlikli hastaların %43,8'ine profilaksi verilmemişti; SCID dışı gruptaki hastalarda ise bu oran %23,1 olarak belirlendi, gruplar arası kıyaslamaya bakıldığında anlamlı fark yok idi (p=0,433).

Tüm nakil olan hastalarda nakil sonrası GVHH geçirme oranı %39,3 (11 hasta) olarak bulundu. Bu hastalardan dokuzu (%32,1) akut GVHH geçirirken, dördünün (%14,3) kronik GVHH geçirdiği saptandı.

Ağır kombine immün yetmezliklerin dördünde (%26,7) GVHH görülürken, Omenn tanılı sadece bir hastada GVHH görüldüğü (%33,3), ASCID grubunda ise altı hastada (%60) GVHH saptandı. Gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

4.5.6 Graft rejeksiyonu

Graft rejeksiyonu sadece iki hastada (%14,3) saptandı.

4.5.7 Nakil sonrası enfeksiyonlar ve komplikasyonlar

4.5.7.1 Nakil sonrası enfeksiyonlar

Nakil olan hastaların 22'sinde (%75,9) nakil sonrası enfeksiyon görülürken, sıklık sırasına göre en fazla CMV reaktivasyonu (n: 12, %54,5), sepsis (n:6, %27,2) ve pnömoni (n:5, %22,7) görüldü. Sepsis olan hastaların dördünde *Klebsiella pneumoniae*, bir hastada *Acinetobacter baumani* üremesi mevcuttu. Sepsis geçiren bu olgulardan ikisinde ise kateterde kandida üremesi mevcutken, üç hastada ise aspergillus antijeni pozitifliği saptandı. İki hastada *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı otit gelişti. Tipik SCID tanılı hastaların 13'ünde (%86,7), Omenn tanılı hastaların üçünde (%75), ASCID tanılı hastaların altısında (%66,7) nakil sonrası enfeksiyon görülürken, nakil sonrası enfeksiyon gelişiminde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

4.5.7.2 CMV reaktivasyonu

Hastaların 12'sinde (%46,2) CMV reaktivasyonu vardı. CMV reaktivasyonu SCID tanılı hastaların yedisinde (%50), Omenn tanılı hastaların birinde (%33,3), ASCID grubundaki hastaların ise üçünde (%37,5) saptanırken gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların dokuzu (%31) CMV pozitif olan donörden nakil olurken, 20'sine (%69) negatif donörden nakil yapıldı.

4.5.7.3 Nakil sonrası komplikasyonlar

Sekiz hastada (%27,6) nakil sonrası komplikasyon görüldü. Bunlar SCID grubunda (n:5, %33,3), Omenn grubunda (n:2, %50) ve ASCID (n:1, %16,7) şeklinde idi. Gruplar arasında ise nakil sonrası komplikasyon görülme oranlarında anlamlı fark saptanmadı.

Görülen komplikasyonlara bakıldığında, P24'de nakil sonrası kolda derin ven trombozu gelişimi, santral fasiyal paralizi, siklosporin sonrası akut böbrek yetersizliği; P33'de nakil sonrası 6.günde derin ven trombozu gelişimi; P35'de veno-oklosif hastalık gelişimi; P26'da nakil sonrası 15.ayda nefrotik sendrom; P33'de nakil sonrası 3.günde perikardiyal efüzyon; P39'da primer greft rejeksiyonu ile iki kez nakil olurken 2.nakil sonrası 13.gününde TRALI ve P47'de osteomyelit gelişimidir.

Tablo 8: Nakil Bilgileri-Gruplar Arası Karşılaştırma

Parametreler		SCID	OMENN	ASCID	SCID vs DİĞER (p-değeri)	SCID vs ASCID (p-değeri)	SCID vs OMENN (p-değeri)	ASCID vs OMENN (p-değeri)
HSCT (N, %)	VAR	16 (57,1)	4 (66,7)	10 (50)	0,808	0,624	1	0,652
	YOK	12 (42,9)	2 (33,3)	10 (50)				
DONÖR (N, %)	UYUMLU	11 (68,8)	3 (75)	9 (90)	0,399	0,352	1	0,505
	UYUMSUZ	5 (31,2)	1 (25)	1 (10)				
DONÖR CİNSİYET UYUMU (N, %)	VAR	6 (22,2)	1 (25)	8 (72,7)	0,021	0,008	1	0,235
	YOK	10 (62,5)	3 (75)	3 (27,3)				
DONÖR CMV DURUMU (N, %)	VAR	6 (37,5)	1 (25)	2 (22,2)	0,454	0,661	1	1
	YOK	10 (62,5)	3 (75)	7 (77,8)				
HAZIRLAYICI REJİM (N, %)	ALDI	7 (43,8)	3 (75)	7 (100)	0,018	0,019	0,582	0,364
	ALMADI	9 (56,2)	1 (25)	0				
GVHD PROFİLAKSİSİ (N, %)	ALDI	7 (43,8)	0	3 (33,3)	0,433	0,691	0,255	0,497
	ALMADI	9 (56,2)	4 (100)	6 (66,7)				
AKUT GVHD (N, %)	VAR	3 (20)	1 (25)	5 (50)	0,228	0,194	1	1
	YOK	12 (80)	3 (75)	5 (50)				
KRONİK GVHD (N, %)	VAR	2 (13,3)	0	2 (20)	1	1	1	1
	YOK	13 (86,7)	4 (100)	8 (80)				
GREFT REJEKSİYONU (N, %)	VAR	2 (13,3)	0	0	0,484	0,5	1	-
	YOK	13 (86,7)	4 (100)	10(100)				
CMV REAKTİVASYONU (N, %)	VAR	8 (53,3)	1 (33,3)	3 (37,5)	0,453	0,667	1	1
	YOK	7 (46,7)	2 (66,7)	5 (62,5)				

4.5.8 İmmün Rekonstitüsyon

İmmün rekonstitüsyon (recovery) nakil olmuş 30 hastadan 12 ay ve üzerinde takip süresi olanlar alınarak değerlendirildi (n:21, %70). T ve B Hücre rekonstitüsyon, grupların son takipteki rekonstitüsyon oranları Şekil 17a’de sunulmaktadır. İmmün rekonstitüsyon en fazla CD3⁺T hücre grubunda olurken, bunu CD4⁺T ve CD19⁺B hücrelerinin izlediği görüldü. Gruplar arasında immün rekonstitüsyon açısından bakıldığında en yüksek değerlerin SCID grubunda, en düşük değerlerin ise Omenn grubunda olduğu görüldü. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

4.5.8.1 CD3 Hücre Rekonstitüsyonu

T Hücre rekonstitüsyonu CD3 mutlak sayısının 1000/mm³ ve üzeri olması olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya göre yapılan analizde 12 ay üzeri CD3⁺T rekonstitüsyon

(recovery) oranı 19 hastada (%90,5) sağlandığı görüldü. Rekonstitüsyon üzerine etki eden faktörler değerlendirildiğinde, genotip, nakil olurken enfeksiyon durumu, donör HLA uyumu, donör cinsiyet uyumu, donör CMV durumu, donör kaynağı, hazırlayıcı rejim, GVHH profilaksisi gibi nakil öncesi faktörlerin, 12.ay ve son takipteki CD3 sayısı üzerine etkisinin olmadığı saptandı. Nakil sonrasına bakıldığında ise; akut veya kronik GVHH gelişimi, greft rejeksiyonu, CMV reaktivasyonu, nakil sonrası enfeksiyon ve komplikasyon, KIT sonrası IVIG alımının da 12.ay ve son takipteki CD3⁺T hücresi üzerine etkisinin olmadığı gösterildi.

Hastaların 6, 12 ve 24. ay rekonstitüsyon oranlarına bakıldığında sırasıyla %70, %76,5, %90,5 giderek artan düzeyde bir iyileşme eğrisi gözlemlendi (Şekil 17b).

4.5.8.2 CD4 hücre Rekonstitüsyonu

T Hücre rekonstitüsyonu CD4 mutlak sayısına bakılarak CD4 sayısının 500/mm³ ve üzeri olması olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya göre yapılan analizde 12 ay üzeri CD4 rekonstitüsyon (recovery) oranı 15 hastada (%71,4) sağlandığı görüldü.

Hastaların nakil sonrası son takipteki immün fenotipleme değerleri incelendiğinde RAG dışı mutasyonu olan tüm hastalarda (n:8, %100) CD4⁺T rekonstitüsyonun geliştiği ve genotipin CD4⁺T hücre rekonstitüsyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı oranda etkisi olduğu saptandı (p=0,035).

Hastaların takipteki son immün fenotipleme değerlendirmesinde donör kaynağı olarak periferik kandan nakil olan tüm hastaların CD4⁺T rekonstitüsyonunun geliştiği (n:7, %100) saptanırken; donör kaynağının CD4⁺T hücre rekonstitüsyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptandı (p=0,044).

Donör cinsiyet uyumuna bakıldığında 12.ayda donör cinsiyet uyumu olan hastaların dördünde (%57,1) CD4⁺T rekonstitüsyonun geliştiği saptanırken, istatistiksel olarak T hücre rekonstitüsyonuna etkisi anlamlı olarak gösterilemedi. Hastaların KİT sonrası takipteki son CD4⁺T değerlendirmesinde ise cinsiyet uyumu olan hastaların çoğunda rekonstitüsyonun geliştiği (n:10, %90,9) ve donör cinsiyet uyumunun CD4⁺T rekonstitüsyonu üzerine etkisi olduğu saptandı, istatistiksel olarak bu fark anlamlıya yakındı (p=0,063).

CD4⁺T rekonstitüsyonu üzerine etki eden diğer faktörler değerlendirildiğinde, nakil olurken enfeksiyon durumu, donör HLA uyumu, donör CMV durumu, hazırlayıcı rejim, GVHH profilaksisi, greft rejeksiyonu, CMV reaktivasyonu, nakil sonrası enfeksiyon ve komplikasyonun ve KIT sonrası IVIG alımının 12.ay ve son takipteki CD4⁺T hücresi üzerine etkisinin olmadığı gösterildi.

Hastaların 6, 12 ve 24. ay rekonstitüsyon oranlarına bakıldığında sırasıyla %62, %58, %71,4 giderek artan düzeyde bir iyileşme eğrisi gözlemlendi (Şekil 17b).

4.5.8.3 B Hücre Rekonstitüsyonu

Nakil sonrası B hücre rekonstitüsyonu, hastaların mutlak B hücre sayısının 400/mm³'ün üzerinde olması veya IVIG ihtiyacı olmaması olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya göre yapılan analizde 12 ay üzeri CD19 rekonstitüsyon (recovery) oranı 13 hastada (%59,1) sağlandığı görüldü.

Donör cinsiyet uyumunun B hücre rekonstitüsyonu üzerine etkisi incelendiğinde, donör cinsiyet uyumu olan 11 hastanın 12.ayda sekizinde (%72,7) B hücre rekonstitüsyonu geliştiği (p=0,030), 12.aydan sonra yapılan takiplerinde ise bu hastaların 11'inde (%91,7) B hücre rekonstitüsyonun geliştiği, sadece bir hastada rekonstitüsyonun olmadığı görüldü. Cinsiyet uyumunun B hücre rekonstitüsyonunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilediği gösterildi (p=0,002).

Donör kaynağına bakıldığında, 12.ayda periferik kandan nakil olan sekiz hastanın altısında (%75) B hücre rekonstitüsyonun geliştiği görüldü, bu oran istatistiksel olarak anlamlıya yakın idi (p=0,065). Ancak bu hastaların birinci yıldan sonra olan izlemlerine bakıldığında ise sadece bir hasta hariç hepsinde (n:7, %87,5) B hücre rekonstitüsyonun olduğu gösterildi. Donör kaynağının nakil sonrası B hücre rekonstitüsyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptandı (p=0,028).

Doku HLA uyumu ve B hücre rekonstitüsyonu incelendiğinde 12.ayda rekonstitüsyon üzerine anlamlı ilişki gösterilemedi (p=0,214). Hastaların son takiplerinde ise HLA uyumlu yapılan nakillerin 13'ünde (%68,4) B hücre rekonstitüsyonu olduğu gösterildi; HLA uyumunun rekonstitüsyon üzerine etkisinin anlamlıya yakın olduğu saptandı (p=0,055). İlginç olarak Haploidantik nakil olanların hiçbirinde B hücre rekonstitüsyonu gelişmediği görüldü.

Nakil öncesi hazırlayıcı rejim verilen hastaların altısında (%66,7) B hücre rekonstitüsyonu olduğu ve hazırlayıcı rejim almanın 12.ay B hücre rekonstitüsyonunu etkilediği saptandı ($p=0,05$). Bu hastaların uzun dönem takiplerine bakıldığında ise hazırlayıcı rejim alan on hastanın dokuzunda (%90) B hücre rekonstitüsyonunun zaman içerisinde geliştiği saptandı ($p=0,003$).

