

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

KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK TANISI ALAN
HASTALARIN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Halil Tuna AKAR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

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

KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK TANISI ALAN
HASTALARIN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Halil Tuna AKAR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN

ANKARA
2018



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

22.06.2018

Sayı: 24742385/

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Anabilim Dalımız araştırma görevlilerinden Dr. Halil Tuna AKAR'ın, 22 Haziran 2018 tarihinde jürimiz önünde savunmasını yaptığı "KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI" isimli tezi değerlendirilmiş ve başarılı bulunmuştur.

Jüri Başkanı ve Danışman
Prof.Dr. F.İlhan TEZCAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye
Prof.Dr.Fatma GÜMRÜK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye
Prof.Dr.Aydan İKİNCİOĞULLARI
(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı)

Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Bülent ALTUN
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinin her noktasında aktif olarak yol gösteren; yoğun çalışma temposuna rağmen zamanını, tecrübesini, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, iyi bir insan ve iyi bir hekim olma yolunda bana rol model olan sevgili tez hocam Prof. Dr. İlhan Tezcan'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Çalışma sürecinde bana sürekli destek olup yol gösteren, yaklaşımları ile pediatri ve immünoloji hakkında ufkumu genişleten değerli hocam Doç. Dr. Deniz Çağdaş Ayvaz'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Kısa süre çalışma şansı bulduğum ancak beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ailesinin her bir ferdine teşekkürü bir borç bilirim.

Bilgi ve tecrübelerini daima paylaşarak çocuk hekimi olmam yolunda beni cesaretlendiren ve desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, beraber çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgi, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her koşul ve şartta yanımda olan sevgili aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Akar, H. T. Kronik granülomatöz hastalık tanısı alan hastaların klinik ve immünolojik özelliklerinin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2018.

Primer immün yetmezlikler çocukluk çağıının önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Fagositer sistem defektleri primer immün yetmezliklerin 9 ana alt grubundan biridir. Bu grup fagositer hücrelerin sayı ve/veya fonksiyonlarındaki defektlerle ilişkilidir. Fagositer sistem defektlerinden biri olan “kronik granülomatöz hastalık” nötrofilik granülositler ve monositlerdeki NADPH oksidaz kompleksinin fonksiyonel işlevsizliğinin yol açtığı, edinilmiş primer immün yetmezliktir. Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji BD.’ de 1984-2017 yılları arasında takipli olunan KGH’li hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmada hastaların demografik, klinik, genetik özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplam 63 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların %63,5’inin (n:40) ebeveynlerinde akrabalık öyküsü saptanmıştır. Hastaların ortalama tanı yaşı $82,53 \pm 109,96$ ay, ortancası 43 aydır. Hastaların ortalama takip süresi $73,84 \pm 78,81$ ay, ortanca takip süresi 44 ay olarak bulunmuştur. Çalışmada ortalama tanı gecikmesi $38,24 \pm 52,29$ ay, ortancası ise 19,5 ay olarak bulunmuştur. Hastalar en sık İç Anadolu bölgesinden (%36) gelmektedir. İlk klinik bulguları bilinen hastaların (%74,6) en sık görülen ilk klinik bulgularının sırasıyla; akciğer enfeksiyonu (%42,6), takiben lenfadenopati (%19,2) ve cilt absesi (%14,9) olduğu görülmüştür. Enfeksiyöz klinik bulgularının dağılımı sırasıyla; akciğer enfeksiyonu (%84,1), cilt absesi (%68,3), lenfadenit (%30,2), karaciğer apsesi (%17,5), osteomyelit (%17,5), otitis media (%15,9) anal-perianal apse (%12,7) olarak görülmüştür. Diğer klinik bulgular incelendiğinde hastaların %69,8’sinde lenfadenopati, %42,9’unda hepatomegali, %31,7’sinde splenomegali, %52,4’ünde büyüme geriliği, %22,2’sinde gelişme geriliği (en az bir defa olmak üzere) %25,4’ünde uzamış/dirençli ateş ve %23,8’inde kronik ishal görülmüştür. Tanı anındaki ortanca hemoglobin değeri 10,55 g/dl, ortanca lökosit değeri $10950/\text{mm}^3$ idi. Tanı anında ESR ortancası 27.5 mm/saat, CRP ortancası 3,55 mg/dl idi. Hastaların %60,3’ünde tanı DHR testi ile doğrulandığı öğrenildi. Genetik mutasyonu bilinen olguların %23,1’inin (CYBB) X’e bağlı, %76,9’unun otozomal resesif kalıtıldığı saptandı. CYBA mutasyonu çalışma grubunda en sık saptanan

mutasyondur (%35). Hastaların %47,6'sına (n:30) toraks bilgisayarlı tomografisi tetkiki yapıldığı, en sık görülen radyolojik bulgunun lenfadenopati olduğu (%70), nodül ve infiltrasyonun (%36,7) izlediği bulundu. Çalışma grubunda KGH'li hastaların %9,5'inde inflamatuvar barsak hastalığı saptanmıştır. KGH'li hastaların %92,1'inin antimikrobiyal profilaksi kullandığı, %92,1'inin antibakteriyal profilaksi (trimetoprim sülfametoksazol), %88,9'unun itrakonazol profilaksisi kullandığı bulundu. Hastaların %44,4'ünün (n:28) antitüberküloz tedavi aldığı görüldü. 6 hastanın takipleri süresince en az bir defa olmak üzere granülosit transfüzyonu aldığı görüldü. Hastaların %54'ünün (n:34) interferon-gamma tedavisi aldığı görüldü. Çalışma grubundaki hastaların %7,9'una (n:5) hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapıldığı, bir hastanın nakil sonrası öldüğü bulundu. Kronik granülomatöz hastalık nedeniyle takipli olan hastaların %19'unun (n:12) izlemleri sırasında vefat ettiği saptandı. Hastaların sağ kalımı ile kalıtım paterni (X-linked, otozomal resesif) değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Pediatri, Primer immün yetmezlik, Kronik granülomatöz hastalık.

ABSTRACT

Akar H. T. Investigation of clinical and immunologic features of patients with chronic granulomatous disease. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, 2018.

Primer immunodeficiencies are a major cause of morbidity and mortality in childhood. Phagocyte system defects are one of the 9 main subgroups of primary immunodeficiencies. This group is associated with defects in number and / or function of phagocytic cells. "Chronic granulomatous disease", one of the phagocytic system defects, is the a primary immunodeficiency caused by dysfunction of the NADPH oxidase complex in neutrophilic granulocytes and monocytes. In our study patients who were followed with chronic granulomatous disease diagnosis at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Department of Pediatric Immunology between 1984-2017, were included. Demographic, clinical and genetic characteristics of the patients were evaluated in the study. A total of 63 patients were included in the study. 63.5% (n: 40) of the patients had consanguinity history. The mean age of the patients at diagnosis was 82.53 ± 109.96 months and the median was 43 months. The mean duration of follow-up was 73.84 ± 78.81 months and the median follow-up duration was 44 months. The mean diagnostic delay in the study was found to be 38.24 ± 52.29 months and the median was 19.5 months. Patients most frequently come from the Central Anatolian Region (36%) of Turkey. The first most frequent clinical manifestations of patients -with known first clinical findings (74.6%)- were; lung infection (42.6%), followed by lymphadenopathy (19.2%) and skin abscess (14.9%). The distribution of infectious clinical findings were; lung infections (84.1%), skin abscess (68.3%), lymphadenitis (30.2%), liver abscess (17.5%), osteomyelitis (17.5%), otitis media (15,9%) anal-perianal abscess (12,7%). When other clinical findings were examined, 69.8% of the patients had lymphadenopathy, 42.9% had hepatomegaly, 31.7% had splenomegaly, 52.4% had growth retardation, 22.2% had developmental delay, 25.4% had prolonged / refractory fever and 23.8% had chronic diarrhea. The median hemoglobin value at the time of diagnosis was 10,55 g / dl and the median leukocyte level was 10950 / mm³. At the time of diagnosis, ESR median was 27.5 mm / h and CRP median was 3.55 mg / dl. In 60.3% of the patients CGD diagnosis was confirmed by the DHR test. In our study, 23,1% of the cases with known

genetic mutation were X-linked (CYBB) and 76,9% were inherited as autosomal recessive. The most frequently detected mutation in our patient group was CYBA gene mutation (35%). Thorax computerized tomography examination was performed in 47.6% (n: 30) of patients; lymphadenopathy (70%), nodule and infiltration (36,7%) were the most common radiological findings. In the study group inflammatory bowel disease was detected in 9.5% of patients with CGD. It was found that 92.1% of patients with CGD used antimicrobial prophylaxis, 92.1% used antibacterial prophylaxis (trimethoprim sulfamethoxazole) and 88.9% used itraconazole prophylaxis. 44.4% (n: 28) of the patients were treated with antituberculosis treatment. Six patients received granulocyte transfusions at least once during their follow-up. 54% of the patients (n: 34) received interferon-gamma therapy. 7.9% of the patients in the study group (n: 5) were found to have undergone hematopoietic stem cell transplantation and one patient died after transplantation. It was determined that 19% (n: 12) of the patients who were followed due to chronic granulomatous disease, died during follow-up. No statistically significant difference was found between the patients' survival and inheritance pattern (X-linked, autosomal recessive).

Key words: Pediatrics, Primary immunodeficiency, Chronic Granulomatous Disease.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 FAGOSİTER SİSTEM DEFEKTLERİ	3
2.1.1 Nötropeniye Neden Olan Defektler	4
2.1.2. Fonksiyonel Defektler	7
2.2 KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK	9
2.2.1 Patofizyoloji	9
2.2.2 Hastalığın Tarihsel Gelişimi	10
2.2.3 Epidemiyoloji	11
2.2.4 KGH Tanısı	11
2.2.5 Ayırıcı Tanı	14
2.2.6 Genetik Aktarım ve Genetik Testler	16
2.2.7 Klinik Bulgular	17
2.2.8 Tedavi	21
2.2.9 Prognoz	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. HASTALAR VE BULGULAR	27
4.1.DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR	27

4.1.1.Demografik Veriler	27
4.1.2 Başvuru Anındaki Klinik Bulgu	31
4.1.3. Enfeksiyöz Klinik Bulgular	32
4.1.4. Diğer Klinik Bulgular	33
4.2.LABORATUAR BULGULARI	34
4.2.1. Hematolojik Bulgular	34
4.2.2. Genetik Bulgular	36
4.2.3 Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	37
4.2.4. Mikrobiyolojik Bulgular	38
4.3. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLİŞKİSİ	40
4.4. TEDAVİ	42
4.4.1 Medikal Tedaviler	42
4.4.2.Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu	43
4.5. EKSİTUS OLAN VAKALARIN ÖZELLİKLERİ	44
4.6. HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KALITIM PATERNİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	62
EKLER	71
Ek-1. Tez Çalışma Formu	71
Ek-2. Etik Kurul	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABPA	Allerjik bronkopulmoner aspergilloz
AR-CGD	Otozomal resesif kronik granüloamatöz hastalık
CRP	C-Reaktif Protein
DHR	Dihidrorodamin
ESID	European Society for Immunodeficiencies
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
G6PD	Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GHVD	Graft versus host hastalığı
GS	Glutation Sentetaz
HPKHT	Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
IgA	İmmünglobulin A
IgE	İmmünglobulin E
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KGH	Kronik Granüloamatöz Hastalık
MPO	Miyeloperoksidaz
NADPH	Nikotinamide Adenin Dinükleotit Fosfat
NBT	Nitrobluetetrazolium
PMA	Phorbol myrisate acetate
rhIFN γ	Rekombine İnsan Interferon Gamma
ROT	Radikal oksijen türleri
SCID	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
TMP-SMX	Trimetoprim sülfametoksazol
TREC	T-cell receptor excision circles
VYA	Vücut yüzöl alanı