CD19 rekonstitüsyonu üzerine etki eden faktörler değerlendirildiğinde, genotip, nakil olurken enfeksiyon durumu, CMV reaktivasyonu ve nakil sonrası komplikasyon gelişimi, greft rejeksiyonu, akut veya kronik GVHH varlığının 12. ay ve sonrasında gelişen B hücre rekonstitüsyonuna yani IVIG ihtiyacı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanamadı.

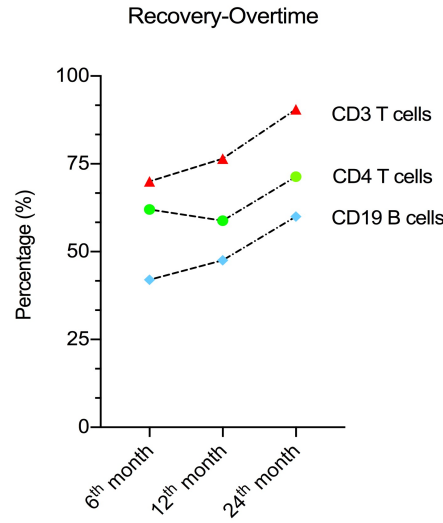
Analiz edilen hastalarda nakil sonrası sınıf çevrimi yapmış hafıza B hücrelerinin %84,6 olguda geliştiği görüldü.

Hastaların 6, 12 ve 24. ay rekonstitüsyon oranlarına bakıldığında sırasıyla %42, %47,6, %60 giderek artan düzeyde bir iyileşme eğrisi gözlendi (Şekil 17b).

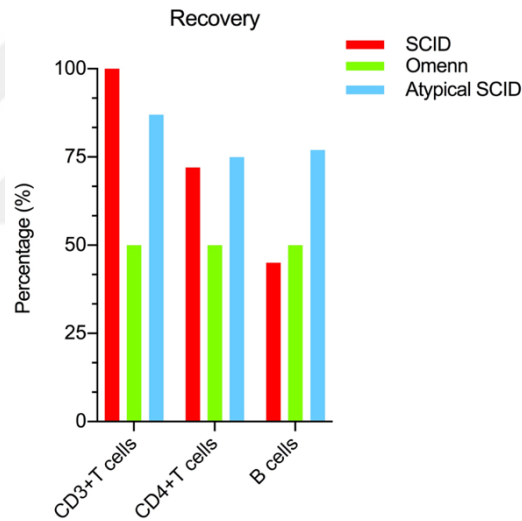
Nakilden hemen sonrası hastaların IVIG alma durumuna bakıldığında nakil olan hastaların 22'sinin (%78,6) nakil sonrası IVIG aldığı, bu hastaların 12'sinin (%80) SCID tanılı olduğu, üçünün (%75) Omenn grubunda olduğu, altısının ise (%75) ASCID grubunda olduğu saptandı. Gruplar arasında ise nakil sonrası IVIG alma oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların IVIG alma süresi ortalama $13,4 \pm 11,4$ ay idi.

Son takipteki IVIG alma durumları değerlendirildiğinde, B hücre rekonstitüsyonu ile IVIG ihtiyacının azaldığı görüldü ve sadece dokuz hastanın (%40,9) tedaviye devam ettiği saptandı. Hastaların son takiplerinde ise sadece 3 hastanın IVIG aldığı (P30, P32, P54) zaman içerisinde hastaların IVIG ihtiyacının azaldığı görüldü.

IVIG kesildikten sonra toplam 18 hastanın immunglobulin değerleri mevcuttu. Buna göre 16 hastanın (%88,8) serum IgG değeri yaşa göre normal, iki hastada (%11,2) ise serum IgG düzeyi yaşa göre normal aralığın altında saptandı. Serum IgA değerleri incelendiğinde, 14 hastada (%77,7) serum IgA yaşa göre normal aralıkta, dört hastada (%22,3) ise yaşa göre normal aralığın altında saptandı.



Şekil 17a: Gruplardaki son takip sırasında T ve B hücre rekonstitüsyonunun karşılaştırılması



Şekil 17b: İzlemede tüm hastalardaki T ve B Hücre rekonstitüsyonu

4.5.9 Kimerizm ve kimerizm üzerine etki eden faktörler

Nakil olan hastaların nakil sonrası total kimerizm oranları nakil sonrası ilk kimerizm, 3, 6, 12. ay ve takipteki son kimerizm oranları şeklinde değerlendirildi. Kimerizm oranına etki eden faktörler incelendi. Hastaların ortalama ilk kimerizm oranları %70,09 ($\pm 40,54$) saptanırken, 3.ay kimerizm oranları ortalama %73,68 ($\pm 32,24$), 6.ay kimerizm oranları ise ortalama %68,45 ($\pm 35,37$) olarak saptandı. Hastaların 12. ay

kimerizm oranlarına bakıldığında bu oran %69,31 ($\pm 30,91$) bulunurken, son kimerizm oranları 74,53 ($\pm 33,21$) olarak saptandı (Şekil 16).

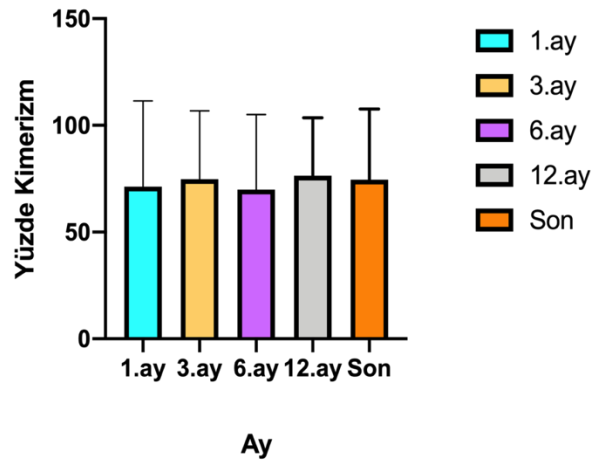
SCID tanılı hastaların ilk kimerizm oranları ortalama %59,8 ($\pm 42,86$) iken, bu oran Omenn grubundaki hastalarda %64 ($\pm 55,57$), ASCID grubundaki hastalarda ise %97 ($\pm 5,93$) bulundu. İlk kimerizm oranlarında gruplar arasında fark saptanmadı.

Hastaların 3.ay kimerizm oranlarına bakıldığında SCID grubunda ortalama %65,09 ($\pm 33,33$), Omenn grubunda %78 ($\pm 37,24$), ASCID grubunda 83,88 ($\pm 29,88$) saptandı. Gruplar arasında 3.ay kimerizm oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların 6.ay kimerizm oranlarına bakıldığında SCID grubunda ortalama %63,92 ($\pm 36,68$), Omenn grubunda %66,5 ($\pm 47,38$), ASCID grubunda ise %78,17 ($\pm 29,15$) saptandı. 6.ay kimerizm oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların 12.ay kimerizm oranlarına bakıldığında bu oran %68,22 ($\pm 27,32$), Omenn grubunda %84 ($\pm 22,63$), ASCID grubunda ise %83,13 ($\pm 31,5$) olarak saptandı. Gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi.

Hastaların takipteki son kimerizm oranlarına bakıldığında SCID grubunda ortalama son kimerizm %62 ($\pm 37,24$), Omenn grubunda %84 ($\pm 22,63$), ASCID grubunda ise %83,13 ($\pm 31,50$) olarak saptandı. Gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi. Hastaların gruplara göre takip sürelerinde kimerizm seyirleri Şekil 16'da gösterilmiştir.



Şekil 18: Tüm Hastalar Kimerizm Oranları

Hazırlayıcı rejim ve kimerizm etkisi incelendiğinde hastaların ilk kimerizm oranlarında belirgin fark olduğu; hazırlayıcı rejim alan grubun kimerizm oranlarının ($98 \pm 2,69$) almayan grubun ilk kimerizm oranlarından ($27 \pm 32,52$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0,0001$). Benzer şekilde 3. ay ($p:0,01$), 6.ay ve son takipte de ($p=0,018$) hazırlık rejimi alanlarda kimerizimin daha yüksek olduğu görüldü.

Kimerizm ve donör cinsiyet uyumu ilişkisi incelendiğinde cinsiyet uyumunun nakil sonrası 1.ay ve 6.ayda bakılan kimerizm üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi ($p=0,484$, $p=0,218$). Üçüncü ay kimerizm oranlarına bakıldığında, donör cinsiyet uyumu olanların kimerizm oranları olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($57,45 \pm 33,05$ 'e karşın $89,61 \pm 22,62$; $p:0,028$). Aynı şekilde cinsiyet uyumu olan grupta birinci yıl kimerizm oranlarının ($87,75 \pm 18,53$), cinsiyet uyumsuz'a göre ($50,88 \pm 30,44$) daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,025$). Hastaların nakil sonrası seneleri farklı olmakla birlikte bakılan son kimerizm oranları değerlendirildiğinde de cinsiyet uyumu olan hastaların kimerizm oranlarının ($93,44 \pm 14,67$), cinsiyet uyumsuz gruba göre ($53,25 \pm 33,20$) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,010$).

Donör kaynağının kimerizm oranı üzerine etkisi incelendiğinde 3.aya kadar olan kimerizm oranlarında donör kaynağının etkisi gösterilemedi. Altıncı ay kimerizm üzerine donör kaynağının etkisi olduğu gösterildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı

fark gösterilemedi ($p=0,059$). On ikinci ay kimerizm üzerine donör kaynağı etkisine bakıldığında kemik iliği nakli yapılan hastaların ortalama kimerizm oranı % 48,78 saptanırken; periferik kandan yapılan nakilde kimerizm oranlarının ($\%95\pm8,37$) daha yüksek olduğu ($p=0,003$) saptandı. Hastaların son kimerizm oranı değerlendirildiğinde, kemik iliği nakli olan hastaların ortalama kimerizm oranı $\%56,70\pm32,22$ saptanırken; periferik kandan nakil yapılan hastaların son kimerizm oranlarının da ($\%95\pm8,37$), 12.ay kimerizm oranı gibi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,02$).

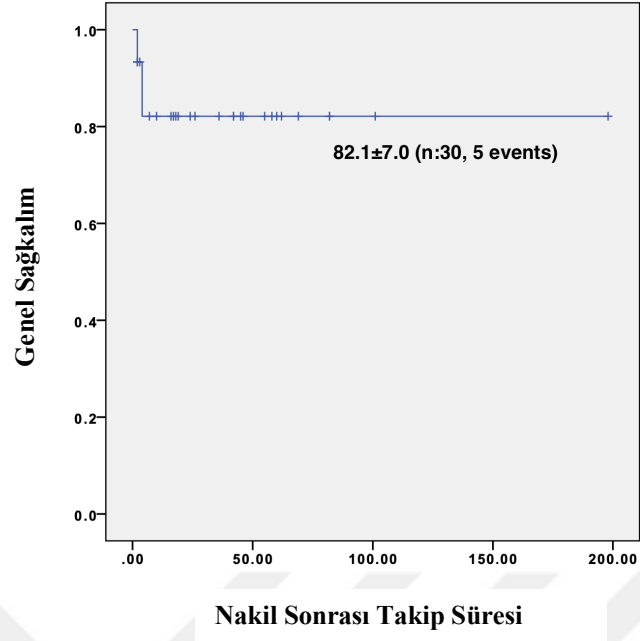
Genotip kimerizm ilişkisi incelendiğinde total kimerizm üzerine istatistiksel anlamlı etkisinin olmadığı saptandı. Ancak 12.ayda bakılan kimerizm oranlarında *RAG* genotipinde olan hastaların ortalama kimerizm oranlarının diğer genotiplere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($\%48,33\pm43,75$ 'e karşın $\%94\pm10,26$). ($p=0,039$).

Kimerizm üzerine etki eden donörle ilgili faktörler incelendiğinde, HLA uyumunun ve donör CMV durumunun nakil sonrası ilk kimerizm oranları üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi. Nakil öncesi verilen GVHH profilaksisi, nakil sonrası gelişen akut veya kronik GVHH ve greft rejeksiyonunun nakil birinci aydan son kimerizme kadar kimerizm üzerine anlamlı etkisi gösterilemedi.

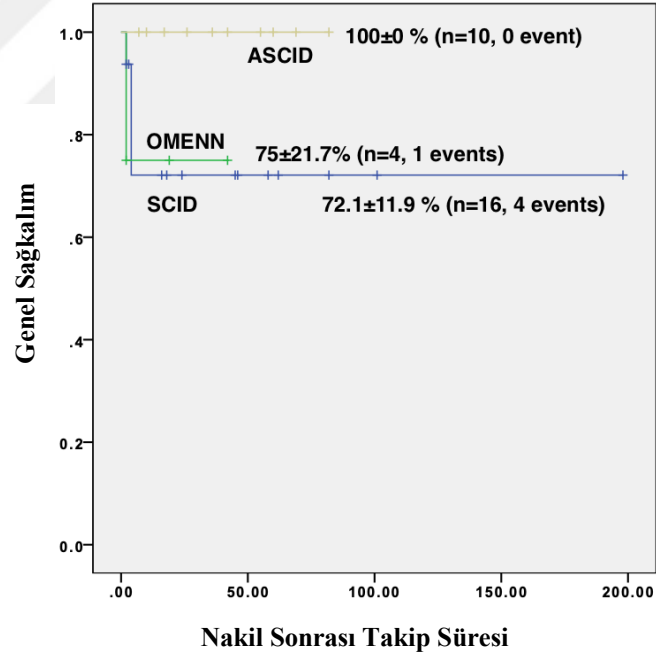
Nakil sonrası gelişen enfeksiyonlar, CMV reaktivasyonu ve nakil sonrası komplikasyonlar incelendiğinde kimerizmler üzerinde istatistiksel anlamlı etkileri olmadığı saptandı.