ŞEKİLLER

Şekil 1: NADPH Oksidaz kompleksi	10
Şekil 2: Kliniğimizde takipli hastaların NBT testlerinden 2 örnek.	13
Şekil 3: Hastaların Türkiye'nin coğrafi bölgelerine göre dağılımı	29
Şekil 4: Hastaların illere göre dağılımı	30
Şekil 5: Hastaların hospitalizasyon sayısı ve yüzdeleri	31
Şekil 6: Hastaların genetik mutasyonlarının dağılımı	37



TABLOLAR

Tablo 1:	Fagositer sistem defektleri	3
Tablo 2:	KGH’de sık görülen patojen mikroorganizmalar ve klinik prezentasyonları	20
Tablo 3:	Çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri	28
Tablo 4:	Hastaların ikametlerinin Türkiye’nin coğrafi bölgelerine göre dağılımı	29
Tablo 5:	Çalışma grubunun ilk klinik bulgularının dağılımı	32
Tablo 6:	Çalışma grubunun enfeksiyöz klinik bulgularının dağılımı	33
Tablo 7:	Çalışma grubunun diğer klinik bulgularının dağılımı	34
Tablo 8:	Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların tanı anında (ya da ulaşılabilen en yakın dönemde) laboratuvar bulguları	36
Tablo 9:	Hastaların genetik mutasyonları	37
Tablo 10:	Hastaların Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	38
Tablo 11:	Kronik granülomatöz hastalık tanılı vakalarda izole edilen mikroorganizma türleri, üreme lokalizasyonları ve sayıları	39
Tablo 12:	İnflamatuvar barsak hastalığı olan vakalar	41
Tablo 13:	İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan hastaların laboratuvar bulguları	41
Tablo 14:	Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların almakta olduğu medikal tedavi ve profilaksiler	42
Tablo 15:	Hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar	43
Tablo 16:	Eksitus olan hastaların klinik bulguları	44
Tablo 17:	Hastaların kalıtım paterni ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 18:	Genetik sonucu bilinen hastaların sağ kalımlarının karşılaştırılması	45
Tablo 19:	Genetik sonucu bilinen hastalarda tanı yaşı, tanı gecikmesi ve takip süresinin kalıtım paternine göre karşılaştırılması	45

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün sistem organizmanın mikrop­lara karşı savunmasında yer alan ve sağlıklı bir yaşam için gerekli bir sistemdir. İmmün sistem organizmayı enfeksiyon etkenlerine karşı koruyan, bireyin sağlam ve sağlıklı bir yaşam sürmesini sağlayan çok önemli bir yapıdır. Bu sistem organizmayı enfeksiyon etkenlerine karşı korumakta, kendinden olan ve olmayanı ayırt etmekte, oluşan immünolojik cevap sonrası istirahate geçmekte ve hafıza oluşturmaktadır. İmmün sistemdeki niceliksel ve/veya niteliksel eksiklikler immün yetmezlikleri oluşturmakta, bireyde enfeksiyonlara yatkınlık yanında; otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, lenfoproliferasyon, malignite ve allerji riskinde artışa neden olmaktadır.

Primer immün yetmezlikler heterojen bir hastalık grubudur. Primer immün yetmezlikler konjenital/genetik geçişli hastalıklardır. Bu hastalıkların klinik spektrumu; göreceli olarak daha hafif bir hastalıktan, yaşamı tehdit eden ağır bir klinik tabloya uzanmaktadır. Genel olarak batı toplumlarında prevalansı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Akraba evliliğin sık olduğu ve doğurganlığın daha yüksek olduğu ülkemizde bu sıklığın daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Primer immün yetmezlikler genellikle geç yaşlarda tanı almaktadır. Bu hastalıklarda erken tanı, etkin tedavi hastanın sağ kalımını ve yaşam kalitesini artırmak adına önem taşımaktadır.

Primer immün yetmezliklerin daha sık düşünülmesi ve immünolojik değerlendirilmesinin yapılması hastaların daha erken tanı almasını sağlamaktadır.

Primer immün yetmezlik hastalıklarının geni tespit edilen 360'tan fazla türü saptanmıştır.

Bu hastalıkların farklı genetik defektlerle ortaya çıkabildiği, ayrıca aynı genetik defektin farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabildiği bilinmektedir.

Primer immün yetmezlikler farklı klinik tablolar içermekte ve 9 alt grupta izlenmektedir.

Bu gruplar sırasıyla:

- “1.Kombine immün yetmezlikler
- 2.Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- 3.Antikor eksikliklerinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
- 4.İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler
5. Fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev eksikliği olan immün yetmezlikler
- 6.Özgül olmayan (İnnate) immün sisteme ait eksiklikler
- 7.Otoinflamatuvar hastalıklar
- 8.Kompleman eksiklikleri
- 9.Primer immünyetmezliklerin fenokopileri (Somatik mutasyonlar ve otoantikorlarla seyretmektedirler)”dir.

Fagositer sistemin niteliksel ve niceliksel hastalıkları enfeksiyona yatkınlık ve prognoz açısından özel bir önem taşımaktadır.

Kronik granüloamatöz hastalık, fagositer sistemin fonksiyonel bir bozukluğu olup enfeksiyonlara yatkınlık ve ileri derece inflamasyonla giden bir hastalık olup erken tanı ve uygulanacak tedavilerin prognoza önemli etkilerde bulunduğu anlaşılmaktadır.

AMAÇ

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı’nda izlenen, kronik granüloamatöz hastalık tanısı almış ve yakinen izlenen hastaların; başvuru şikâyetleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, hastalara uygulanan tedavi türleri/yanıtları ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Elde edilecek veriler toplumumuzdaki kronik granüloamatöz hastalık prezantasyonları, klinik karakteristikleri ve tedavileri açısından bu hastaların tanı ve tedavilerine ışık tutacaktır.

Elde edilecek veriler, bu hastaların erken dönemde tanı almaları ve uygulanan tedavilerin uygun yapılması açısından yardımcı olacaktır.

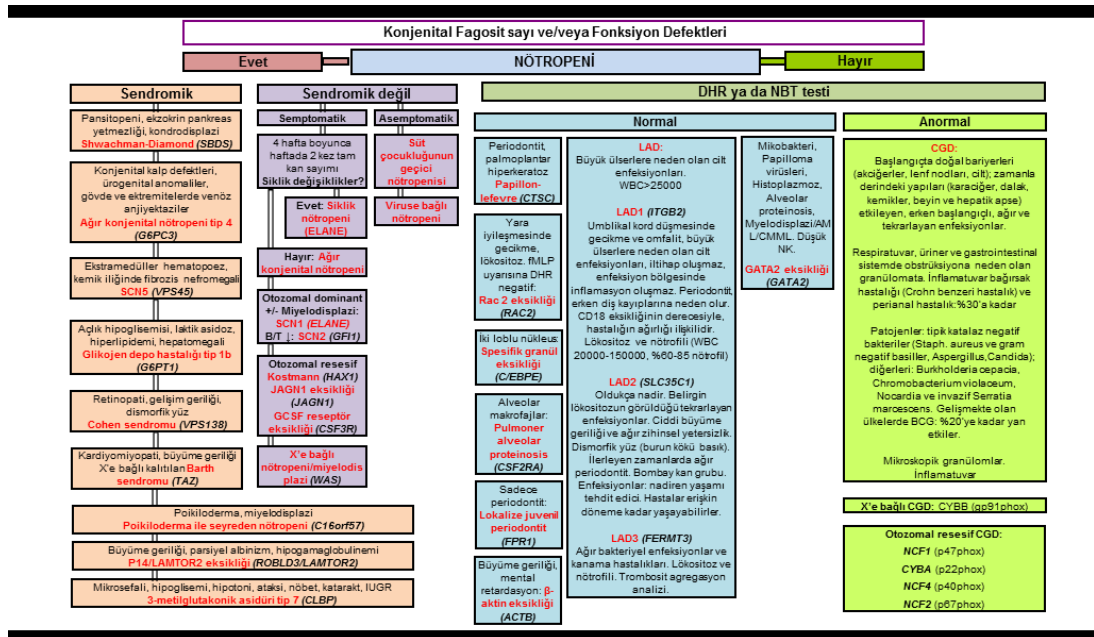
2. GENEL BİLGİLER

2.1 FAGOSİTER SİSTEM DEFEKTLERİ

Adaptif immün yanıt meydana gelmeden önce organizmada görülen doğal immün yanıt; enfeksiyonlara karşı vücudun gösterdiği savunmanın ilk adımıdır. Doğal immün sistem; ortamda mikroorganizma tehdidi bulunmasa dahi işlevseldir ve bundan ötürü, mikroorganizmalara karşı çok hızlı yanıt vermektedir. Bu sistemin ana bileşenleri; fagositler, nötrofiller ve makrofajlardır. Fagosit hücre sayısında azlık ve/veya hücre işlevselliğindeki kayıplar, fagositer sistem defektleri spektrumunu oluşturmaktadır. Bakteri, mantar ve paraziter enfeksiyonlara karşı savunmada fagositer hücrelerin rolü tartışılmaz biçimde baskındır. Yukarıda bahsedilen hücrelerdeki defektler; tedaviye geç yanıt veren/tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, nadir görülen bakteriyel ajanlarla enfeksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Uluslararası Primer İmmünoloji Derneği (IUIS) 2017 yılında, fagositer sistem defektlerini yeniden gruplandırmıştır. Tablo 1’de gruplandırma görülmektedir [1].

Tablo 1: Fagositer sistem defektleri



2.1.1 Nötropeniye Neden Olan Defektler

2.1.1.1. Sendromlarla İlişkili Olanlar

1. Shwachman-Diamond Sendromu: Otozomal resesif geçişli olan bu sendromda; 7. Kromozomda bulunan SDBS gen mutasyonu sorumludur. Hastalık pansitopeni, ekzokrin pankreas yetmezliği, beyaz küre değerlerinde düşüklükle karakterizedir. Yukarıda bahsedilen klinik özelliklere ek olarak, metafizyel kondrodisplazi görülür. Ekzokrin pankreas yetmezliğinin yol açtığı malabsorbsiyona ikincil, diyare, büyüme gelişme geriliği de klinik tabloya eşlik eder. Vakaların yaklaşık yarısına anemi, $\frac{1}{4}$ 'üne ise trombositopeni de eşlik eder. Lösemik dönüşüm bildirilmiştir. Tedavide pankreatik enzim replasmanı, eritropoein ve GCSF kullanılabilir.

2. Glukoz-6-Fosfataz Katalitik Alt Ünite-3 Defekti (G6PC3): G6PC3 geninde oluşan mutasyon neticesinde, hastalarda bozulmuş karbonhidrat metabolizması görülmektedir. Apopitozda artış, artmış hücre içi glukoz düzeylerinin bir sonucudur. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, ayrıca yapısal kalp defektleri, ürogenital anomaliler, iç kulak nedenli işitme kaybı ve yüzeyel ven belirginliği saptanmaktadır. Hastalarda kemotaksis, miyeloid farklılaşması ve O_2^- üretiminde bozukluklar görülmektedir.

3. Glukojen Depo Hastalığı Tip1b: Otozomal resesif kalıtılan bu sendromda, glikoz-6-fosfat molekülünü taşıyan G6P-transporter proteini kodlayan G6PT1 geninde mutasyon görülmektedir. Hastalarda açlık hipoglisemisi, laktik asidoz, hiperlipidemi ve hepatomegali görülmektedir.

4. Cohen Sendromu: COH1 genindeki mutasyon sonucu görülmektedir. Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta dismorfik yüz görünümü, mental retardasyon, obezite ve sağırılık klinik tabloyu oluşturmaktadır. Hastalarda miyeloid diferansiasyon bozukluğu mevcuttur.

5. Barth Sendromu: 3-metilglutatyonik asidüri Tip 3 olarak da bilinir. X'e bağlı geçişi olan bu hastalıkta TAZ geninde mutasyon mevcuttur. Hastalarda kardiyomiyopati, miyopati ve büyüme geriliği görülmektedir.

6. Clericuzio Sendromu: Hastalarda C16ORF57 gen defekti mevcuttur. Otozomal resesif geçen hastalıkta, nötropeni ile birlikte poikiloderma görülmektedir. Hastalarda retinopati, gelişimsel gecikme, yüz anomalileri de eşlik eden bulgular arasındadır.

7. VPS45 Eksikliği: VPS45 gen defekti vardır. Bu gen, veziküllerin taşınmasında rol alan proteinleri kodlamaktadır. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, kemik iliği fibrozisi ve fibrozise eşlik eden ekstramedüller hematopoez ile nefromegali görülmektedir.

8. P14/LAMTOR2 eksikliği: LAMTOR2 geninde görülen mutasyon sonucu meydana gelen bu hastalıkta parsiyel albinizm, büyüme geriliği, hipoalbuminemi klinik tabloyu oluştururken, patofizyolojisinde CD8 sitotoksik T hücrelerinin aktivitesinde azalma olduğu öne sürülmüştür. Bu sendromda ayrıca, granül aktivitesinin düzenlenmesinden sorumlu endozomal adaptör protein p14'ün eksik olduğu da gösterilmiştir.

9. JAGN1 Eksikliği: JAGN1 geninde mutasyon sonucu görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Miyeloid olgunlaşmasının durduğu bu sendromda hastalığa osteopeni eşlik etmektedir.

10. 3-metilglutakonik asidüri: CLPB geninde mutasyon sonucu hastalarda nörokognitif gelişim duraksamaları, mikrosefali, hipoglisemi, hipotoni, ataksi, nöbet ve katarakt oluşumu görülmektedir. Hastalık otozomal resesif geçişlidir.

11. SMARCD2 eksikliği: Gelişim basamaklarından sapma, kemik defektlerinin görüldüğü, otozomal resesif geçişli bu hastalıkta mutasyon bulunan gen SMARCD2 genidir. Hastalarda ayrıca miyelodisplazi de görülmektedir.

12. WDR1 Eksikliği: WDR1 genindeki mutasyon sonucu otozomal resesif geçişli bu hastalıkta, yara iyileşmesinde bozukluklar, ciddi stomatit görülmektedir. Hastaların nötrofil çekirdeklerinde herniasyon görülmekte ve hastalığa orta düzeyli nötropeni eşlik etmektedir.

13. HYOU1 Eksikliği: Hipoglisemi ve inflamatuvar komplikasyonların görüldüğü bu nadir hastalık otozomal resesif geçişli olup; HYOU1 geninde mutasyon sonucu görülmektedir.

2.1.1.2. Sendromla İlişkili Olmayanlar

1. Elastaz Eksikliği (SCN1): Otozomal dominant kalıtlı bu hastalıkta ELANE geninde mutasyon bulunmaktadır. Hastalarda MDS/lösemiye yatkınlık mevcuttur. Hastalarda ayrıca ciddi konjenital nötropeni veya siklik nötropeni de saptandığından, hastaların tam kan sayımlarının haftada 2 kez ile 2 haftada bir kez arası sıklıkla incelenmesi gerekmektedir.

2. HAX1 eksikliği (Kostman Hastalığı- SCN3): Otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, bilişsel ve nörolojik defektler klinik tabloyu oluşturmaktadır. Bu hastalarda da MDS/lösemiye yatkınlık bulunmaktadır.

3. GFI 1 Eksikliği (SCN2): Nadir görülen bu bozukluk, otozomal dominant kalıtlı olup, mutasyon GFI1 geninde oluşmaktadır. Hastalarda B/T lenfopeni de saptanmıştır.

4. X-Bağlı Nötropeni/Miyelodisplazi: Klinik tablodan WAS mutasyonları sorumludur. X'e bağlı geçişli olan bu hastalıkta, miyeloid serinin olgunlaşması sekteye uğradığından nötrofil, monosit ve makrofajlar tablodan etkilenen hücrelerdir.

5. Nötropeni ile birlikte Kombine İmmün Yetmezlik: MKL1 geninde oluşan mutasyon nedeniyle görülen hastalık, otozomal resesif kalıtlıdır. Hastalarda orta şiddetli trombositopeni ile lenfopeni de mevcuttur.

2.1.2. Fonksiyonel Defektler

2.1.2.1 Sendromla İlişkili Olanlar

1. Kistik Fibrozis: CFTR gen mutasyonu ile görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Artmış ter kloru ile birlikte hastalarda solunum yolu enfeksiyonları ile pankreas yetmezliği görülmektedir.

2. Papilon-Lefèvre: 11. Kromozomda lokalize CTSC genindeki mutasyon sonucu hastalarda periodontitis ile palmoplantar hiperkeratoz görülmektedir. Periodontit; *Actinobasillus actinomycetenicomitans* türleri, *Fusobacterium nudatum*, *Eikenella corrodens* gibi bakterilere bağlı oluşmaktadır.

3. Lokalize Juvenil Periodontitis. Hastalarda fagosit fonksiyon bozukluğuna ek olarak periodontitis görülmektedir. Hastalığın hücre yüzey glikoproteininin yokluğu nedeniyle oluştuğu iddia edilmektedir. Formil peptit reseptör-1 (FPR1) adlı kemotaktik reseptör mutasyonlarının hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür.

4. Lökosit Adhezyon Defektleri: Fagositlerin motilite bozukluğuna neden olan defektlerin başında gelmektedir.

LAD1, CD18 olarak da bilinen $\beta 2$ integrini kodlayan ITGB2 genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. $\beta 2$ integrin, lökositlerin endotelial hücrelere tutunup, transendotelial olarak geçişlerini ve inflammasyon bölgelerine ulaşmalarını sağlarlar. Gecikmiş kord ayrılması ve omfaloselin görüldüğü klinik tabloya; enfeksiyon bölgesindeki inflammasyon formasyonu eksikliği de eşlik eder. CD18 eksikliği ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon mevcuttur. Periodontitis de dişlerin erken kaybına yol açabilir.

LAD2 çok nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalığa GDP-fukoz taşıyıcısındaki mutasyonlar neden olur. Mutasyona uğrayan gen SLC35C1 genidir. Bu hastalıkta proteinlerin defektif fukozilasyonu; Sialyl-Lewis-X ekspresyonunda azalmaya yol

açar. Hastalığın klinik özellikleri; rekürren enfeksiyonlar, ciddi büyüme geriliği ve entellektüel kapasitede azalma, yüz dismorfizmi (nazal köprü deprese durumdadır) olarak sıralanabilir. Hastalarda Bombay kan grubu görülür.

LAD3, FERMT3 geninde mutasyonla karakterize bir hastalıktır. Bu genin kodladığı protein olan kindlin-3 proteini defektiftir. Bu hastalıkta, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve kanama bozuklukları görülmektedir. Ciddi vakalarda ise osteopetrozis de görülmektedir.

2.1.2.2. Sendromla İlişkili Olmayan Hastalıklar

Bu gruptaki hastalıklar DHR veya NBT testinin normal olup olmamasına göre iki alt gruba ayrılırlar

I. DHR veya NBT Testinin Normal Olduğu Hastalıklar

1. GATA2 Eksikliği: MonoMac sendromu olarak da bilinir. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan GATA2 eksikliğinde, mikobakter, papilloma virüsü, histoplazmozis, lenfödem, pulmoner alveolar proteinozis, miyelodisplazi/AML'ye yatkınlık görülür. Monosit, dendritik hücre, B ve NK hücreleri etkilenmektedir.

2. Spesifik Granül Eksikliği: Nadir görülen bir hastalıktır. Nötrofil spesifik granül eksikliği sonucu, bozulmuş kemotaktis ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık görülür. Primer, sekonder ve tersiyer granül protein defekti granülositlerde saptanmıştır. Hastalarda nötrofillerde, hücre yüzeyinde bulunan adhezyon molekülleri ve kemotaktik reseptör ekspresyonunun azalmasına ek olarak, fagolizozom birleşmesinde de defekt oluşmaktadır. LAD'da da görülen püy oluşmama durumu spesifik granül eksikliğinde de görülmektedir. Periferik yaymada granülositlerdeki anormal segmentasyon patognomonik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

3. Pulmoner Alveolar Proteinozis (PAP): Hastalığın hem otozomal resesif hem de X'e bağlı geçen formları mevcuttur. Otozomal resesif geçen formda mutasyona uğrayan gen CSF2RA iken, X geçişli formda ise CSF2RB geni defektiftir. PAP

akciğerin, bozulmuş sürfaktan dengesi ile karakterize bir hastalıdır. Alveolar boşluklarda lipoproteinöz maddelerin birikmesine ikincil solunum sıkıntısı hastalarda görülen temel bulgudur. Konjenital/ailesel, sekonder ve edinsel olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır. Konjenital PAP'da Sürfaktan Protein B,C veya GM-CSF reseptörünün ortak β zincirini kodlayan gende mutasyon mevcuttur. Sekonder PAP; inorganik toz veya toksik duman inhalasyonuna ikincil görülen PAP olarak bilinir. Fizyopatolojide GM-CSF yolağında bir defekt olduğu ortaya konulmuştur. Bu defekt sonucu, makrofajlar tarafından sürfaktan katabolize edilemez.