4.5.10 Nakil sonrası sağkalım ve sağkalım üzerine etki eden faktörler

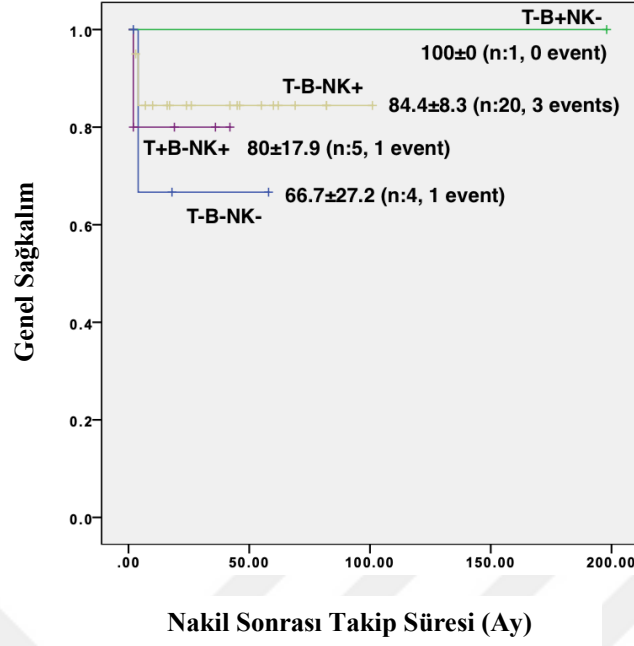
Nakil sonrası genel sağkalım oranı tüm gruplarda $\%82,1\pm7,0$ olarak saptandı (Şekil 19). Gruplar arası sağkalım oranları ise Şekil 20'de gösterildi. Sağkalım üzerine etki eden faktörler Kaplan Meier sureyi analizi ile değerlendirildi. Gruplar arasında herhangi bir fark bulunamadı.



Şekil 19: Nakil Sonrası Genel Sağkalım



Şekil 20a: Gruplar Arası Sağkalım (Hastalık alt tiplerine göre)



Şekil 20b: Gruplar Arası Sağkalım (T ve B alt tiplerine göre)

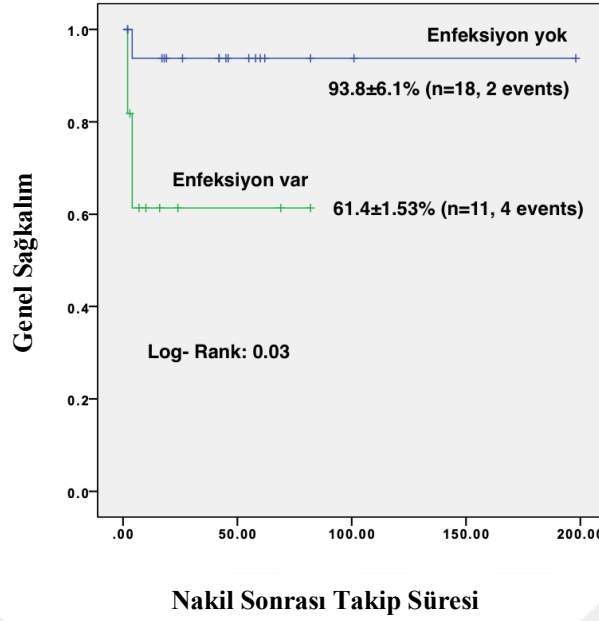
4.5.10.1 Genotip

Çalışmamızda en çok *RAG* geninde mutasyonu olan hastalar olduğundan, bu genotipin nakil sonrası sağkalım üzerine etkisi incelendi. *RAG* genotipinde nakil olan hastaların tamamı (n:6, %100) nakil sonrası yaşarken, diğer genotipteki hastaların onunun (%83,3) yaşadığı saptandı. Ancak sayı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,529).

4.5.10.2 Enfeksiyonlar

Nakil anında enfeksiyonu olmayan hastaların 17'si (%94,4) yaşadığı, nakil anında enfeksiyonu olan hastaların yedisinin (%63,6) yaşadığı saptanırken; Kaplan Meier eğrilerine bakıldığında nakil anındaki enfeksiyonun sağkalım üzerine istatistiksel olarak kötü yönde anlamlı etkisi olduğu gösterildi (p=0,03, Şekil 21).

Cox regresyon analizine bakıldığında ise nakil anında enfeksiyon olmasının mortaliteyi 14,5 kat arttırdığı saptandı (p=0,04) (Tablo 9).



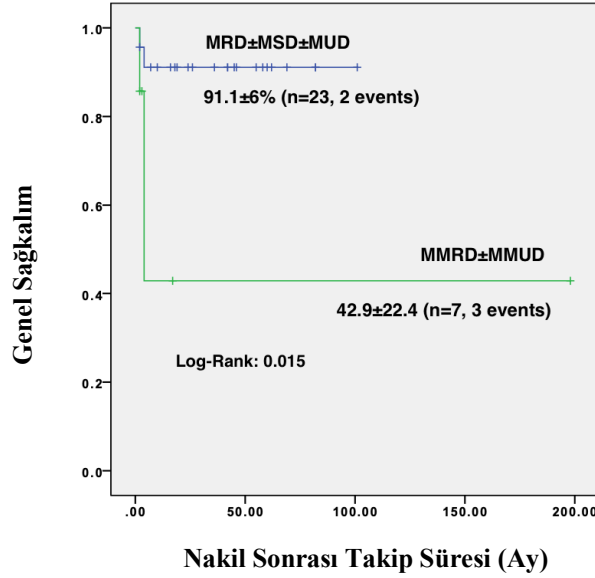
Şekil 21: Nakildeki Enfeksiyon Sağkalım İlişkisi (Ay)

Nakil sonrası enfeksiyon gelişen beş hastanın (%20,8) kaybedildiği saptanırken, nakil sonrası enfeksiyon gelişiminin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi ($p=0,553$).

Nakil öncesi durumlar arasında yer alan akrabalık, geçirilen enfeksiyonlar, CMV enfeksiyonu, BCG aşısı yapılması ile nakil sonrası sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

4.5.10.3 Donör

HLA uyumlu nakil yapılan hastaların 21'inin (%91,3) yaşadığı, uyumsuz nakil yapılan hastaların ise sadece dördünün (%57,1) yaşadığı saptandı. Doku HLA uyumunun nakil sonrası sağkalım üzerine anlamlı olarak olumlu etkisi olduğu görüldü ($p=0,015$, Şekil 22).



Şekil 22: Donör Sağkalım İlişkisi

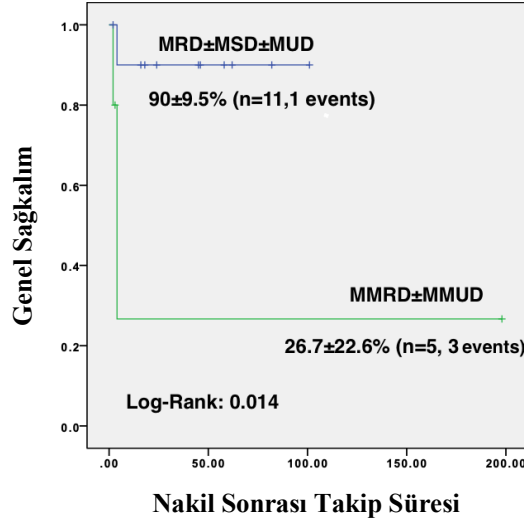
Cox regresyon analizine bakıldığında ise HLA uyumsuz yapılan nakilin mortaliteyi 15,6 kat arttırdığı saptandı ($p=0,024$) (Tablo 9).

Tablo 9: Enfeksiyon - Donör HLA Uyumu Cox Regresyon Analizi

Değişken	HR	%95 CI Min	%95 CI Max	P- Değeri
Nakil Anındaki Enfeksiyon	14,558	1,129	187,712	0,040
Donör HLA Uyumu	15,638	1,426	171,445	0,024

HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval.

Alt grup analizinde SCID grubuna bakıldığında HLA uyumunun bu grupta da sağkalımı etkilediği saptandı ($p=0,014$, Şekil 23).



Şekil 23: SCID Grubu Donör Sağkalım İlişkisi

Dönör cinsiyet uyumu ve nakil ilişkisi incelendiğinde donör cinsiyet uyumu olan hastaların 14'ünün (%93,3) yaşadığı, cinsiyet uyumu olmayan donörden nakil yapılan hastaların 11'inin (%73,3) yaşadığı saptanırken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,330$).

Donör CMV varlığı, donör kaynağı ve nakil tipinin ise sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi.

4.5.10.4 Hazırlayıcı Rejim-GVHH Profilaksisi

Hazırlayıcı rejim alan hastaların 14'ünün (%87,5) nakil sonrası yaşadığı, almayan hastaların yedisinin (%70) yaşadığı saptanırken, hazırlayıcı rejimin nakil sonrası sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanamadı ($p=0,340$).

GVHH profilaksisinin nakil sonrası sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,633$). Nakil sonrası 11 hastada (%39,3) GVHH gelişirken, dört hastada (%14,3) kronik GVHH geliştiği saptandı; ancak GVHH gelişimin sağkalım üzerine etkisi saptanamadı.

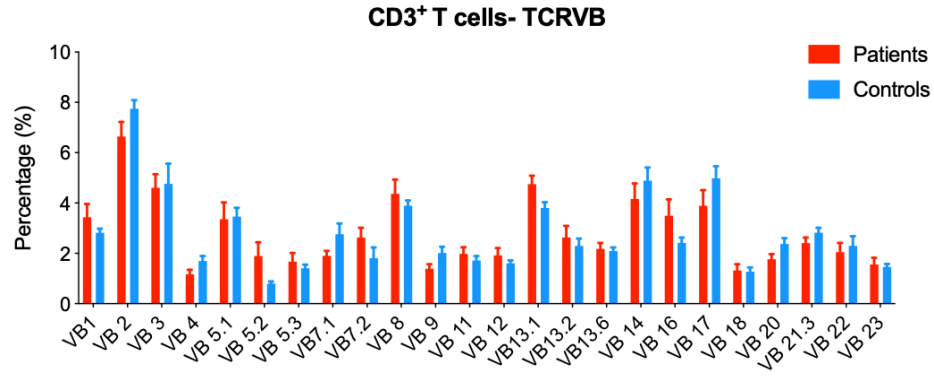
4.5.10.5 Greft Rejeksiyonu-nakil sonrası komplikasyon

İki hastada greft rejeksiyonu gelişirken, rejeksiyon gelişen iki hastanın kaybedildiği (%100) görüldü. Rejeksiyon gelişimin nakil sonrası sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilediği saptandı ($p=0,016$).

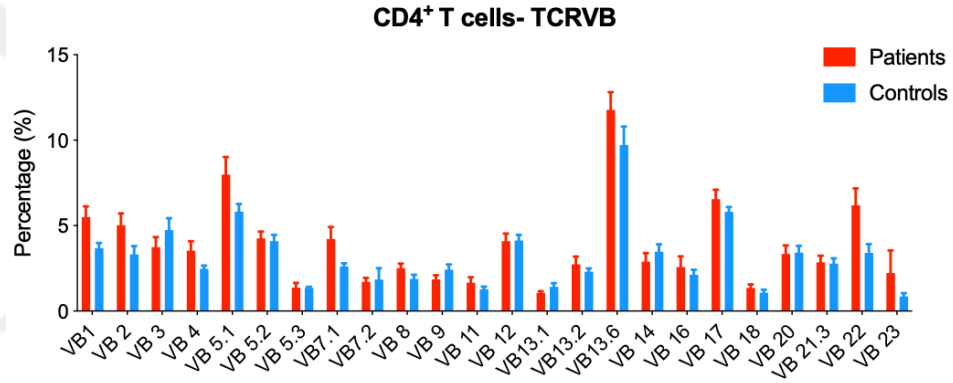
Nakil sonrası komplikasyon gelişen dokuz hastanın ikisi kaybedilmiş olup (%22,2), komplikasyon gelişiminin nakil sonrası sağkalım üzerine etkisi saptanmadı (p:0,633).