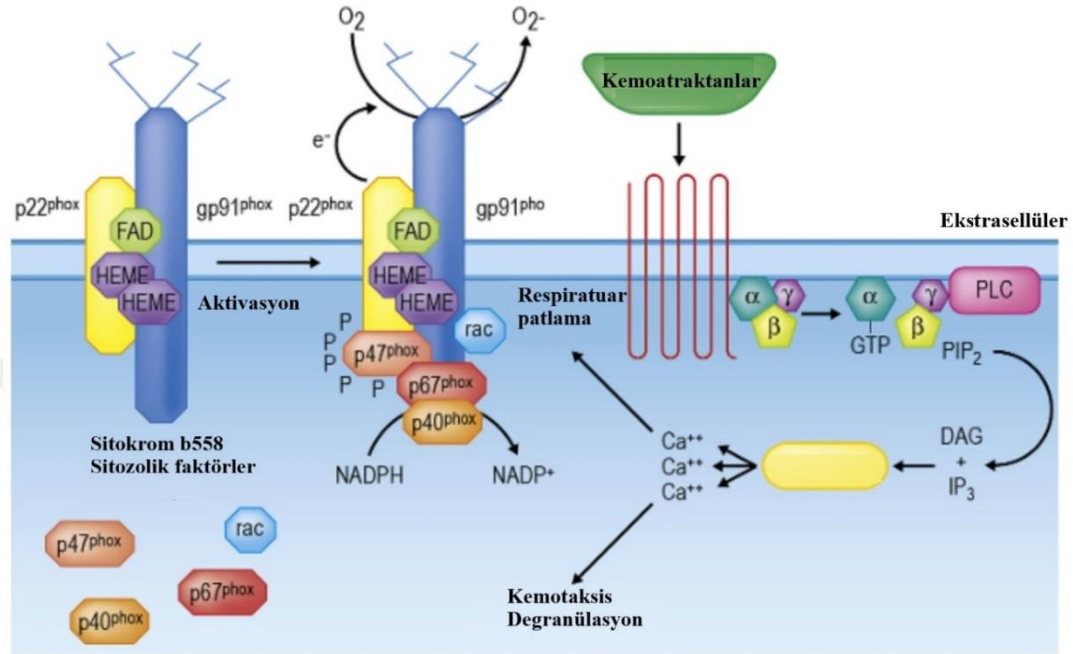
2.2 KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK

Kronik granüloamatöz hastalık (KGH), nötrofilik granülositler ve monositlerdeki NADPH oksidaz kompleksinin fonksiyonel işlevsizliğinin yol açtığı edinilmiş primer immün yetmezliktir [2]. Bu hastalık rekürren ve ciddi enfeksiyon, inflamasyon ve otoimmüniyenin disregülasyonu ile karakterizedir.

2.2.1 Patofizyoloji

NADPH oksidaz kompleksi hem membrana bağlı hem de sitozolik proteinlerden oluşmuş olup, bu proteinler, bakteri ve mantar hücrelerini ortadan kaldırmak için kullanılan reaktif oksijen türleri (ROT) üreten fagositik aktivasyonda işlev görmektedir.[3]. NADPH oksidaz, bir elektronu FAD ve Heme ile O_2^- oluşturmak üzere moleküler oksijene transfer eden çok bileşenli bir sistemdir. Katalitik glikoprotein gp91^{phox} ve glikolize-olmayan protein p22^{phox} hücre membranında lokalize olup, bu iki protein heterodimer sitokrom b₅₅₈'i oluşturmaktadır. Sitokrom b₅₅₈, ikincil granüllerin duvarına yerleştirilmiş bir membrana bağlı heterodimerdir. Gp91phox'ın sitoplazmik kuyruğu, O_2 'ye elektron transferi için gerekli olan FAD, heme ve NADPH'yi bağlar. Fagositik aktivasyonu takiben, sitozolik proteinler olan p47^{phox}, p67^{phox} ve p40^{phox} sitokrom b₅₅₈'e transloke olarak Rac1/2'yi oluştururlar. Nötrofil stimülasyonu, p47phox, p67phox, p40phox ve küçük GTP bağlanma proteinleri p21rac1 / p21rac2'nin kümelenmesi yanı sıra fosforilasyonuna da yol açar. Bu da gp91^{phox}'da yapısal bir değişikliğe yol açarak, sitozolik NADPH'ın fagolizozomlarda süperoksit iyonları oluşumu için gereken elektronu, moleküler

oksijene sunar. Süperoksit iyonları daha sonra, hidrojen peroksit, hipoklorid, hidroksil radikali ve sekonder aminler gibi fagosit edilmiş mikroorganizmalara yüksek derecede toksik ROT'ları oluşturmaktadır [2].



Şekil 1: NADPH Oksidaz kompleksi

2.2.2 Hastalığın Tarihsel Gelişimi

Kronik granüloamatöz hastalığın tarihçesine bakıldığında, ilk defa 1954 yılında Janeway ve ark.'nın hipergammaglobulinemi ile seyreden mükerrer ve kronik non spesifik enfeksiyonları olan bir hastada KGH'den bahsettiğini ancak KGH'yi ayrı bir hastalık olarak tanımlamadığı görülmektedir [4]. Ancak 1957 yılında Berendes ve 1959 yılında Bridges ve ark.'nın yayınlarında KGH "çocukluk çağının fatal granüloamatöz hastalığı olarak tanımlanmıştır. [5, 6]. Bu çalışmalarda süppüratif lenfadenit, akciğer enfeksiyonları ve hepatosplenomegalisi olan 4 hasta tanımlanmış bu hastaların otopsi ve biyopsilerinde granülomlar gösterilmiştir. Bu yazıları 1957'de Landing ve ark.'nın tekrar eden invazif enfeksiyonları olan (pnömoni, lenfadenit, enterit, osteomyelit olan) hastalarda visseral organlarda pigmente lipid histiosit infiltrasyonunu gösterdiği çalışması takip etmiştir [7]. Baehner ve ark. 1967'de KGH'de intakt lökositlerin nitroblue tetrazolium redoks boyasında redükte

edilemediğinin ve bu durumun lökosit oksidaz defektine bağlı olduğunu göstermiştir [8]. Carson ve ark.'nın 1964 yılındaki vaka serisinde de benzer klinik bulguları olan (kronik akciğer hastalığı, süpüratif lenfadenit, kronik dermatit, hepatosplenomegali) 13 KGH vakası sunulmuştur [9]. Quie ve ark. 1967'de hastalığın erkeklerde X-linked kalıtımını göstermiştir. [10] 1988'de Ezekowitz ve ark.'nın interferon gamma'nın KGH'de fagosit defektini kısmen düzelttiğini göstermiştir [11]. Gallin ve ark.'nın 2003'te yapılan plasebo kontrollü çalışması itrakonazol profilaksisin KGH'de etkili ve tolerabl bir profilaksi olduğunu ortaya koymuştur [12]. 1993'de Porter ve ark. 3 X-linked KGH hastasında retroviral vektörle gen tedavisi üzerinde çalışmış ve yol açmıştır [13]. Ott ve ark. 2006'da 2 X-linked KGH hastasında gammaretroviral vektörle başarılı gen tedavisi uygulamıştır [14].

2.2.3 Epidemiyoloji

Vakaların dünya genelindeki insidansına bakıldığında, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insidansın 200.000'de bir doğum ile 250.000'de bir doğum arasında değiştiği görülmektedir. Buna zıt olarak, değişken insidansların da bildirildiği çalışmalar vardır. İtalya'daki çalışmalarda insidansın milyonda 1 olduğu bildirilirken, İsrail-Arap popülasyonunda 70.000 doğumda 1 insidansın olduğu gösterilmiştir [15, 16]. KGH prevalansının İsveç'te 1/450.000, Yunanistan'da 2.2/100.000, Japonya'da 1/300.000 olduğu bildirilmiştir [17-19].

2.2.4 KGH Tanısı

Destekleyici bulgular

Klinik özellikler: Aşağıdaki klinik özellikleri bulunan hastalarda (özellikle çocuklarda) KGH'den şüphe edilmelidir.

- Çocuklarda büyüme geriliği
- Akciğer, lenf nodu, kemik, karaciğer ve deri enfeksiyonları (özellikle spontan gelişen ağır ve/veya tekrar eden bakteriyel enfeksiyonlar) KGH'de belli başlı

bazı mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyon kliniği olduğu için mikrobiyolojik ajanın saptanması da tanı için yardımcı olabilir.

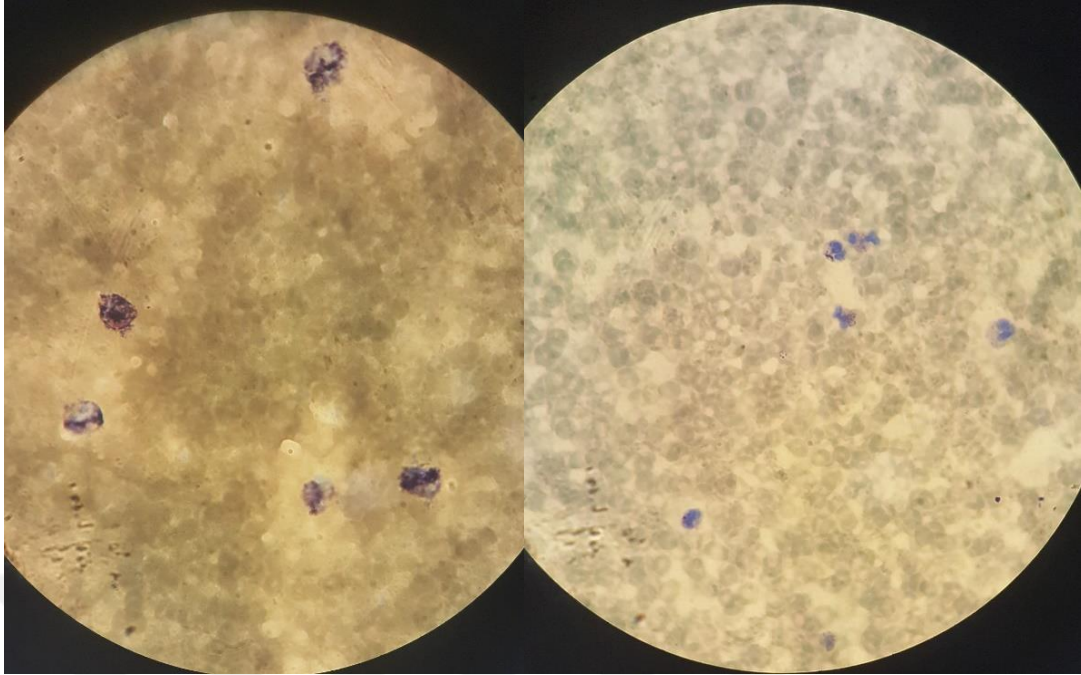
- Genitoüriner ve/veya gastrointestinal sistemde granülom oluşumu (pilorik, özofagiya, jejunal, ileal, çekal ve anal)
- Kolit (bazı hastalarda tek bulgu olabilir.)
- Aşırı granülasyon nedeniyle gecikmiş yara iyileşmesi [20].

Laboratuvar testleri: Klinik laboratuvar değerlendirilme, Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) aracılıklı nötrofil süperoksit üretiminin doğrudan ölçümüne dayanır [21].