4.6 TCR V β Reseptör Analizi

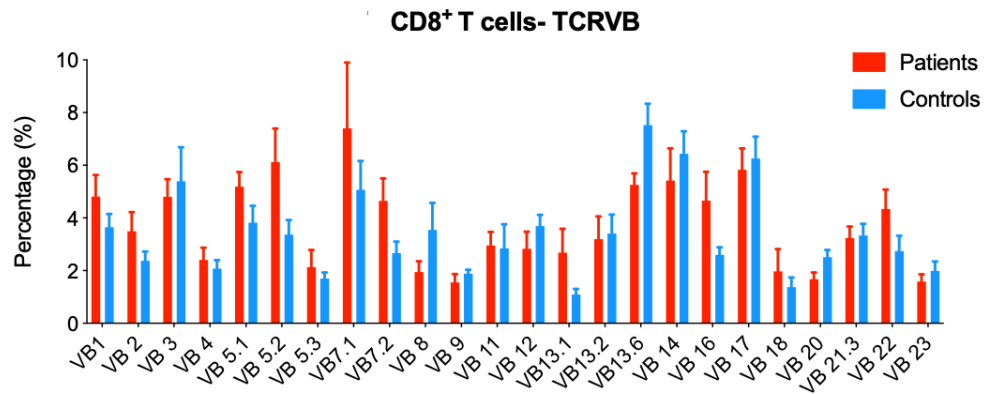
Çalışmamızda nakil sonrası T hücre reseptörünün çeşitliliği incelenerek reseptörün beta zinciri üzerinde yer alan değişken bölgelerin (variable-V β) flow sitometri ile değerlendirilmesi yapıldı. Ağır kombine immün yetmezliklerde V β analizi önemli olup, gerek tanı öncesi ve gerekirse tanı sonrası reseptör çeşitliliğinin ortaya konulması nakil başarısını daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Örneğin Omenn sendromu veya ASCID olgularında kısıtlı repertuar eritrodermi, otoimmünitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çalışmamamızda reseptör çeşitliliği sadece nakil sonrası değerlendirilebilmiştir. Genel olarak nakil sonrası CD3⁺, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde V β repertuarı normal sağlıklı kontrollerle eş dağılım gösterdiği saptandı (Şekil 24). Bu sonuç nakilin olgularda başarılı olduğunun bir diğer göstergesidir. Ayrıca çalışmamızda bazı immün rekonstitüsyon parametrelerinin belirli V β klonlarının gelişimi üzerine anlamlı olarak etkili olduğu bulundu.



Şekil 24a: CD3⁺ T cells-TCRV β Analizi

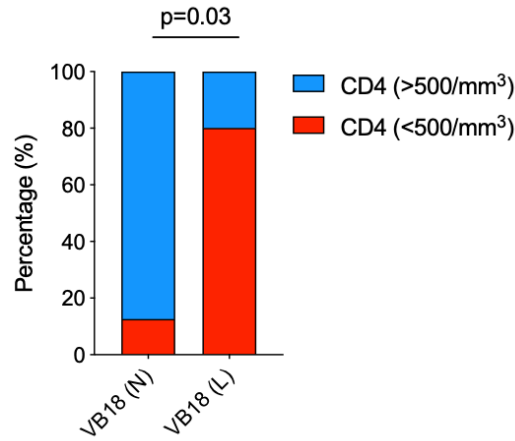


Şekil 24b: CD4⁺ T cells-TCRV β Analizi

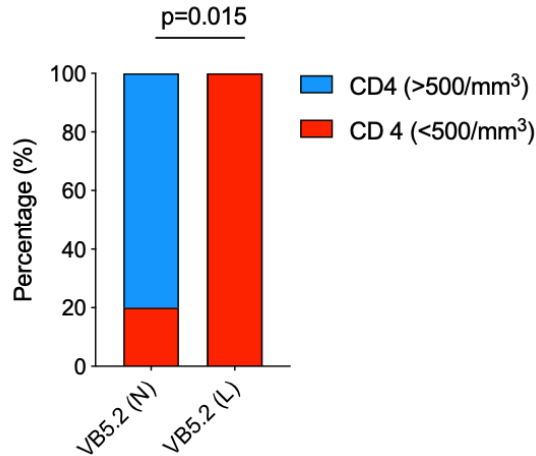


Şekil 24c: CD8⁺ T cells-TCRV β Analizi

CD4 immün rekonstitüsyonu gelişen, CD4' n ($500 /\text{mm}^3$) ve üzerinde olduğu grupta $v\beta$ reseptör analizine bakıldığında, CD3 $V\beta$ 18'in immün rekonstitüsyon olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0,03$) ( ekil21a). Benzer  ekilde CD4 immün rekonstitüsyonu olan hastaların tümünde $V\beta$ 5.2'nin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,015$) ( ekik 21b). İlginç olarak CD4+T hücre değeri düşük olan grubun tamamında $V\beta$ 5.2'nin kontrole göre düşük olduğu görüldü.

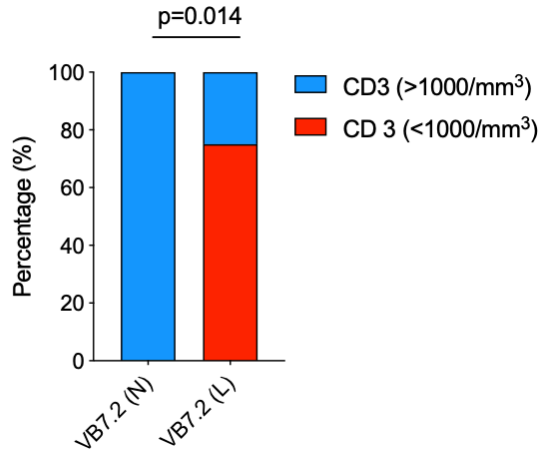


Şekil 25a: CD4+T hücre rekonstitüsyon-Vβ18

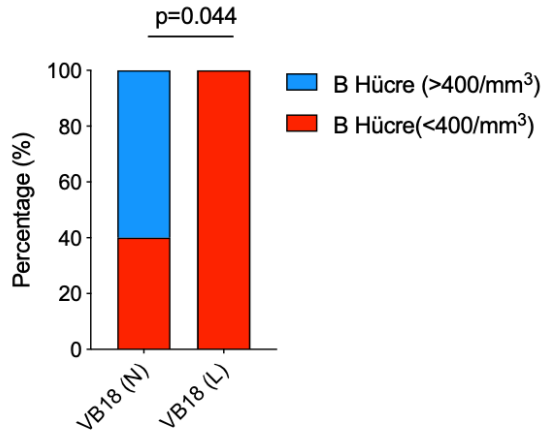


Şekil 25b: CD4+T hücre rekonstitüsyon-Vβ5.2

CD3⁺T hücre rekonstitüsyonu gelişen tüm hastalar (CD3>1000/mm³) CD34Vβ7.2'nin nakil sonrası ve sonraki takiplerde normal olduğu saptandı (p=0,014, Şekil 22). Aynı Şekilde B hücre rekonstitüsyonu gelişen tüm hastalarda (B hücre sayısı>400/mm³), CD4 Vβ18'in normal olduğu görüldü (p=0,044, Şekil 23).

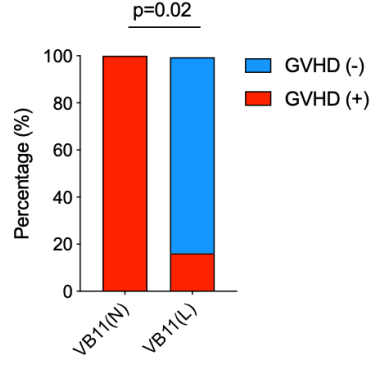


Şekil 26: CD3+T hücre rekonstitüsyonu-Vβ7.2



Şekil 27: CD19+B hücre rekonstitüsyonu-Vβ18

V β reseptör analizine etki eden faktörler incelendiğinde ise GVHH olan hastaların tamamında V β 11 düşük saptanırken, GVHH gelişmeyen hastaların %90'ında V β 11 düzeyinin normal olduğu bulundu (p=0,02).



Şekil 28: GVHH Gelişimi ve V β 18 Analizi

Tablo 10: Tüm Hastalar Klinik Özellikler

Hasta	Subgrup	Genetik defekt	Cinsiyet	Tanı yaşı (Ay)	Başlangıç yaşı (Ay)	Aile öyküsü	Akrabalık	Pnömoni	Kanıtlanmış enfeksiyon	Moniliyazis	Kronik ishal	Cilt tutulumu	Diğer klinik bulgular	Son durum
P1	SCID	Bilinmiyor	Erkek	4	3	Var	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Var	Yok	Yok	HSM	Exitus/4,5 ay
P2	SCID	Bilinmiyor	Kız	2	0	Var	Var	Var	Klebsiella pneumonia (Kan kültürü),	Var	Var	Var	LAP, Hepatomegali	Exitus/7 ay
P3	SCID	Bilinmiyor	Erkek	5	4	Yok	Var	Var	Enterococcus faecium (Kan kültürü) Aspergillus(+)	Var	Var	Var	Otoimmün tiroidit	Exitus/60ay
P4	SCID	Bilinmiyor	Kız	7	6	Var	Var	Var	Mycobacterium tuberculosis(BAL) CMV(Kan PCR+)	Var	Yok	Yok	-	Exitus/10ay
P5	SCID	FOXP1	Erkek	3	1	Yok	Yok	Var	Staph Hominis (Kan kültürü)	Var	Var	Yok	Otit	Exitus/3ay
P6	SCID	Bilinmiyor	Erkek	7	3,5	Yok	Var	Var	-	Var	Yok	Yok	HSM	Exitus/8ay
P7	SCID	IL2RG	Erkek	3	1,5	Var	Yok	Var	-	Var	Var	Yok	-	Exitus/4ay
P8	SCID	PNP	Erkek	24	6	Var	Var	Yok	ESBL+E.coli (İdrar kültürü) Galaktomannan(+) EBV DNA +	Yok	Var	Yok	Orbital fungal enfeksiyon Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Exitus/31ay
P9	OMENN	Bilinmiyor	Kız	2	0	Var	Var	Var	Staph.Haemolyticus (Kan kültürü)	Yok	Var	Var	Hepatomegali	Exitus/3ay
P10	OMENN	RAG1	Kız	1	0	Var	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Var	Yok	Var	CMV Pnömonisi Hemofagositik sendrom	Exitus/3ay
P11	ASCID	RAG2	Erkek	5	0	Yok	Yok	Var	Pseudomonas aeruginosa (Kan kültürü) CMV (Kan PCR+)	Var	Var	Var	CMV Pnömonisi CMV Koliti Cilt absesi Miyelodisplastik sendrom	Exitus/40ay
P12	ASCID	Bilinmiyor	Erkek	96	84	Var	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Yok	Yok	Yok	Osteomyelit	Nakilsiz/Yaşıyor
P13	ASCID	Bilinmiyor	Erkek	40	2	Var	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Yok	Yok	Yok	Otoimmün hemolitik anemi İnvasif pulmoner aspergilloz	Exitus/44ay
P14	ASCID	RAG1	Erkek	132	30	Var	Yok	Var	Pseudomonas aeruginosa (Balgam kültürü) CMV (Kan PCR+)	Yok	Yok	Yok	Tekrarlayan herpes enfeksiyonu Otoimmün hemolitik anemi	Nakilsiz/Yaşıyor
P15	ASCID	RAG1	Kız	108	60	Yok	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Yok	Var	Var	Nefrotik sendrom,amiloidoz Otoimmün hemolitik anemi	Exitus/138ay
P16	ASCID	DCLRE1C	Erkek	56	24	Yok	Var	Yok	CMV (Kan PCR+)	Yok	Var	Yok	Miyokardit Otoimmün hemolitik anemi	Nakilsiz/Yaşıyor
P17	ASCID	Bilinmiyor	Kız	84	80	Var	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Yok	Yok	Yok	-	Nakilsiz/Yaşıyor
P18	ASCID	ATM	Erkek	7	2	Var	Var	Var	MRSA (Kan kültürü) CMV (Kan PCR) Klebsiella pneumonia (İdrar kültürü)	Var	Var	Var	BCG'itis	Nakilsiz/Yaşıyor