NBT(Nitroblue tetrazolium) Testi: KGH tanısı için, en eski ve en çok bilinen testtir. Fagositer NADPH oksidaz aktivitesinin daha çok niceliksel olarak ışık mikroskopu altında tayinine dayanır. Fagositler in vitro uyarıldığında süperoksit üretilir ve bu da sarı NBT'yi hücreler içerisinde presipitat oluşturan mavi/siyah formazana indirger. NBT tipik olarak lam üzerinde değerlendirilir. Manuel olarak indirgenmiş (mavi/siyah boyanmış) hücreler, boyanmamış (indirgenmemiş) hücrelerden ayırt edilir. Tanım olarak formazan boyaları, dehidrojenazlar ve redüktazlar ile tetrazolyum tuzlarının indirgenmesi sonucu oluşan yapay kromojenik ürünlerdir.

- Taşıyıcı olmayan ve etkilenmemiş bireylerde hücrelerin %95'inden fazlası NBT'yi formazana indirger.
- KGH'li bireylerin nötrofillerinde süperoksit üretimi ya hiç yoktur ya da yok denilecek kadar azdır.
- X linked kadın KGH taşıyıcılarda süperoksit üretimi yaklaşık olarak %20-80 arasında değişmektedir [22].

NBT'nin yarı kantitatif bir test olması ve sınırlı sayıda hücre değerlendirmesi nedeniyle non random X kromozom inaktivasyonu olan kadın taşıyıcılarda, KGH'nin kısmen süperoksit üretimi olan hipomorfik formlarında yanlışlıkla normal sonuç verebilir.



Şekil 2:Kliniğimizde takipli hastaların NBT testlerinden 2 örnek.

Nitrobluetetrazolyum testinin ışık mikroskopisinde 100x büyütmede görünümü. Solda periferik kan yaymasında nötrofillerin NBT boyasını formazana indirgediği ve presipitat oluşturduğu , sağda solunum patlamasının (respiratuar burst) oluşmadığı görülmektedir.

DHR (Dihidrorodamin testi): PMA ile uyarılmış nötrofillerde dihydrorhodamine 123'ün rhodamine 123'e okside edilmesini akım sitometrisi ile ölçen testtir. Bu fonksiyon hücrenin NADPH oksidaz aktivitesinin bir göstergesidir [23]. Hidrojen peroksitin boyayı okside etmesi, floresan emisyonuna sebep olur. Aktive hücrelerin ortalama floresan yoğunluğu, süperoksit üretimi ile doğrudan ilişkilidir [21].

DHR testi aşağıdaki KGH formlarını ayırt edebilir:

- X-linked KGH'li erkeklerde yaygın olarak gözlenen komplet formlar (yani, büyük ölçüde azalmış süperoksit üretimi olan olgular)
- Düşük protein ekspresyonu / fonksiyonu ve rezidüel süperoksit üretimi ile karakterize (otozomal resesif KGH ve protein-pozitif X-linked KGH'de gözlenen) hipomorfik-varyant formalar

- X-linked KGH'nin kadın taşıyıcılarında yaygın olarak gözlenen mozaik formları (yani iki ayrı fagosit popülasyonu olanlar: bazıları oksidaz-pozitif ve bazıları oksidaz-negatif olanlar)

Oksidaz-pozitif ve oksidaz-negatif fagositlerin paterni, KGH'nin X'e bağlı kalıtımını ya da otozomal resesif kalıtımını düşündürse de, sonuçlar kalıtım modalitesinin belirlenmesinde kesin bilgi vermez. DHR, KGH tanısı için diğer testlerden daha üstün olmasına rağmen, klinisyenlerin bu teste erişimi daha zor olabilir. Bu durumda NBT testi DHR yerine konulabilir.

Tanıyı destekleyici diğer laboratuvar bulguları:

- Hipergamaglobulinemi (muhtemelen kronik inflamasyona bağlı)
- Dolaşımda azalmış sayıda hafıza B hücre sayısı
- CD4 T hücresi lenfositopeni görülebilir. (Ancak enfeksiyon riski ile korelasyon göstermez veya T hücre patojenlerine yatkınlık göstermez)
- Kronik hastalık anemisi
- Genellikle enfeksiyon varlığında, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP)
- Hipoalbuminemi (gastrointestinal tutulumu olan hastaların yüzde 70'inde ve gastrointestinal belirtisi olmayan hastaların yüzde 25'inde bulunur.) [24].

2.2.5 Ayırıcı Tanı

KGH ayırıcı tanısı; granülom formasyonu ve hiperinflamasyon ile seyreden, nadir ve/veya tekrar eden enfeksiyonlara sebep olan diğer hastalıkları içerir. KGH ayırıcı tanısında aşağıdaki hastalıklar düşünülmelidir [20].

Kistik fibrozis: Kistik fibrozisli bireyler, *Burkholderia cepacia* kompleksi ile pulmoner enfeksiyonlar geliştirebilir. KGH'den farklı olarak, bu enfeksiyonlar tipik olarak akciğerde izoledir ve sıklıkla bronşektazi ile birlikte görülür. KGH'li bireylerin,

Burkholderia cepacia kompleksinin farklı suşları ile tekrarlayan enfeksiyona eğilimi varken, kistik fibrozisli hastalar ise aynı suş ile sürekli olarak enfekte olurlar [25].

Hiper IgE sendromu: Otozomal dominant STAT3 defekti olan HiperIgE'li hastalarda da stafilokokkal ve aspergillus enfeksiyonları sık olarak görülür. Ancak KGH'den farklı olarak karakteristik yüz ve iskelet anomalileri mevcuttur. Yine serum IgE düzeyleri yüksek olarak bulunur [26].

Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA): ABPA, *Aspergillus fumigatus* ve diğer mantarlara karşı bir pulmoner hipersensitivite reaksiyonudur. Sıklıkla astımlı ve kistik fibrozisli hastalarda görülür. Tanı; öyküye, yüksek IgE serum düzeylerine, eozinofiliye, *Aspergillus fumigatus* antijenlerine karşı hızlı cilt reaktivitesine, *Aspergillus fumigatus*'a karşı serum serum antikorlarının varlığına ve spesifik görüntüleme sonuçlarına dayanılarak konulur. Bahsedilen klinik özelliklerin hiçbiri KGH'nin spesifik özelliği değildir [27].

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) ve Glutation Sentetaz (GS) Enzim Eksiklikleri: G6PD ve GS enzim eksiklikleri nötrofilde oksijen radikalleri oluşumuna (respiratory burst) etki ederek konakta enfeksiyonlara karşı yatkınlığı artırabilir. Her iki hastalık da hemolitik anemi ile ilişkilidir; GS enzim eksikliğinde 5-oksoprolinüri ve zihinsel yetersizlik görülebilir. Bu klinik özellikler KGH'de özel olarak görülmez [28, 29].

Crohn Hastalığı: Barsak obstrüksiyonuna, fistüllere ve striktürlere neden olan belirgin kolit, KGH'li hastalarda ortaya çıkabilir ve bu durum büyüme geriliği için önemli bir neden olabilir. Crohn hastalığı olan kişilerde kilo kaybı, karın ağrısı, diyare ve kolit mevcut olabilir [24].

Spontan olarak ortaya çıkan ciddi veya tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar akla her zaman immün yetmezliği getirmelidir. Tekrarlayan yumuşak doku enfeksiyonu veya stafilokoksik lenfadeniti olan kişiler KGH için değerlendirilmelidir. Karaciğer apsesi veya diğer derin doku apselerinin varlığı, diğer immün yetmezliklerin yanı sıra KGH'de de görülür [20].

Nötrofilin DHR analizinde tespit edilen solunum patlaması (respiratory burst) yaratma kabiliyetini etkileyebilecek diğer durumlar arasında MPO (mieloperoksidaz) eksikliği ve SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteitis) sayılabilir. Bu iki hastalıkta DHR sonuçları anormaldir, ancak süperoksit üretim seviyeleri ve NBT testi normaldir. Ayrıca, bu sendromların klinik ve enfeksiyon bulguları KGH ile benzeşmez [30, 31].

2.2.6 Genetik Aktarım ve Genetik Testler

NADPH oksidaz kompleksindeki beş yapısal alt ünitesinin herhangi birinde görülen mutasyonlar, ROT üretiminde bozulmaya ve KGH'a yol açar. CYBA, NCF1, NCF2 ve NCF4 genlerinin biallelik patojenik varyantları otozomal resesif kronik granümatöz hastalığa (AR-CGD) neden olmaktadır. Transmembran glikoprotein gp91^{phox} Xp21.1'de yerleşimli CYBB geni tarafından kodlanır. Buradaki mutasyonlar KGH'ın yaklaşık %66'sını oluşturmaktadır. NCF1 (p47^{phox})'deki otozomal resesif mutasyonlar, vakaların %20'sinde saptanmış olup, CYBA (p22^{phox}) ve NCF2 (p67^{phox})'deki mutasyonlar ise vakaların yaklaşık %5'inde görülmektedir. NCF1 geni 7q11.23 kromozomunda yerleşimlidir. NCF1 mutasyonlarının yaklaşık %80'i, ekzon 2'de ilişkili bir GT (guanin-timin) delesyonuna bağlıdır. Ekzon 2 mutasyonlarında rezidüel süperoksit üretimi mevcuttur. CYBA geni kromozom 16q24'te, NCF2 geni kromozom 1q25'te yerleşimlidir [15, 32, 33]. NCF4 geni 22q12.3'te yerleşimlidir ve p40'ı kodlar. Literatürde NCF4 mutasyonu olan bir vaka bildirilmiştir. Bu vakanın inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle izlendiği bilinmektedir [34].

KGH, süt çocukluğu döneminden geç erişkinlik dönemine kadar herhangi bir yaşta görülse de; vakaların çoğunda tanı 5 yaşından önce konulmaktadır [15, 33, 35]. X-bağlı KGH'si olan hastalar; diğer tür KGH'ler ile karşılaştırıldığında, daha erken yaşta prezentasyon, erken yaşta ölüm ve daha yüksek hastalık ciddiyetine sahiplerdir. Hastaların sağkalımı, etkilenen genden bağımsız olarak, rezidü süperoksit radikal üretimi ile güçlü biçimde ilişkilidir [21].

Moleküler test yaklaşımları seri tek gen testi, çoklu gen panel kullanımı ve daha kapsamlı genomik testleri içerebilir.

Seri tek gen testi: Önce ilgilenilen genin sekans analizi yapılır, ardından sadece bir patolojik varyant bulunduyorsa veya hiç bir patojenik varyant bulunmadıysa gen hedefli delesyon duplikasyon analizi yapılır. Erken başlangıçlı, daha ciddi enfeksiyon profili ile seyreden ve/veya erkek vakalarda X'e bağlı KGH ön planda düşünülüp ilk olarak CYBB testi düşünülebilir. Daha geç başlangıçlı, daha hafif klinik seyirli ve kadın olgularda otozomal resesif hastalık düşünülmelidir. c.75_76delGT delesyonu, NCF1'de yaygın bir patojenik varyanttır; bununla birlikte, NCF1 ile ilişkili KGH, diğer otozomal resesif formlardan klinik olarak ayırt edilemez.