Tablo 10 Devamı: Tüm Hastalar Klinik Özellikler

Hasta	Subgrup	Genetik defekt	Cinsiyet	Tamı yaşı (Ay)	Başlangıç yaşı (Ay)	Aile öyküsü	Akrabalık	Pnömoni	Kanıtlanmış enfeksiyon	Moniliyazis	Kronik ishal	Cilt tutulumu	Diğer klinik bulgular	Son durum
P19	SCID	<i>DCLRE1C</i>	Kız	3	3	Var	Var	Yok		Var	Yok	Yok	-	Exitus/28 ay
P20	SCID	Bilinmiyor	Erkek	7	0	Yok	Var	Var	Acinetobacter (Kan kültürü) Varicella (VZV PCR +) CMV (Kan PCR+)	Var	Yok	Var	Septik artrit	Exitus/15 ay
P21	SCID	Bilinmiyor	Erkek	4	3	Yok	Var	Yok	Enterococcus faecium (Kan kültürü) Aspergillus fumigatus	Var	Yok	Yok	LAP, Hepatomegali	Nakil/Yaşıyor
P22	SCID	<i>ADA</i>	Erkek	6	1	Yok	Var	Var	Acinetobacter baumani (Kan kültürü)	Var	Yok	Yok	Otit	Nakil/Yaşıyor
P23	SCID	Bilinmiyor	Erkek	5	1	Var	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Var	Var	Yok	Miyokardit, Hipertrofik KMP	Nakil/Exitus/6ay
P24	SCID	Bilinmiyor	Erkek	1	1	Var	Var	Yok	-	Yok	Var	Yok	Hipotiroidi	Nakil/Exitus/7ay
P25	SCID	Bilinmiyor	Erkek	0	0	Var	Var	Var	Acinetobacter baumani, Staph.Hominis (Kan kültürü)	Yok	Yok	Yok	HSM	Nakil/Yaşıyor
P26	SCID	<i>ADA</i>	Erkek	2	1,5	Yok	Var	Var	Staph.Hominis, CMV (Kan kültürü,Kan PCR)	Var	Yok	Var	-	Nakil/Yaşıyor
P27	SCID	<i>ADA</i>	Erkek	0	0	Var	Var	Var	CMV(BOS,Kan PCR+) Klebsiella Pneumonia (Kan kültürü)	Var	Yok	Yok	Herpatik keratit	Nakil/Exitus/13ay
P28	SCID	<i>IL2RG</i>	Erkek	3,5	3	Var	Yok	Var	CMV(Kan PCR+)	Yok	Var	Var	Herpes keratiti	Exitus/8ay
P29	SCID	<i>DCLRE1C</i>	Erkek	4	1	Var	Var	Var	CMV(Kan PCR+)	Var	Yok	Var	-	Nakil/Exitus/11ay
P30	SCID	Bilinmiyor	Kız	0	0	Var	Var	Yok	-	Yok	Yok	Yok	-	Nakil/Yaşıyor
P31	SCID	<i>RAG1</i>	Kız	2	1	Var	Yok	Yok	CMV(Kan PCR+)	Var	Var	Yok	-	Exitus/3ay
P32	SCID	Bilinmiyor	Kız	4	2	Var	Var	Var	Staph. Haemololyticus (Kan kültürü), CMV(Kan PCR)	Var	Var	Yok	Hemofagositik sendrom	Nakil/Yaşıyor
P33	SCID	Bilinmiyor	Kız	3	2	Yok	Var	Var	-	Var	Var	Yok	Anal abse	Nakil/Yaşıyor
P34	SCID	<i>IL7Ra</i>	Kız	3	1	Yok	Var	Var	-	Var	Var	Yok	-	Nakil/Yaşıyor
P35	SCID	<i>PNP</i>	Erkek	15	6	Var	Var	Var	CMV(Kan PCR+)	Var	Var	Yok	-	Nakil/Yaşıyor
P36	SCID	<i>DCLRE1C</i>	Erkek	3,5	1,5	Var	Var	Var	MRSA (Kan kültürü) CMV(Kan PCR)	Var	Var	Var	-	Nakil/Exitus/7ay
P37	SCID	Bilinmiyor	Erkek	23	21	Yok	Var	Yok	-	Yok	Yok	Yok	Trombositopeni Otoimmün hemolitik anemi	Nakil/Yaşıyor

Tablo 10 Devamı: Tüm Hastalar Klinik Özellikler

Hasta	Subgrup	Genetik defekt	Cinsiyet	Tamı yaşı (Ay)	Başlangıç yaşı (Ay)	Aile öyküsü	Akrabalık	Pnömoni	Kanıtlanmış enfeksiyon	Moniliyazis	Kronik ishal	Cilt tutulumu	Diğer klinik bulgular	Son durum
P38	OMENN	Bilinmiyor	Erkek	3	1	Var	Var	Var	Pseudomonas (Cilt)	Var	Yok	Var	LAP Hepatomegali	Nakil/Yaşıyor
P39	OMENN	Bilinmiyor	Erkek	2	0	Yok	Var	Yok	Staph.Aureus (Kan kültürü)	Yok	Yok	Var	Konjenital nefrotik sendrom	Nakil/Exitus/3ay
P40	OMENN	RAG2	Kız	4	2	Var	Var	Var	CMV (Kan PCR+)	Yok	Yok	Var	Hepatomegali LAP	Nakil/Yaşıyor
P41	OMENN	RAG1	Kız	0	0,5	Var	Yok	Var		Yok	Yok	Var	Hepatomegali Splenomegali	Nakil/Yaşıyor
P42	ASCID	ADA	Erkek	10	0	Var	Yok	Var	ESBL+Klebsiella Pneumonia (Kan kültürü),CMV(Kan PCR)	Var	Var	Var	-	Exitus/54ay
P43	ASCID	Artemis	Erkek	63	36	Var	Yok	Var	CMV (Kan PCR+)	Yok	Yok	Yok		Nakil/Yaşıyor
P44	ASCID	RAG1	Kız	42	1	Var	Var	Var	Moraxella Catarrhalis (Balgam kültürü) CMV(Kan PCR)	Var	Yok	Var	BCG Lenfadeniti Hashimoto lenfadeniti Vitiligo Santral hipokortizolizm Hepatosplenomegali	Nakil/Yaşıyor
P45	ASCID	ADA	Erkek	46	12	Yok	Var	Var	Galaktomannan (+)	Yok	Var	Yok	Otoimmün enteropati Cilt absesi	Nakil/Yaşıyor
P46	ASCID	ADA	Kız	15	12	Yok	Var	Var	CMV (İdrar PCR+)	Var	Var	Var	-	Nakil/Yaşıyor
P47	ASCID	RAG1	Kız	44	12	Var	Var	Var	Haemophilus influenza (Balgam kültürü) CMV PCR(+)	Yok	Var	Yok	Otoimmün hemolitik anemi	Nakil/Yaşıyor
P48	ASCID	RAG2	Erkek	70	60	Var	Var	Var		Yok	Yok	Var	-	Nakil/Yaşıyor
P49	ASCID	Bilinmiyor	Erkek	4	3	Var	Var	Var	CMV(Kan PCR+)	Yok	Yok	Var	-	Nakil/Yaşıyor
P50	ASCID	Bilinmiyor	Erkek	11	3	Var	Var	Var	Staph.Hominis Staph Haemolyticus (Kan kültürü),CMV (Kan PCR+)	Var	Yok	Var	-	Nakil/Yaşıyor
P51	ASCID	IL2RG	Erkek	342	24	Yok	Yok	Var	Galaktomanann (+)	Yok	Yok	Yok	Tekrarlayan otit	Nakilsiz/Yaşıyor
P52	ASCID	NHEJ1	Erkek	7	1,5	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Yok	-	Exitus/100 ay
P53	ASCID	NHEJ1	Kız	24	4	Var	Var	Yok	-	Yok	Var	Yok	Tekrarlayan otit	Nakil/Yaşıyor
P54	SCID	Bilinmiyor	Kız	3	2,5	Yok	Var	Yok	CMV (Kan PCR+)	Var	Var	Yok	-	Nakil/Yaşıyor

5- TARTIŞMA

Bu çalışmada 54 SCID hastası değerlendirilmiştir. Bunlar arasında tipik SCID olguları daha fazla görülürken, atipik SCID olguları sıklık bakımından ikinci sırada idi. En çok görülen hastalık formu T-B-NK+ iken, en sık *RAG1* ve *RAG2* mutasyonları saptandı. Atipik SCID hastalarının daha geç bulgu verdiği ve nakil yaşlarının da daha geç olduğu görüldü. Genel yaşam surveyi oranı %82,1±7 olarak belirlenirken, ASCID hastalarının genel sağkalım oranının SCID hastalarından daha yüksek olduğu ve ASCID olgularında otoimmün hastalıklar daha sık olarak görüldüğü saptandı.

SCID hastalarında tanı anı lenfosit sayısı düşük saptanmış olup, nakil sonrası lenfosit sayılarında belirgin artış görüldü. Nakil sonrası immün rekonstitüsyonun incelendiği çalışmamızda hastaların T ve B hücre rekonstrüksiyonu %91,5 ve %59,1 oranında saptandı.

B hücre rekonstitüsyonu ve kimerizm üzerine etki eden faktörlerin aydınlatıldığı çalışmamızda donör cinsiyet uyumu ve donör kaynağının anlamlı olarak etkisinin olduğu görüldü. Hazırlayıcı rejim alan olgularda B hücre rekonstitüsyonun zaman içerisinde geliştiği görülürken, bu olgularda kimerizm oranlarının da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Hastaların %71,4'ünde CD4 hücre rekonstitüsyonu gelişirken; *RAG* dışı genotip ve periferik kan donör kaynağının CD4⁺T hücre rekonstitüsyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi olduğu görüldü. Çalışmamızda nakil anındaki enfeksiyon ve donör HLA uyumunun sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterildi. Nakil anındaki enfeksiyonun mortaliteyi 14,5 kat, HLA uyumsuz nakillerin ise mortaliteyi 15,6 kat arttırdığı saptandı.

Nakil sonrası birinci yılı doldurmuş hastalarda V β reseptör analizi yapılmış olup, olguların V β klonlarının nakil sonrası geliştiği ve sağlıklı kontrollerle benzer dağılım gösterdiği bulundu. Çalışmamızda bazı immün rekonstitüsyon parametrelerinin belirli V β klonlarının gelişimi üzerine anlamlı olarak etkili olduğu saptanmış olup;

- CD3V β 18 ve V β 5.2 yüzdesinin CD4⁺T hücre immün rekonstitüsyonu gelişen olgularda daha yüksek olduğu

- CD3⁺T hücre rekonstitüsyonu gelişen olgularda CD34V β 7.2 normal dağılımının daha yüksek olduğu
- CD34V β 18'in B hücre rekonstitüsyonu gelişen olgularda anlamlı olarak daha normal dağılım gösterdiği saptandı.

5.1 Epidemiyoloji ve Genetik

Kwan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SCID sıklığı 58000'de 1 olarak saptanmıştır (6). Fischer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkelerde genetik çeşitliliğin ve prevalansın daha yüksek olduğu belirtilmiştir (7). Ülkemizde de akraba evliliğinin görece sık görüldüğü ve PİY görülme sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmekte olup; Reisli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SCID sıklığı 10000'de 1 olarak gösterilmiştir (3). Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılan 1435 primer immün yetmezlik olgusunun alındığı başka bir Türkiye çalışmasında ise PİY prevalansı 100.000'de 30.5, ilginç olarak SCID sıklığı ise 100.000'de 0.58 olarak saptanmıştır (5).

Çalışmamızda 54 hasta değerlendirilmiş olup bunlardan 31'inin genetik mutasyonu sanaliz edildi. Bu hastaların 15'inde literatürde bildirilmeyen yeni mutasyonlar saptandı. Epidemiyolojik çalışmalar *IL2RG* gen defektinin neden olduğu SCIDX1'in en sık görülen genetik defekt olduğunu göstermekte olup, ülkemizde bu çalışmalardan farklı olarak Sanal ve Tezcan tarafından yapılan bir çalışmada en sık *RAG* mutasyonu görüldüğü saptanmıştır (54). Benzer şekilde Yıldırım ve arkadaşları tarafından Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada; ve Fırtına ve arkadaşları tarafından İstanbul'da yapılan çalışmada da en sık *RAG* gen mutasyonu saptanmıştır (22, 55). Çalışmamızda da ülke verilerimizle benzer şekilde en sık *RAG* gen mutasyonu saptandı. Hastalarda görülen sık *RAG* gen mutasyonu ülkemizdeki akraba evliliğinin yaygınlığı ile ilişkilidir.

Chin ve Shearer'in 2015'deki yazısında da akraba evliliği, ailede immün yetmezlik ve bilinmeyen infant ölüm öyküsünün önemli olduğu belirtildiği gibi (20); ülkemizde Reisli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PİY hastalarında akraba evliliği oranı %37,5 iken, SCID tanılı hastalarda bu oran %84 olarak saptanmıştır (3). Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılan PİY çalışmasında da SCID hastalarında akraba evliliği oranı %64 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da Türkiye literatürü ile benzer

şekilde hastaların %81,5'inde akraba evliliği, %13,2'sinde de ailede immün yetmezlik öyküsü olduğu görüldü. Ülkemizdeki akraba evliliğinin yüksekliği hasta sayısının daha fazla olmasında ana unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle ülkemizde yenidoğan SCID taramasının uygulamaya geçirilmesi ile bu hastaların daha erken tanı alması ve nakil olması mümkün olacaktır.

5.2 Klinik Bulgular ve Sağkalım

Aluri ve arkadaşları tarafından PIDTC sınıflaması yapılarak 57 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların 38'i SCID olarak sınıflanmış, hastaların %39'u T-B-fenotipinde olduğu saptanmıştır (56). Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılan Türkiye çalışmasında da SCID olgularında T-B- fenotipi en sık görülen grubu oluşturmakta olduğu görülmüştür (5). Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda da hastaların %51,8 kadar yüksek bir oranını SCID tanılı hastalar oluşturmakta olup, T-B- (%40) grubun en sık görülen grup olduğu saptanmıştır.