Çoklu gen panel testleri: CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, CYBB ve ilgili diğer genleri içeren bir çoklu gen paneli de genetik tanı için düşünülebilir. Dahil olan genler ve multi-gen panellerin duyarlılığı, laboratuvarıdan laboratuvara farklılık gösterebilir.

Daha kapsamlı genetik testler: KGH kliniği olduğu düşünülen bir hastada, seri tek gen testi (ve / veya bir çoklu-gen panelinin) kullanımına rağmen tanı doğrulanamazsa; tüm ekzom dizilemesi, tüm genom dizilemesi ve mitokondriyal dizileme dahil olmak üzere daha kapsamlı genomik testler düşünülebilir.

KGH'de mevcut durumda prenatal tanı mümkündür. Bir aile üyesinin KGH ilişkili mutasyonu kesin olarak biliniyorsa, o zaman fetusun genotiplenmesi için bir örnek elde etmek üzere koryon villusu veya amniyotik sıvı örnekleme yapılabilir. Ayrıca fetal kandan DHR testi yapılabilir.

2.2.7 Klinik Bulgular

KGH'da görülen enfeksiyonlar, genellikle katalaz-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar olup, sıklıkla akciğer, deri, lenf nodları ve karaciğerde bu enfeksiyonlar saptanmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık izole edilen mikroorganizmalar; *Aspergillus*, *Stafilococcus Aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* ve *Salmonella türleri*'dir [36]. Gelişen ülkelerde ise *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* ve *Mycobacterium tuberculosis* önemli patojenler olarak bilinmektedir [37, 38].

Tüm primer immünyetmezlikler içinde, invazif fungal enfeksiyonların en yüksek prevalansta görüldüğü hastalık KGH'dir. KGH hastalarının %20-40'ı arasında invazif fungal enfeksiyonlar görülmekte olup, fungal enfeksiyonların, morbidite ve mortaliteye en çok etkisi olan klinik antite olduğu da bildirilmiştir [39, 40]. En sık izole edilen tür *Aspergillus* olup, *Rhizopus* ve *Trichosporon* türleri de izole edilmiştir. Dimorfik mantar enfeksiyonları olan histoplazmozis ve blastomikozis ile maya enfeksiyonu olan kriptokokus KGH'da görülmezler. Mukormikoz da nadir görülen mantar enfeksiyonlardan birisidir [41].

Rekürren ve ciddi enfeksiyonlara ek olarak, KGH hastalarında inflamasyonun disregülasyonu da sıklıkla görülmektedir. 98 hastalık bir Fransız kohortunda yürütülen bir çalışmada, hastaların %69.4'ünde inflamatuvar bulgular saptanmış olup, en sık etkilenen organ/sistem; gastrointestinal sistem (%88.2), akciğerler (%26.4), ürogenital traktus (%17.6) ve gözler (%8.85) olarak bildirilmiştir [42].

Gastrointestinal sistem bulguları, KGH'nda sık görülmekte olup, insidansı %33 ile %60 arasında değişmektedir [24, 42]. Hastalığın ortaya çıkma zamanı için belirtilen bir eşik süre olmamakla birlikte, genellikle ilk dekatta gastrointestinal sistem tutulumunun gerçekleştiği görülmektedir [24]. Gastrointestinal sistem tutulumunu KGH'da önemli kılan faktör; bu tutulumun KGH tanısından önce görülmesi ve enfeksiyon komplikasyonların oluşmasına olanak sağlamasıdır. Bundan ötürü, erken ortaya çıkan inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan herkesin KGH olabileceği de akılda tutulmalıdır. Gastrointestinal semptomlar non-spesifik olup, abdominal ağrı, nonenfeksiyöz diyare, oral aft, bulantı ve kusmayı içermektedir. Kolon ek sık etkilenen bölge olup, KGH'li bireylerin sıklıkla anal fistül ve perirektal abse ile birlikte perianal hastalığa sahip oldukları da bilinmektedir [43, 44].

Gastrointestinal tutuluma ek olarak, karaciğer tutulumu da KGH'li hastalarda sıklıkla görülmektedir. KGH'li hastalarda nodüler rejeneratif hiperplazi, non-sirotik portal hipertansiyon, hepatosplenomegali ve splenik sekestrasyon sık görülen bulgular arasındadır [45]. Karaciğer bulguları genellikle ilerleyici olup, splenik sekestrasyona ikincil trombositopeninin görülmesi, mortalitenin çok güçlü bir göstergesidir [46]. Genitoüriner sistem tutulumu da KGH'da görülmekte olup, mesane granülomu,

üreteral obstruksiyon ve özellikle gp91^{phox} ve p22^{phox} eksikliği olan bireylerde üriner traktus enfeksiyonları sıklıkla görülen klinik antitelerdir [47]. Granülomatöz akciğer hastalıkları ve interstisyel pulmoner fibrozis akciğer tutulumuna ait bulgulardır[48]. Oküler bulgular; koryoretinit, üveit ve oküler granülomata olarak bildirilmiştir [42]. Makrofaj aktivasyon sendromu, KGH hastalarında bildirilen bir sendrom olup, yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlardan birisidir [49, 50].

Tablo 2.'de kronik granülomatöz hastalıkta sık görülen patojen mikroorganizmalar ve klinik prezentasyonları verilmiştir [20].



Tablo 2: KGH’de sık görülen patojen mikroorganizmalar ve klinik prezentasyonları

Patojen	Prezentasyon
Bakteriyel Enfeksiyonlar	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Yumuşak doku enfeksiyonları Lenfadenit Karaciğer absesi Osteomyelit Pnömoni Sepsis
<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Burkholderia gladioli</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Pnömoni Sepsis
<i>Serratia marcescens</i>	Osteomyelitis Yumuşak doku enfeksiyonları Pnömoni Sepsis
<i>Nocardia asteroides</i> <i>Nocardia nova</i> <i>Nocardia otitidiscaviarum</i> <i>Nocardia farcinica</i>	Pnömoni Osteomyelit Beyin absesi
<i>Granulibacter bethesdensis</i>	Nekrotizan lenfadenit Sepsis Menenjit
<i>Chromobacterium violaceum</i> <i>Francisella philomiragia</i>	Sepsis Sepsis
Fungal Enfeksiyonlar	
<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus viridinutans</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus niger</i>	Pnömoni Osteomyelit Beyin absesi Lenfadenit
<i>Paecilomyces species</i> <i>Paecilomyces variotti</i> <i>Paecilomyces lilacinus</i>	Pnömoni Yumuşak doku enfeksiyonları Osteomyelit
<i>Geosmitha argillacea</i> <i>Cephalosporium species</i> <i>Chaetomium strumarium</i> <i>Phialophora richardsiae</i> <i>Scedosporium apiospermum</i> <i>Exophiala species</i> <i>Cladosporium species</i> <i>Zygomycete species</i> <i>Acremonium species</i> <i>Neosartorya udagawae</i> <i>Phellinus species</i> ¹¹	Pnömoni Yumuşak doku enfeksiyonları
Maya Enfeksiyonları	
<i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida lusitanae</i>	Sepsis Yumuşak doku enfeksiyonları Karaciğer absesi
<i>Trichosporon beigeli</i> <i>Trichosporon inkin</i> <i>Arthrographis kalrae</i>	Pnömoni Yumuşak doku enfeksiyonları

2.2.8 Tedavi

2.2.8.1. Antimikrobiyal profilaksi

KGH'nin konvansiyonel tedavisi; yaşam boyu antibiyotik ve antifungal profilaksisini içermektedir. Trimetoprim-sülfometaksazolün, bakteriyel enfeksiyon insidansını her 100 hasta-ay da; X-bağı KGH'nda 15.8'den 6.9 enfeksiyona, otozomal-resesif KGH'nda ise 7.1'den 2.4 enfeksiyona düşürdüğü gösterilmiştir [51]. KGH'li olgularda antibakteriyel profilaksi kullanımı randomize prospektif klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Bununla birlikte, birçok retrospektif çalışma, trimetoprim-sülfametoksazolün (TMP-SMX) bakteriyel enfeksiyonları önlemede etkili olduğunu düşündürmektedir. Oral TMP-SMX ile antibakteriyel profilaksi yaşam boyu önerilmektedir. TMP-SMX günlük iki bölünmüş dozda 5 mg/kg/gün dozundan günlük maksimum 320 mg'a kadar önerilmektedir. Pediatrik hasta grubu için genellikle süspansiyon TMP-SMX formları kullanılmaktadır. TMP konsantrasyonu 40 mg / 5 mL ve sülfametoksazol 200 mg / 5 mL'dir; TMP-SMX'in terapötik dozu, TMP bileşeni tarafından belirlenir. Sülfonamidlere alerjisi olan hastalarda TMP-SMX'e alternatif olarak, tekli trimetoprim, dikloxacillin, sefalosporinler ve flurokinolonlar kullanılabilir.

İtrakonazol profilaksisinin de KGH hastalarında iyi tolere edildiği gösterilmiştir [52]. Azol antifungal ilaçların kullanımı, CGD'deki fungal enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini önemli ölçüde azaltmıştır. İtrakonazol ile 5 mg/kg/gün dozundan günlük maksimum 200 mg olacak şekilde ömür boyu antifungal profilaksi önerilmiştir [12]. İtrakonazolu tolere edemeyen hastalar için onkoloji çalışmalarında vorikonazol profilaksisi önerilmiştir. Vorikonazol profilaksinin KGH profilaksisinde etkili olabileceği düşünülmektedir [53].

2.8.8.2. İmmünmodulator tedaviler

Rekombine insan interferon gama (rhIFN γ), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu merkezdeki profilaktik rejimin bir parçası olmuştur; bununla birlikte primer profilaksi ve/veya akut enfeksiyonların tedavisinde kullanımı konusunda fikir ayrılıkları söz

konusudur. IFN gamma tedavisinin KGH tedavisinde etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Bu durum IFN gamma kullanımını tartışmalı hale getirmiştir.

Bazı merkezler, IFN-gammayı primer profilakside kullanmak yerine yalnızca akut enfeksiyon kliniğinde tercih etmektedir. Ancak bu konuda birkaç olgu sunumu dışında kanıta dayalı bilgi yoktur. Literatürde görülen genel eğilim, akut enfeksiyon sırasında IFN-gamma'yı kesmektedir; çünkü faydası belirsizdir ayrıca halsizlik ve ateşin alevlenmesi klinik tabloyu karıştırır ve hekimin enfeksiyon açısından kararını etkileyebilir [54].

Parenteral uygulama, maliyet ve sitokin terapisi hakkında yeterli bilgi sahibi olunmaması KGH'de IFN-gama kullanımını etkilemektedir. IFN gamma bir profilaksi seçeneği olarak antimikrobiyallere ek olarak da kullanılmaktadır [54]. Dozlama vücut yüzey alanına (VYA) dayanmaktadır. $VYA > 0,5/m^2$ için doz, deri altından (sübkütan) olarak haftada 3 kez $50 \mu g/m^2$ 'dir; $VYA \leq 0,5/m^2$ için doz, deri altından (sübkütan) olarak haftada 3 kez $1,50 \mu g/m^2$ 'dir. Ateş, miyalji ve halsizlik en sık görülen yan etkilerdir, ancak bu yan etkiler eş zamanlı asetaminofen uygulamasıyla hafifletilebilir.

Granülosit transfüzyonu:

Granülosit infüzyonlarının klinik sonuçları, prospektif kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir; bununla birlikte, çoklu vaka raporları, ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir. [von Planta ve ark 1997, Özşahin ve ark 1998, Bielorai ve ark. 2000, İkinçioğulları ve ark 2005] [55-57]. Teorik olarak az sayıdaki normal fagositlerin, difüze edilebilir hidrojen peroksit sağlayarak KGH'li hasta fagositlerindeki oksidatif bozukluğu kısmen düzeltmesi beklenir. Granülosit infüzyonları genellikle iyi tolere edilir; bununla birlikte, yan etkiler arasında ateş, lökoagütinlerin gelişimi ve nadiren pulmoner lökostaz bulunur. Alloimmünizasyon önemli bir sorundur, çünkü ciddi enfeksiyon öyküsü olan birçok hasta hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HPKHT) için de adaydır. Transfüzyon ilişkili CMV bulaşı olasılığı da dikkat edilmesi gereken bir husustur [58].

2.2.8.3. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

Allojenik HPKHT KGH için yegane küratif tedavidir ve enfeksiyöz ve inflamatuvar komplikasyonları da ortadan kaldırmaktadır [2]. Ancak, KGH'li hastalar, graft yetmezliğine karşı eğilimli olup, transplant öncesi görülen enfeksiyon ve organ disfonksiyonları da transplant-ilişkili komplikasyonları şiddetlendirmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda HPKHT'nin olası bir tedavi yöntemi olduğu ancak, diğer primer immün yetmezliklere göre, mortalite, graft yetmezliği ve düşük döner kimerizmine ilişkili sonuçlarının yüz güldürücü olmadığı öne sürülmüştür [59].

HKT'ye alternatif olarak gen tedavisine karşı , son yıllarda giderek artan bir ilgi mevcuttur. Gen tedavisi, HLA-eşleşmiş donör bulunamayan hastalar için bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Otolog HPKHT graft-vs-host hastalığı riskini azaltır ve uzun dönem immünsupresif tedavi ihtiyacını da ortadan kaldırmıştır.

2.8.8.4 Gen tedavisi ve yeni ufuklar

İlk gen tedavisi çalışmaları 1990'lı yıllarda başlamıştır [60]. Bu çalışmada, otozomal resesif p47^{phox} eksikliği olan 5 hasta çalışmaya alınarak, kendilerine rekombinant γ -retroviral vektör yardımı ile CD34+ hematopoietik kök hücre uygulaması yapılmıştır. İşlevsel granüositlerin varlığı 5 hastada da saptanmasına rağmen, 3-6. Haftalar arasında dolaşım toplam granüositlerin sadece %0.004 ile %0.05'ini oluşturan işlevsel granüositler; gen tedavisini takip eden 1 yıl içinde yok olmuştur. CD34+ hücrelerinin artmış mobilizasyonu için protokollerde yapılan iyileşmeler de uzun dönem graft yama ve yama başarısını arttıramamıştır [61]. Her ne kadar başlangıçta ümit verici tedavi modaliteleri olarak gözükseler de, gen tedavisi düşük etkinlik ve transfeksiyon, ekspansiyon ve seçim işlemleri sırasında görülen hematopoietik kök hücre toksisiteleri nedeniyle mevcut klinik uygulamada sınırlı kalmıştır.

2.2.9 Prognoz

Geçmişte, KGH “çocukluk çağının ölümcül granümatöz hastalığı” olarak tanımlandığı literatürde mevcuttur, zira, hastaların çoğunun 10 yaşına gelmeden

hayatını kaybettikleri bildirilmiştir[62]. Hastalığa dair farkındalığın artması ve hastalık yönetimindeki gelişmeler, yaşam beklentisini göz görülür biçimde arttırmıştır. Güncel çalışmalar; 10 yaşındaki sağkalım oranının %90 olduğunu bildirmiştir. Yüksek sağkalım oranının nedeninin ise, hastalığın erken tanısı; daha etkin antimikrobiyal kullanımı, interferon-gama (IFN- γ) kullanımı, enfeksiyon profilaksisi için destek tedavisi uygulanması ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HHT) gibi tedavi modalitelerinin başarılı biçimde uygulanmasına bağlı olduğu da bildirilmiştir [21]. Tedavide ve tanıdaki tüm bu gelişmelere rağmen, ölüm yaşı ortancası 30-40 yaş arasında değişmekte ve hastalar ilerleyen yaşlarda artmış debilite ve kötü yaşam kalitesinden muzdarip kalmaktadırlar [36].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ç. İmmünoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1984-1 Mayıs 2018 tarihleri arasında kronik granüloamatöz hastalık tanısı ile takip edilen olan olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Kronik granüloamatöz hastalık tanısı olan vakaların hastane dosyaları, immünoloji bölüm dosyaları ve hastane bilgi işletim sisteminden hastaların verileri elde edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, tanı yaşı, ebeveyn akrabalığı vb...) enfeksiyöz ve non enfeksiyöz klinik bulguları, laboratuvar bulguları, genetik mutasyonları, tedavi modaliteleri ve sağ kalımları değerlendirilmiştir. Çalışma Mayıs 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde erişkin immün yetmezlik hastalarının da Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmesi nedeniyle çalışmaya sonradan erişkin hastalar da dâhil edilerek tüm KGH hasta popülasyonu incelenmiştir. Toplamda 63 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri, çalışma grubu

1- 1 Ocak 1984 – 1 Mayıs 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne başvurup kronik granüloamatöz hastalık tanısı almış olmak veya Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Ünitesi'nde kronik granüloamatöz hastalık tanısı ile izlenmiş olmak.

Dahil edilmeme kriterleri

1- Eşlik eden başka bir primer immün yetmezlik varlığı

Araştırmanın tipi: Retrospektif, tanımlayıcı araştırma projesi

Verilerin analizi:

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik paket programında yapılmıştır. Kronik granüloamatöz hastalık ile ilişkili

faktörler, klinik parametreler, hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları ve hastaların klinik çıktıları gruplar arasında değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler yanı sıra nonparametrik Mann–Whitney U testi ve ki-kare testleri kullanılmıştır. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 30.05.2017 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir. (Karar no: GO 17/486-32)



4. HASTALAR VE BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

4.1.1.Demografik Veriler

Çalışmaya 1984-2017 yılları arasında “kronik granülomatöz hastalık” tanısı alan ve Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji BD. tarafından takip edilen 63 hasta alınmıştır. Bunlardan 12 hasta (%19) izlem döneminde yaşamını kaybetmiştir. Kalan 51 hastanın yaş ortalaması 18.96 ± 11.46 yıl iken, vefat eden hastaların yaş ortalaması 20.75 ± 8.99 yıldır. Ölüm yaşı ortancası 66 aydır. Kaybedilen hastaların ölüm yaşı en düşük 12 ay en yüksek 252 ay olarak saptanmıştır.

Hastaların %58.7’si erkek iken (n: 37); %41.3’ü kadındır (n:26). Hastaların %63,5’inin (n:40) ebeveynlerinin akraba olduğu saptanmıştır. Hastaların %41,3’ünde (n:26) birinci derece kuzen evliliği, %3,2’sinde (n:2) ikinci derece kuzen evliliği, %3,2’sinde ise üçüncü derece kuzen evliliği saptanmıştır.

Hastaların %17.5’inin (n:11) ailesinde bilinen bir primer immün yetmezlik vakası olduğu, yine hastaların %17,5’inin (n:11) ailesinde bilinen kronik granülomatöz hastalık vakası olduğu saptanmıştır.

Hastaların %98,4’ünde (n:62) doğum tarihi ile tanı tarihi arasında geçen süre bilinmekte olup bu süre tanı yaşı olarak kabul edilmiştir. Ortalama tanı yaşı $82,53 \pm 109,96$ ay olarak bulunmuştur. Minimum tanı yaşı 4 ay, maksimum tanı yaşı ise 702 ay olarak saptanmıştır. Tanı yaşı ortancası ise 43 ay olarak saptanmıştır.

Hastaların %96,8’inde (n:61) hastaların tanı tarihleri ile hastanemize son başvuruları (kaybedilen hastalar için eksitus tarihi) arasında geçen süre bilinmekte olup bu süre takip süresi (follow-up) olarak kabul edilmiştir. Ortalama takip süresi $73,84 \pm 78,81$ ay olarak bulunmuştur. Minimum takip süresi 0 ay, maksimum takip süresi ise 308 ay olarak saptanmıştır. Ortanca takip süresi 44 ay olarak bulunmuştur.

Hastaların %95,2'sinde (n:60) hastaların ilk klinik bulgularının ortaya çıkışı ile tanı tarihi arasında geçen süre bilinmekte olup bu süre tanı gecikmesi olarak kabul edilmiştir. Ortalama tanı gecikmesi $38,24 \pm 52,29$ ay olarak bulunmuştur. Minimum tanı gecikme süresi 0 ay, maksimum tanı gecikmesi ise 235 ay olarak saptanmıştır. Tanı gecikmesi ortancası ise 19,5 ay olarak saptanmıştır.

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri

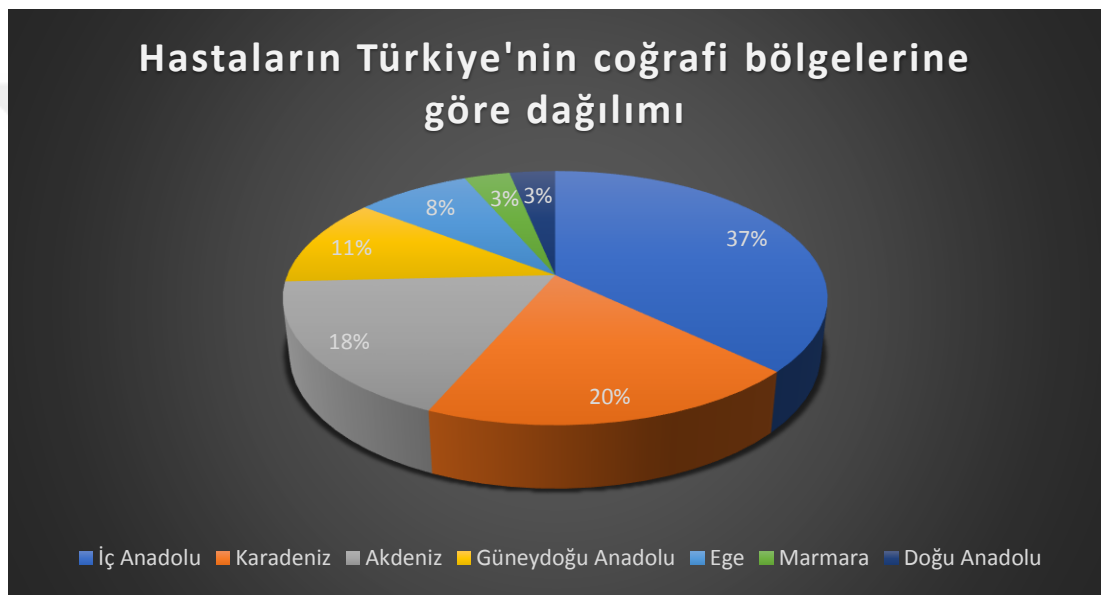
	Sayı	(%)*
Cinsiyet (n=63)		
Kız	26	41,3
Erkek	37	58,7
Sağkalım		
Exitus	12	19,1
Sağ	51	80,9
Akraba evliliği		
Toplam	40	63,5
Birinci derece kuzen evliliği	26	41,3
İkinci derece kuzen evliliği	2	3,2
Üçüncü derece kuzen evliliği	2	3,2
Ailede bilinen primer immünyetmezlik vakası	11	17,5
Ailede bilinen kronik granülomatöz hastalık	11	17,5

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı 3. Basamak bir referans merkezi olması nedeniyle yalnızca Türkiye'nin değişik il ve coğrafi bölgelerinden hastalar başvurmaktadır. Kronik granülomatöz hastalık nedeniyle takipli olan hastalar %36'sı (:23) İç Anadolu bölgesinden, %19,1'i (n:12) Karadeniz bölgesinden, %17,5'i (n:11) Akdeniz bölgesinden, %11,1'i (n:7) Güneydoğu Anadolu bölgesinden, %7,9'u (n:5) Ege bölgesinden, %3,2'si ise (n:2) Marmara ve Doğu Anadolu bölgesinden gelmektedir.