Cipe ve arkadaşları tarafından yapılan bir Türk çalışmasında SCID hastaların ortalama tanı yaşı 4 ay bulunmuş olup, %72'sinin nakil yaşı 3 ayın üzerindeydi (57). Çalışmamızda bu orana yakın şekilde tanı yaşı 5,25 ay olarak saptanmış olup sadece bir hasta üç ayın altında nakil olabilmıştır. Aynı çalışmada hastaların tanı anında %50'sinde CMV pozitifliği saptanmış olup (57), çalışmamızda da benzer şekilde SCID hastalarında başvuru anında %55,6 oranında CMV pozitifliği görüldü. Bu veriler göstermektedir ki ülkemizde SCID hastalarının tanısı geç konulmakta ve geç tedavi edilmektedir. Bu durum düşük sağkalıma neden olmaktadır.

Aluri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil olmayan hastaların ortalama ölüm yaşı 6 ay (range 1,5 ay-3 yaş) olarak saptanmış olup; çalışmamızda nakilsiz sağkalım oranının ortalama 29,7 ay olarak belirlenmiştir. Bu durum çalışmamızda ASCID hastalarının daha yüksek oranda olması nedeni ile açıklanabilir.

Primer immün yetmezliklerde otoimmün bulguların sık görüldüğü bilinmekte olup; T veya B hücrelerindeki denetim mekanizmalarındaki bozukluk immün tolerans mekanizmalarında bozukluğa neden olmakta ve otoimmünitenin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (58). Van der burg ve Gennery'nin yazısında PIDTC'nin tanı kriterleri ve literatürde de olduğu gibi hipomorfik mutasyonlar ve ASCID fenotipinin daha geç yaşta bulgu verebildiği ve bu hastalarda otoimmün ve lenfoproliferatif

hastalıkların da daha sık olduğu belirtilmiş olup (8); çalışmamızda da ASCID grubundaki hastaların SCID ve Omenn grubuna göre daha geç bulgu verdiği ve daha geç tanı aldığı saptandı. Literatür ile uyumlu olarak ASCID hastalarda tanındaki gecikmenin daha fazla olduğu, nakil yaşlarının daha geç olduğu saptandı. Tanı yaşlarının daha geç olması, T hücre sayılarının daha yüksek olması, hipomorfik mutasyonların görülmesi nedeni ile bu hastaların nakilsiz sağkalım oranlarının ve nakil sonrası sağkalım oranları daha yüksek olarak saptandı. Yine literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda ASCID hastalarında otoimmün bulgular daha sık görüldü.

Aluri ve arkadaşlarının çalışmasına bakıldığında en sık ilk başlangıç şikayeti, akciğer enfeksiyonu olarak saptanmış olup kronik ishal, oral kandida enfeksiyonu da diğer sık başvuru şikayetleri olarak saptanmıştır (56). Çalışmamıza bakıldığında ise hastaların %79,6'sında akciğer enfeksiyonu ilk başvuru şikayetleri arasında saptanmış olup moniliyazis, kronik ishal ve ateş bunu izlemiştir.

5.3 KİT ve KİT Sonrası Sağkalımı Etkileyen Faktörler

5.3.1 Nakil yaşı ve geçirilen enfeksiyonlar

Nakil başarısını etkileyen faktörlere bakıldığında; özellikle 3,5 aydan önce yapılan nakillerde başarının daha yüksek olduğu gösterilmiş olup, nakil yapılmış 240 hastanın alındığı Pai ve arkadaşlarının çalışmasında, erken dönemde alternatif donörden yapılan nakillerin bile tam uyumlu kardeşten yapılan nakiller kadar başarılı olduğu gösterilmiştir (26). Çalışmamızda 3 ay öncesinde nakil yapılan sadece bir hasta olması nedeni ile anlamlı bir değerlendirme yapılamamış olup; bu anlamda hastalarımızda tanıda gecikme yaşandığı saptanmış ve yenidoğan taraması ve erken tanı konusunda yeni çalışmaların gerekliliği ortaya konmuştur.

Cipe ve arkadaşları tarafından yapılan Türkiye çalışmasında SCID hastalarının tam kimerizm oranı ile %67'sinin yaşadığı gösterilmiş olup (57), çalışmamızda SCID olgularında yaşam survey oranı %72,1±11,9 olarak gösterilmiştir. Buckley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sağkalım oranı 5 ayın üstündeki hastalarda %76, 5 ayın altındaki grupta ise %95 olarak bulunmuştur (27). Üç ay üzerindeki nakillerde benzer sağkalım oranları ile ülkemizde sağkalım oranının arttırılmasında erken tanı ve nakilin önemi bir kez daha gösterilmiştir.

Pai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada aktif enfeksiyonu olan hastalarda nakil başarısının çok daha düşük olduğu gösterilmiştir (26). Yine Heimall ve arkadaşlarının yapmış olduğu 100 SCID hastasının incelenmiş olduğu başka bir çalışmada enfeksiyonsuz nakile giden hastalarda iki yıllık sağkalım oranı %90 saptanmıştır (28). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, nakildeki enfeksiyonun mortaliteyi 14,5 kat arttırdığı saptandı.

5.3.2 Moleküler Defekt ve Genetik

Moleküler defektin de nakil başarısını etkilediği bilinmekte olup Gennery ve arkadaşları B(-)T(-) SCID'lerde B(+)T(-)'lere göre nakil başarısının daha düşük olduğu saptanmış ve özellikle B- grupta *DCLRE1C* mutasyonu olan hastaların daha çok olmasının nakil başarısını düşüren bir faktör olduğu bulunmuştur (29). Neven ve arkadaşlarının yaptığı 90 SCID hastasının nakil sonrası incelendiği başka bir çalışmada *Artemis* gen mutasyonu olan hastaların sağkalım oranlarının *JAK3/IL7Ra* ve *RAG-1/2* gen mutasyonu olan hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir (59). Yine aynı çalışmada *Artemis* mutasyonu olan olgularda otoimmünite, GVHH gibi nakil sonrası komplikasyonlar daha sık saptanmıştır (59). Çalışmamızda en çok *RAG* genotipinde olan hastalar bulunmakta olup, sayı azlığı nedeniyle diğer genotipler ile sağkalım açısından anlamlı bir fark gösterilemedi. Ancak genotip ve CD4⁺T hücre rekonstitüsyonu incelendiğinde *RAG* dışı genotipte olan hastaların tamamında CD4⁺T rekonstitüsyonu geliştiği ve genotipin CD4⁺T rekonstitüsyonu üzerine etkisi olduğu gösterildi (p:0,035). Benzer şekilde genotip-kimerizm etkisine bakıldığında; *RAG* dışı genotipi olan hastaların kimerizm oranlarının (%94±10,26), *RAG* genotipindeki hastaların 12.ay ortalama kimerizm oranından (%48,33±43,75) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,039).

Ağır kombine immün yetmezlik hastalarında genetik defekt nakil sonrası T hücre gelişimini etkilemekte olup, aslında %5-10 kimerizm hastalığın kürü için yeterli olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (32). Tek başına nakil sonrası T hücre kimerizmi *IL2RG/JAK3* gen defektlerinde adaptif immüniteyi sağlayabilmektedir. Ancak bu hastalarda B hücresi intrensek olarak etkilendiği için immünglobulin üretiminin problem olmaktadır. Öte yandan, *IL7Ra*, *ADA*, *CD3* zincir defekti gibi gen

defektlerinde ise T hücre normal fonksiyonda ise konakçı B hücre ile immünglobulin üretimini gerçekleştirebilmektedir (41, 60). Tipik SCID hastalarında durum böyle iken farklı bir grup olan Wiskott Aldrich sendromu gibi bazı hastalık gruplarında tam kimerizm oranları ile ancak klinik semptomlar ortadan kalkabilmektedir (32). Çalışmamızda genotipin kimerizm ve rekonstitüsyon üzerine etkisini göstermiş olmakla beraber spesifik gen bozuklukları için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

5.3.3 Donör ve HLA uyumu

Sağkalım üzerine etki eden en önemli faktörlerden birisinin donör kaynağı olduğu literatürde birçok çalışmada gösterilmiş olup, Haddad ve arkadaşlarının 2018’de yapmış olduğu bir çalışmada tüm diğer nakil tipleri arasında en yüksek sağkalım oranının tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerde olduğu gösterilmiştir (31). Mazzolari ve arkadaşları tarafından yapılan SCID hastalarının nakil sonrası uzun dönem etkilerin incelendiği bir çalışmada HLA uyumlu nakillerde 3 yıllık sağkalım oranı %85 olarak saptanmıştır (61). Çalışmamızda yakın bir oranla HLA uyumlu nakil sonrası sağkalım oranının %90 olduğu görüldü. Pai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya bakıldığında, nakil sonrası T hücre ve B hücre rekonstitüsyonun tam uyumlu nakillerde uyumsuz nakillerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Antonie ve arkadaşları tarafından 475 SCID hastasının alındığı 294 hastanın HLA uyumlu nakil olduğu bir çalışmada HLA uyumlu hastaların üç yıllık sağkalım oranı %77, HLA uyumsuz nakil olan hastaların sağkalım oranı ise %54 olarak saptanmıştır (62). Türkiye’de İkincioğulları ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da HLA uyumsuz nakilin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (63). Ülkemizde yapılan bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da HLA uyumsuz yapılan nakillerin mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p=0,024$).

5.3.4 Hazırlayıcı rejim

Nakil öncesi verilen hazırlayıcı rejim tartışmalı bir konu olup nakil öncesi tedavi protokollerinin nakil başarısını etkilediğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Retrospektif çalışmalarda hazırlayıcı rejim alan ve almayan hastalarda sağkalım açısından fark gösterilememekle birlikte; Haddad ve arkadaşları tarafından 2018’de yapılan bir çalışmada miyeloablatif ajanlar içeren hazırlayıcı rejim tedavilerinin, T ve

B hücrelerinin rekonstitüsyonu ile doğrudan ilişkili kök hücre engraftmanını sağlamakta olduğu, hazırlayıcı rejim almayan hastalarda donör miyeloid hücre engraftmanın daha düşük olduğu gösterilmiştir (40). Yine Haddad ve arkadaşları tarafından 2013’de yapılan başka bir çalışmada hazırlayıcı rejim almayan hastalarda B lenfosit engraftmanının olmaması nedeni ile uzun dönem immünoglobulin tedavisi gerekmekte olduğu gösterilmiştir (41). Çalışmamızda hazırlayıcı rejim verilmesinin CD3⁺, CD4⁺T hücre rekonstitüsyonu üzerine etkisi saptanmadı. Ancak hazırlayıcı rejim alan hastaların %90’ında B hücre rekonstitüsyonu geliştiği ve nakil öncesi hazırlayıcı rejim verilmesinin B hücre rekonstitüsyonu üzerine etkisi olduğu gösterildi (p=0,003).

Heimall ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada nakil olan hastaların iki yıl içerisinde ikinci nakil oranlarına bakıldığında hazırlayıcı rejim olarak RIC ve MAC alan hastalarda bu oranın daha düşük olduğu, aynı grupta nakil sonrası 100.gün ile birinci yıl arasında bakılan T, B ve miyeloid hücre kimerizm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28). Abdhamid ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *Artemis* ve *RAG* mutasyonu olan olgularda hazırlayıcı rejim alan hastaların CD4⁺ naive T hücrelerinin uzun dönemde daha yüksek olduğu gösterilmiş, hazırlayıcı rejim alan hastaların kimerizm oranlarının daha yüksek ve IVIG ihtiyaçlarının da daha az olduğu saptanmıştır (64). Çalışmamızda hazırlayıcı rejim tedavisinin kimerizm üzerine etkisine bakıldığında ise hastaların ilk kimerizm oranlarında bile belirgin fark olduğu (p<0,0001), son kimerizm oranlarının da hazırlayıcı rejim alan grupta daha yüksek (p=0,01) olduğu saptandı. Benzer şekilde hazırlık rejimi uygulananlarda daha iyi B hücre rekonstitüsyonu ve daha az IVIG ihtiyacı olduğu çalışmamızda saptandı.

5.3.5 Donör kaynağı

Rao ve arkadaşlarının primer immün yetmezliklerde yaptığı çalışmada, düşük doz hazırlık rejimi alanlarda periferik kan kök hücresi nakil kaynağı olarak kullanıldığında daha yüksek tam veya miks tip kimerizm sağlandığını göstermişlerdir (35). Çocuklarda miyeloablatif rejimi kullanılan hastalarda daha çok kemik iliği nakil kaynağı olarak tercih edilmektedir. Buradaki amaç GVHH’i en düşük düzeyde tutmaktır (36). Rao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada donör kaynağı olarak periferik kan kullanımı ile GVHH sıklığının artmadığı saptanmıştır (35). Çalışmamızda

kimerizm üzerine donör kaynağı etkisine bakıldığında kemik iliği nakli yapılan hastaların ortalama kimerizm oranının periferik kandan yapılan nakilde kimerizm oranlarına oranla daha yüksek olduğu ($p=0,003$) saptandı. Çalışmamızda periferik kandan nakil olan hastaların birinci yıldan sonra olan izlemlerine bakıldığında ise sadece bir hasta hariç hepsinde olduğu ve donör kaynağının nakil sonrası B hücre rekonstitüsü üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptandı ($p=0,028$).

5.3.6 B Hücre Rekonstitüsü

Son takipteki hastaların IVIG alma durumları değerlendirildiğinde, B hücre rekonstitüsü ile IVIG ihtiyacının azaldığı gösterildi. Cipe ve arkadaşları tarafından yapılan SCID nakil kohort çalışmasında hastaların sadece ikisinin IVIG almaya devam ettiği ve bu hastalarda immün rekonstitüsyonun geliştiği gösterilmiştir (57). Mazzolari ve arkadaşları tarafından yapılan SCID hastalarında nakil sonrası immün rekonstitüsyonun izlendiği bir çalışmada takip edilen hastalardan sadece beşinin IVIG aldığı; bu hastaların hepsinin gamma c-JAK3 sinyal defektlerinden birisine sahip olduğu, dördünün ise hazırlayıcı rejim almadığı saptanmıştır (61). İlginç olarak çalışmamızda da IVIG tedavisine devam üç hastadan birisi *JAK3* mutasyonunda olup, diğer iki hastanın ise hazırlayıcı rejim almadığı görüldü. Çalışmamızda doku HLA uyumunun immün rekonstitüsyon üzerine olan etki incelendiğinde ise HLA uyumlu yapılan nakillerin 13'ünde (%68,4) B hücre rekonstitüsü olduğu, HLA uyumsuz yapılan üç hastada ise B hücre rekonstitüsü olmadığı gösterildi ve fark istatistiksel olarak anlamlıya yakındı ($p=0,055$). Haddad ve arkadaşlarının çalışmasında haploidentikal nakillerde immün rekonstitüsyonun daha düşük olduğu gibi çalışmamızda ilginç olarak haploidantik nakil olanların hiçbirinde B hücre rekonstitüsü gelişmediği görüldü. Sonuç olarak çalışmamız B hücre gelişimini etkileyen *RAG1/RAG2/DCLRE1C* gibi SCID olgularında hazırlık rejimi verilmesinin daha iyi B hücre engraftmanı sağladığını ortaya koyan çalışmalara benzerlik göstermektedir (26, 59, 64).

5.3.7 Nakil Sonrası Enfeksiyon ve Komplikasyonlar

Nakil sonrası geçirilen enfeksiyonlara bakıldığında Alexandersson ve arkadaşları tarafından nakil sonrası geçirilen viral enfeksiyon ve immün rekonstitüsyon üzerine yapılan bir çalışmada, donör CMV durumunun nakil sonrası CD4 rekonstitüsyonunu

etkilediği saptanmıştır (65). Çalışmamıza ise donör CMV durumu ve CMV reaktivasyonunun CD3, CD4 ve B hücre rekonstitüsyonu üzerine anlamlı bir etkisi gösterilemedi.

Antoine ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da nakil sonrası GVHH gelişiminin özellikle HLA uyumsuz yapılan nakillerde sağkalım oranını düşürdüğü saptanmıştır (62). Haddad ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise kronik GVHH gelişiminin tam uyumlu kardeş dışında yapılan nakillerde sağkalımı azalttığı saptanmıştır (31). Doku HLA uyumsuz nakillerde GVHH gelişiminin daha yüksek olduğu bilinmele beraber çalışmamızda nakil sonrası akut veya kronik GVHH gelişiminin immün rekonstitüsyon ve sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Haploidentik nakil sonrası post-transplant siklofosamid verilmesi GVHH gelişiminin önlenmesi yeni bir tedavi yaklaşımıdır. Proliferasyon hızı yüksek olan hücreler siklofosamide duyarlı olup, özellikle alloaktif T hücreleri alloantijen ile karşılaşma sonrası hızlı çoğalmakta ve bu tedavi yolu ile yok edilebilmektedir (32).

5.4 Vβ Analizi

T hücre repertuarı sadece SCID değil kanser, otoimmün ve inflamatuvar hastalık sürecinde etkilenmekte olup, farklı TCR genlerinin rekombinasyonu ile 10^{15} ile 10^{20} TCR zincirinin olduğu bilinmekte olup bu hastalıklarda T hücre repertuarının nasıl etkilendiği henüz aydınlatılamamıştır (66). Hematopoietik kök hücre nakli sonrası esas başarıyı belirleyen faktörün nakil sonrası T hücre reseptör çeşitliliği olduğu artık bilinmektedir. Ağır kombine immün yetmezliklerde Vβ analizi önemli olup, reseptör çeşitliliği nakil sonrası enfeksiyon gelişimi ve mortaliteyi etkileyen esas faktördür. Okamoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dört SCID hastası incelenmiş bu hastalarda nakil öncesi T hücre repertuarının dört hastada da düşük olduğu gösterilmiş; nakil sonrası yapılan Vβ analizi ile repertuarlarda belirgin artış olduğu saptanmıştır (44). Aynı çalışmadan nakil sonrası birinci ayda tüm hastalarda benzer repertuarların olduğu bunların daha sonra azaldığı gösterilmiş, bunların donör kaynaklı matür T hücreleri olduğu düşünülmüştür (44). Buckley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada nakil öncesi ve nakilden sonraki 100 gün içerisinde T hücrelerine bakıldığında düşük TREC sayısı, bozulmuş, oligoklonal T hücre repertuarı ve artmış CD45RO⁺T hücreleri olduğu gösterilmiştir.

Nakilden sonraki 100 güne bakıldığında ise Timus kaynaklı yüksek TREC sayısının olduğu saptanmıştır. Nakilden 100 gün sonrasında yapılan T hücresi V β analizine bakıldığında ise poliklonal T hücreleri olduğu gösterilmiştir (67). Omenn sendromu veya ASCID olgularında kısıtlı repertuar olup, oligoklonal T hücrelerinde bazı reseptörlerin eritrodermi ve otoimmüitenin ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir (45). Bu oligoklonal T hücrelerinin siklosporin gibi çeşitli immünsupresif ajanlardan selektif olarak etkilenmekte olduğu bilinmektedir. Lev ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *RAG* mutasyonu olan iki Omenn hastasının siklosporin sonrası yanıtları ve T hücre reseptörleri değerlendirilmiş, siklosporin yanıtı olmayan olguda bazı V β klonlarının gelişiminin farklı olduğu saptanmıştır (46). Çalışmamıza dahil edilen olgularda başarılı naklin bir diğer göstergesi olarak nakil sonrası CD3⁺, CD4⁺ ve CD8⁺T hücrelerinde V β repertuarı normal sağlıklı kontrollerle eş dağılım göstermesidir. Çalışmamızda immün rekonstitüsyon parametrelerinin belirli V β klonlarının gelişimi üzerine anlamlı olarak etkili olduğu gösterildi. Buna neden olan faktörler net olarak ortaya konulamamış olup, V β klonlarının gelişimi üzerine daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ağır kombine immün yetmezliklerin erken tanınması ve doğru tedavi edilmesi hastalık prognozu üzerine olumlu katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda belirlenen klinik ve laboratuvar belirteçler hastalığın tedavisinde ve prognoz tahmin edilmesinde önemli bir klinik yaklaşım sağlamaktadır. Çalışmamız ayrıca tüm SCID formlarını bir arada toplayarak hastalık alt tiplerini karşılaştırma olanağını sunmaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli hastalığın tek tedavisidir. Bu olgulara uygulanan farklı nakil yöntemlerinin prognoz üzerine olan etkisinin bilinmesi planlanacak tedavilerin başarı şansını arttıracaklarını düşünmekteyiz. Sunulan çalışma, ülkemizdeki tüm SCID formlarını bir arada değerlendiren en kapsamlı çalışmalardan biridir.

6-SONUÇLAR

- Ağır kombine immün yetmezlikler arasında SCID olguları daha fazla görülürken, ikinci sırada ASCID olguları saptandı.
- En çok görülen hastalık formunun T-B-NK+ olarak belirlendi.
- Hastalarda en çok görülen mutasyon *RAG1* ve *RAG2* geninde olan mutasyonlardı.
- ASCID hastalarının semptom başlangıç yaşlarının ASCID ve Omenn hastalarından daha geç olduğu saptandı ($p=0,001$; $p=0,003$)
- SCID ve Omenn hastalarının ASCID hastalarından daha erken tanı aldığı görüldü ($p<0,001$; $p=0,002$)
- ASCID hastalarının nakil yaşlarının SCID ve Omenn grubundaki hastalardan daha geç olduğu saptandı ($p<0,001$; $p=0,007$).
- ASCID hastalarının genel sağkalım oranının SCID grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,017$)
- ASCID hastalarında otoimmün hastalıkların görülme sıklığının SCID grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,016$).
- SCID hastalarının çoğunda tanı üç aydan sonra konulmakta olup (%96,7), başvuru anında %55,6 hastada CMV pozitifliği görüldü. Nakil olan hastaların ise %46,2'sinde CMV reaktivasyonu görüldü.
- Tanı anında düşük lenfosit sayısı oldukça yol gösterici olup, SCID olgularının %93'ünde düşük bulundu. Nakil sonrası SCID olgularında lenfosit sayısı anlamlı olarak yükselmiştir.
- SCID tanılı hastalar diğer hasta grupları ile kıyaslandığında SCID grubundaki hastaların diğer gruplara oranla hazırlayıcı rejim alma oranının daha düşük olduğu saptandı ($p=0,018$).
- İmmün rekonstitüsyon üzerine etki eden faktörler incelendiğinde, genotip ve donör kaynağının $CD4^+T$ hücre rekonstitüsyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı oranda etkisi olduğu bulundu ($p=0,035$, $p=0,044$).
- Donör cinsiyet uyumu ve donör kaynağının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde B hücre rekonstitüsyonu üzerine etkisi olduğu gösterildi ($p=0,002$, $p=0,028$).

- Hazırlayıcı rejim alan hastalarda B hücre rekonstitüsyonunun zaman içerisinde geliştiği saptandı (p=0,003).
- HLA uyumunun B hücre rekonstitüsyonu üzerine etkisinin anlamlıya yakın olduğu saptandı (p=0,055).
- Donör cinsiyet uyumu olan hastaların tamamına yakınında B hücre rekonstitüsyonunun geliştiği saptandı (p=0,002)
- Analiz edilen hastalarda nakil sonrası sınıf çevrimi yapmış hafıza B hücrelerinin %84,6 olguda geliştiği görüldü.
- Genel yaşam surveyi oranı $82,1 \pm 7$ olarak belirlendi.
- Donör cinsiyet uyumunun ve donör kaynağının kimerizm üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi olduğu saptandı (p=0,01; 0,02).
- Hazırlayıcı rejim verilmesinin ve genotipin kimerizm üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi olduğu saptandı (p=0,018; p=0,039).
- Nakil anında enfeksiyon olmasının mortaliteyi 14,5 kat arttırdığı görüldü (p=0,04).
- HLA uyumsuz yapılan nakilin mortaliteyi 15,6 kat arttırdığı saptandı (p=0,024).
- Nakil anındaki enfeksiyon ve donör HLA uyumunun sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü (p=0,030, p=0,015).
- Olgularda V β klonlarının nakil sonrası geliştiği ve sağlıklı kontrollerle benzer dağılım gösterdiği bulundu.
- CD3V β 18 ve V β 5.2 yüzdesinin CD4⁺T hücre immün rekonstitüsyonu gelişen olgularda daha yüksek olduğu görüldü (p=0,030, p=0,015).
- CD3⁺T hücre rekonstitüsyonu gelişen olgularda CD34V β 7.2 normal dağılımı daha yüksek bulundu (p=0,014).
- CD34V β 18'in B hücre rekonstitüsyonu gelişen olgularda anlamlı olarak daha normal dağılım gösterdiği saptandı (p=0,044).
- GVHH olan hastaların tamamında V β 11 yüzdesi düşük bulundu (p=0,02).

6-KAYNAKLAR

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, 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;5:162.
2. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S182-94.
3. Yorulmaz A. Primer immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64.
5. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—two centers study. *Journal of clinical immunology*. 2013;33(1):74-83.
6. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama*. 2014;312(7):729-38.
7. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15061.
8. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170(5):561-71.
9. Kohn LA, Seet CS, Scholes J, Codrea F, Chan R, Zaidi-Merchant S, et al. Human lymphoid development in the absence of common γ -chain receptor signaling. *J Immunol*. 2014;192(11):5050-8.
10. Fischer A, Le Deist F, Hachein-Bey-Abina S, André-Schmutz I, Basile Gde S, de Villartay JP, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev*. 2005;203:98-109.
11. O'Shea JJ, Husa M, Li D, Hofmann SR, Watford W, Roberts JL, et al. Jak3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*. 2004;41(6-7):727-37.
12. van den Berghe G, Vincent M-F, Marie S. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors.

Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 433-49.

13. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1092-8.

14. Somech R, Simon AJ, Lev A, Dalal I, Spierer Z, Goldstein I, et al. Reduced central tolerance in Omenn syndrome leads to immature self-reactive oligoclonal T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):793-800.

15. Dalal I, Tabori U, Bielorai B, Golan H, Rosenthal E, Amariglio N, et al. Evolution of a T-B- SCID into an Omenn syndrome phenotype following parainfluenza 3 virus infection. *Clin Immunol*. 2005;115(1):70-3.

16. Signorini S, Imberti L, Pirovano S, Villa A, Facchetti F, Ungari M, et al. Intrathymic restriction and peripheral expansion of the T-cell repertoire in Omenn syndrome. *Blood*. 1999;94(10):3468-78.

17. Wada T, Candotti F. Somatic mosaicism in primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(6):510-4.

18. Palmer K, Green TD, Roberts JL, Sajaroff E, Cooney M, Parrott R, et al. Unusual clinical and immunologic manifestations of transplacentally acquired maternal T cells in severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):423-8.

19. Müller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*. 2001;98(6):1847-51.

20. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):671-94.

21. Dvorak CC, Haddad E, Buckley RH, Cowan MJ, Logan B, Griffith LM, et al. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):405-7.

22. Firtina S, Yin Ng Y, Hatirnaz Ng O, Kiykim A, Aydinler E, Nepesov S, et al. Mutational landscape of severe combined immunodeficiency patients from Turkey. *Int J Immunogenet*. 2020.

23. Gaspar HB, Gilmour KC, Jones AM. Severe combined immunodeficiency--molecular pathogenesis and diagnosis. *Arch Dis Child*. 2001;84(2):169-73.

24. Notarangelo LD, Kim MS, Walter JE, Lee YN. Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(4):234-46.
25. Gennery AR, Albert MH, Slatter MA, Lankester A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiencies. *Front Pediatr.* 2019;7:445.
26. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014;371(5):434-46.
27. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999;340(7):508-16.
28. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood.* 2017;130(25):2718-27.
29. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, 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):602-10.e1-11.
30. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, Mazzolari E, Fischer A, Ochs HD, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood.* 2011;118(6):1675-84.
31. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood.* 2018;132(17):1737-49.
32. Gennery AR. The challenges presented by haematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency. *Br Med Bull.* 2020.
33. Eyrich M, Lang P, Lal S, Bader P, Handgretinger R, Klingebiel T, et al. A prospective analysis of the pattern of immune reconstitution in a paediatric cohort following transplantation of positively selected human leucocyte antigen-disparate haematopoietic stem cells from parental donors. *Br J Haematol.* 2001;114(2):422-32.
34. Friedrich W, Hönig M. HLA-haploidentical donor transplantation in severe combined immunodeficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):31-44.
35. Rao K, Adams S, Qasim W, Allwood Z, Worth A, Silva J, et al. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1152-60.

36. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR, Jr., Ringden O, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4872-80.
37. Horn B, Cowan MJ. Unresolved issues in hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency: need for safer conditioning and reduced late effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1306-11.
38. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Front Pediatr*. 2019;7:295.
39. Schuetz C, Neven B, Dvorak CC, Leroy S, Ege MJ, Pannicke U, et al. SCID patients with ARTEMIS vs RAG deficiencies following HCT: increased risk of late toxicity in ARTEMIS-deficient SCID. *Blood*. 2014;123(2):281-9.
40. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood*. 2018;132(17):1737-49.
41. Haddad E, Leroy S, Buckley RH. B-cell reconstitution for SCID: should a conditioning regimen be used in SCID treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):994-1000.
42. Manor U, Lev A, Simon AJ, Hutt D, Toren A, Bielorai B, et al. Immune reconstitution after HSCT in SCID-a cohort of conditioned and unconditioned patients. *Immunol Res*. 2019;67(2-3):166-75.
43. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 5th ed. 2015.
44. Okamoto H, Arai C, Shibata F, Toma T, Wada T, Inoue M, et al. Clonotypic analysis of T cell reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with severe combined immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(3):450-60.
45. Crestani E, Choo S, Frugoni F, Lee YN, Richards S, Smart J, et al. RAG1 reversion mosaicism in a patient with Omenn syndrome. *J Clin Immunol*. 2014;34(5):551-4.
46. Lev A, Simon AJ, Amariglio N, Rechavi G, Somech R. Selective clinical and immune response of the oligoclonal autoreactive T cells in Omenn patients after cyclosporin A treatment. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(2):338-45.
47. Patel DD, Gooding ME, Parrott RE, Curtis KM, Haynes BF, Buckley RH. Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1325-32.

48. Li Y, Xu L. Evaluation of TCR repertoire diversity in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cell Investig.* 2015;2:17.
49. Sarzotti M, Patel DD, Li X, Ozaki DA, Cao S, Langdon S, et al. T cell repertoire development in humans with SCID after nonablative allogeneic marrow transplantation. *J Immunol.* 2003;170(5):2711-8.
50. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood.* 2002;99(3):872-8.
51. Fernandes JF, Nichele S, Daudt LE, Tavares RB, Seber A, Kerbauy FR, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells for Primary Immunodeficiencies in Brazil: Challenges in Treating Rare Diseases in Developing Countries. *J Clin Immunol.* 2018;38(8):917-26.
52. Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, Charbonnier LM, Nain E, Cekic S, et al. Abatacept as a Long-Term Targeted Therapy for LRBA Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2790-800.e15.
53. Ogulur I, Kiykim A, Baser D, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Baris S. Lymphocyte Subset Abnormalities in Pediatric-Onset Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(3):228-37.
54. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:15-23.
55. Yildiran A, Celiksoy MH, Borte S, Guner SN, Elli M, Fisgin T, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Patients in the Black Sea Region of Turkey. *Turk J Haematol.* 2017;34(4):345-9.
56. Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients With Severe Combined Immunodeficiency (SCID) From India. *Front Immunol.* 2019;10:23.
57. Cipe FE, Dogu F, Aytekin C, Yuksek M, Kendirli T, Yildiran A, et al. HLA-haploidentical transplantations for primary immunodeficiencies: a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2012;16(5):451-7.
58. Barış HE, Kiykim A, Nain E, Özen AO, Karakoç-Aydiner E, Barış S. The plethora, clinical manifestations and treatment options of autoimmunity in patients with primary immunodeficiency. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51(4):186-92.
59. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2009;113(17):4114-24.

60. Hassan A, Booth C, Brightwell A, Allwood Z, Veys P, Rao K, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012;120(17):3615-24; quiz 26.
61. Mazzolari E, Forino C, Guerci S, Imberti L, Lanfranchi A, Porta F, et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):892-9.
62. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003;361(9357):553-60.
63. İkinciogulları A, Cagdas D, Dogu F, Tugrul T, Karasu G, Haskologlu S, et al. Clinical Features and HSCT Outcome for SCID in Turkey. *J Clin Immunol*. 2019;39(3):316-23.
64. Abd Hamid IJ, Slatter MA, McKendrick F, Pearce MS, Gennery AR. Long-Term Health Outcome and Quality of Life Post-HSCT for IL7Ralpha-, Artemis-, RAG1- and RAG2-Deficient Severe Combined Immunodeficiency: a Single Center Report. *J Clin Immunol*. 2018;38(6):727-32.
65. Alexandersson A, Koskenvuo M, Tiderman A, Lääperi M, Huttunen P, Saarinen-Pihkala U, et al. Viral infections and immune reconstitution interaction after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(10):772-8.
66. Storek J, Joseph A, Dawson MA, Douek DC, Storer B, Maloney DG. Factors influencing T-lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation*. 2002;73(7):1154-8.
67. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:625-55.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.511
	PROJE ADI	Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda klinik ve laboratuvar özellikler ve prognoz üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Safa BARIŞ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 03. 05. 2019
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER		Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım	İmza
Unvanı / Adı / Soyadı				Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ		Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	2/1
Prof.Dr. Tülin ERGUN		Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP		Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY		Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Prof.Dr. Handan KAYA		Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU		Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Prof.Dr. Semra SARDAŞ		Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN		Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Prof. Dr. Besie Melek ATASOY		Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER		Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Doç.Dr. Meltem KORAY		Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Doç. Dr. Gürkan SERT		Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Doç.Dr: Figen DEMİR		Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER		Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1
Gözde Aynur MİRZA		Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	☐ Evet ☐ Hayır	1/1

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın

Sizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı tarafından Yürütülen “Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda klinik ve laboratuvar özellikler ve prognoz üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır.

Bağışıklık sistemimizi oluşturan elemanlardan herhangi birinin yokluğu ya da fonksiyon bozukluğu immün yetmezlik hastalıkları olarak adlandırılır. Bu hastalıklar kalıtsal ya da genetik nedenlere bağlı geliştiğinde primer immün yetmezlik olarak adlandırılır. Bağışıklık sistemimizi oluşturan hücreler ya da proteinlerin eksikliği yanında fonksiyon bozukluklarında vücudumuza giren zararlı etkenlere karşı mücadelede zafiyetler başlar. Bu hastaların en belirgin özelliği tekrarlayan, ağır ve komplikasyonlarla seyreden enfeksiyonlar geçirmeleridir.

Lenfosit olarak bilinen bağışıklık hücrelerinin vücudumuzun bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı savunmasında çok önemli rolleri bulunmaktadır. Özellikle ağır kombine immün yetmezlik tanılı hastalar ağır enfeksiyonlar nedeniyle ilk yaş içerisinde yaşamlarını kaybedebilirler. Bu hastalarda kök hücre nakli hayat kurtarıcı olabilir. Bu nedenle tarama programları ile bu hastaların semptomları (enfeksiyon belirtileri) ortaya çıkmadan tanınmaları önemlidir. Son yıllarda nakil işlemlerinin (kemik iliği, kök hücre, timüs) gerçekleşmesi ile önemli mesafe alınmıştır. Ülkemizde de bu nakiller başarıyla yapılmakta olup, ağır kombine immün yetmezliğinin tedavisinde kemik iliği nakli etkinliği gösterilmiş tek ve en başarılı yöntemdir. Kemik iliği nakli sonrası, yeni kemik iliğinin oluşumu süreç almakta olup hastalar bu dönemde enfeksiyona açık hale gelmektedir.

Bazen nakledilen kök hücreler yeni bir kemik iliği oluşturamaz, ya da yeni bir kemik iliğinin oluşumu çeşitli sebeplerle uzayabilir. Lenfosit adı verilen hücreler, bu hücrelerin çeşitlilikleri ve çeşitli özellikleri incelenerek kök hücrelerin yerleşip yerleşmediği söylenebilmektedir. Aynı zamanda bu hücreler incelenerek nakile olan yanıt, enfeksiyon geliştirme riski hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Bu nedenle yeni

kan hücrelerinin oluşumunun incelenmesi, nakil olan hastanın nakil sonrası izlemi ve tedavi planı için büyük önem taşımaktadır. Bu araştırmada immün yetmezlik tanısı nedeniyle kemik iliği nakli olmuş hastaların nakil öncesi klinik ve laboratuvar bilgileri ve nakil sonrası tetkikleri yapılarak bağışıklık durumu, tedavi yanıtı ve bunu etkileyen etmenler incelenecektir.

Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda ise size uygulanacak tedavi ve takiplerde herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmanız size ya da ailenize doğrudan yarar sağlamayabilir, ancak araştırmacılara immünolojik hastalıkları daha iyi anlamaları ve daha iyi tedaviler bulabilmeleri için yardımcı olacaksınız. Bu çalışma için 5 ml kan vermenizi isteyeceğiz. Bu toplam kan hacminin çok küçük bir yüzdesine denk gelmektedir ve bu sırada hafif ağrı hissetmeniz ve/veya morluk oluşması dışında olumsuz bir etki beklenmemektedir. Bu incelemelerle sizin hastalığınızı daha iyi anlamaya ve daha etkili tedavi yöntemleri bulmaya çalışacağız. İlave olarak, doktorunuz size hastalığınız ile ilgili bazı sorular soracak ve tedavi boyunca hastalık ile ilgili belirtilerinizdeki değişiklikler kaydedilecektir. Sizden alınacak örnekler yalnızca bu çalışma kapsamında kullanılacaktır. Bu kan örneklerinden nakil sonrası bağışıklık durumunuzun değerlendirilmesi yapılacaktır. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Bu çalışma kapsamında yapılacak tetkik için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Bu çalışmaya immün yetmezlik tanılı yaklaşık 60 hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır. Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacak ve başkalarıyla paylaşılmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu Araştırma Yürütücüsü Prof. Dr. Safa BARIŞ

Araştırmacı Asist. Dr. Elif ÖZTÜRK

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Elif	Soyadı	Öztürk
Doğum Yeri	Afyon	Doğum Tarihi	28.07.1990
Uyruğu	T.C	Tel	05056584040
E-mail	dr.ozturkelif@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2015

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1 Pratisyen Hekim	İstanbul Pendik Toplum Sağlığı Merkezi	5 ay
2 Asistan Doktor	Marmara Ün. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	4 yıl
3		

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi
Graph Pad	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