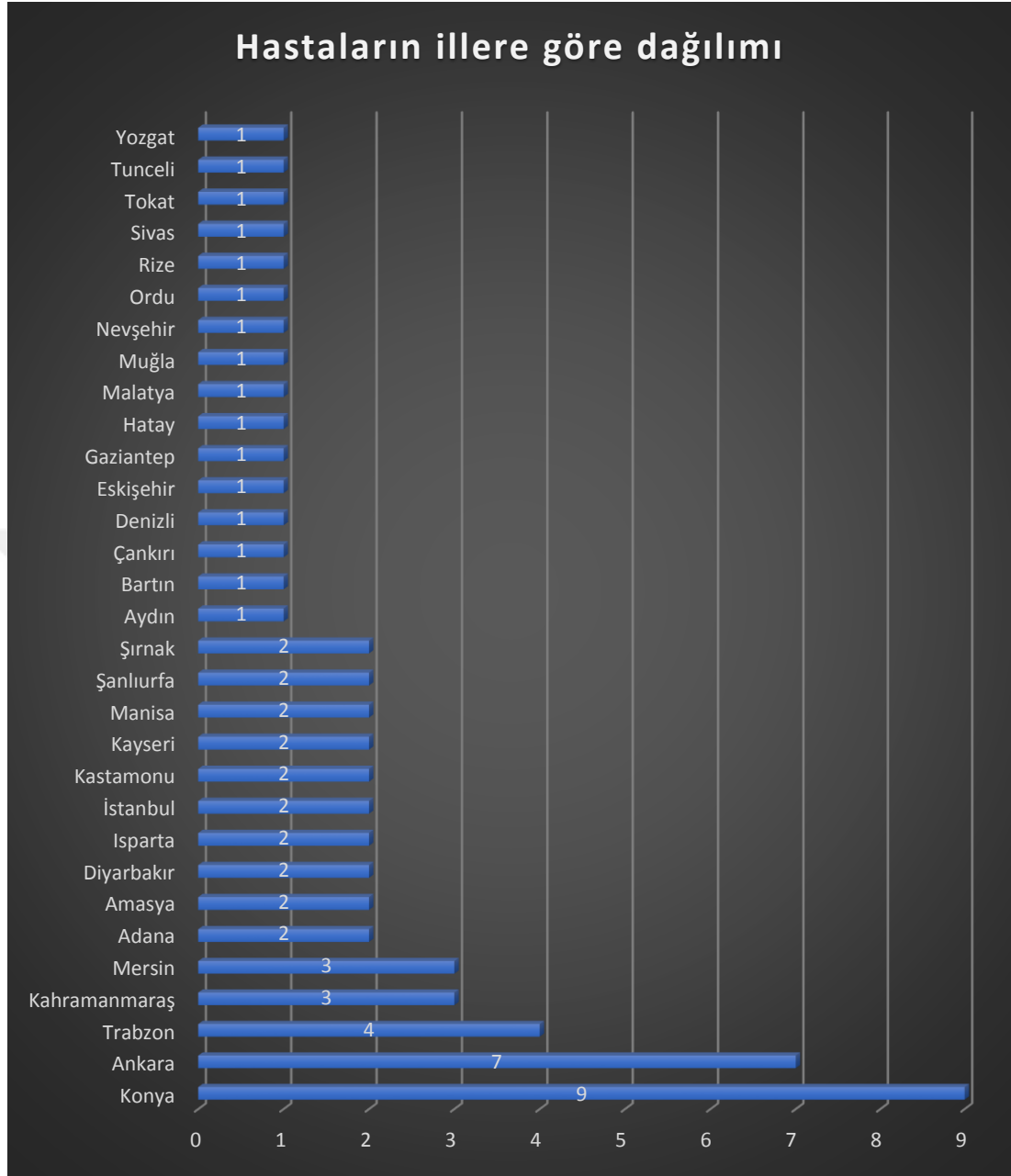
Hastaların Türkiye'nin coğrafi bölgelerine göre dağılımı Tablo 4 ve Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların ikametlerinin Türkiye'nin coğrafi bölgelerine göre dağılımı

	Sayı	(%) Toplam Hastalar
İkameti bilinen vakalar	62	98,4
İç Anadolu	23	36
Karadeniz	12	19,1
Akdeniz	11	17,5
Güneydoğu Anadolu	7	11,1
Ege	5	7,9
Marmara	2	3,2
Doğu Anadolu	2	3,2

**Şekil 3:**Hastaların Türkiye'nin coğrafi bölgelerine göre dağılımı

Hastaların geldikleri il bazında sıklıkları incelendiğinde 9 hasta ile Konya'nın birinci sırada olduğu, ikinci sırada 7 hasta ile Ankara'nın geldiği, üçüncü sırada ise 4 hasta ile Trabzon'un geldiği görülmüştür. Hastaların illere göre dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4:Hastaların illere göre dağılımı

Tüm kronik granülomatöz hastalık tanılı hastalar içerisinde 47 hastanın hastaneye yatışı gerçekleşmiş iken (%74.6); 47 hastanın 13'ü hastaneye bir kez, 9'u iki kez, 6'sı üç kez, 4'ü bir kez, 1'i beş kez, 3'ü altı kez, 3'ü yedi kez 8'i 8 ve daha fazla kez yatmıştır. Hastaların yatış sayı ve yüzdeleri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5:Hastaların hospitalizasyon sayısı ve yüzdeleri

4.1.2 Başvuru Anındaki Klinik Bulgu

Hastaların %76,4'ünün (n:47) ilk klinik bulguları bilinmektedir. İlk klinik bulgusu bilinen hastalar içerisinde akciğer enfeksiyonu %42,6 sıklıkla (n:20) ilk sırayı almaktadır. Lenfadenopati %19,2 (n:9) ikinci sıklıkta görülmüştür. Yine ilk klinik bulgusu bilinen hastalarda; cilt absesi %14,9 (n:7), anal-perianal abse ve ishal %8,5 (n:4), osteomyelit %3 (4,8) sıklıkta saptanmıştır. Birer hastada (%2,1) ise ilk klinik bulgu moniliyazis, otit ve karaciğer absesi olarak saptanmıştır. 9 hastanın (%19,2) ilk klinik bulgusunun ortaya çıktığı dönemde ateş yakınması olduğu görülmüştür.

Bilinen ilk klinik bulguları dağılımları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Çalışma grubunun ilk klinik bulgularının dağılımı

	Sayı	(%) Toplam Hastalar	(%) İlk klinik bulgusu bilinen vakalar
Hastaların ilk klinik bulguları	47	76,4	100
Akciğer enfeksiyonu	20	31,7	42,6
Lenfadenopati	9	14,3	19,2
Cilt absesi	7	11,1	14,9
Anal-Perianal abse	4	6,3	8,5
İshal	4	6,3	8,5
Osteomyelit	3	4,8	6,4
Moniliazis	1	1,6	2,1
Otitis media	1	1,6	2,1
Karaciğer absesi	1	1,6	2,1

4.1.3. Enfeksiyöz Klinik Bulgular

Hastaların enfeksiyon öyküleri incelendiğinde en sık enfeksiyon kliniğinin alt solunum yolu enfeksiyonu (akciğer enfeksiyonu) olduğu görüldü. Tüm hastaların %84,1'nin (n:53) en az bir defa alt solunum yolu (akciğer enfeksiyonu) geçirdiği saptandı. Akciğer enfeksiyonunu; %68,3 (n: 43) sıklık ile cilt absesi, %30,2 (n:19) lenfadenitin izlediği görüldü. Lenfadenitlerin lokalizasyonları incelendiğinde; %47,4 (n:9) servikal, %26,3 (n:5) aksiller, %15,8 (n:3) inguinal, %5,2 (n:1) submandibular yerleşimde oldukları saptandı. Hastaların %17,5'inde (n:11) karaciğer absesi ve yine %17,5'inde (n:11) osteomyelit saptanmıştır. Otitis media hastaların %15,9'unda (n:10); anal-perianal abse ise hastaların %12,7'sinde saptanmıştır. 7 hastada sepsis geliştiği (%11,1) görülmüştür. 3 hastanın (%4,8) santral sinir sistemi absesi nedeniyle takip edildiği saptanmıştır. Hastaların %4,8'inin (n:3) menenjit nedeniyle izlendiği bulunmuştur. Yine hastaların %4,8'inde (n:3) bukkal sellülit ve septik artritis geliştiği saptanmıştır. Hastaların %3,2'sinde (n:2) perikardit ve gluteal abse geliştiği, birer hastada (%1,6) peritonit, salpenjit, dakriyosistit ve renal abse saptandığı görüldü. Hastaların enfeksiyöz klinik bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6:Çalışma grubunun enfeksiyöz klinik bulgularının dağılımı

	Sayı	(%)*
Hastaların enfeksiyöz klinik bulguları		
Akciğer enfeksiyonu	53	84,1
Cilt absesi	43	68,3
Lenfadenit	19	30,2
Servikal	9	14,3
Aksiller	5	7,9
İnguinal	3	4,8
Submandibular	1	1,6
Diğer/yeri bilinmiyor	1	1,6
Karaciğer absesi	11	17,5
Osteomyelit	11	17,5
Otitis media	10	15,9
Anal-Perianal abse	8	12,7
Sepsis	7	11,1
İdrar yolları enfeksiyonu	7	11,1
Üst solunum yolu enfeksiyonu (yeri belirtilmemiş)	6	9,5
Enterik enfeksiyonlar (yeri belirtilmemiş)	4	6,3
Santral sinir sistemi absesi	3	4,8
Menenjit	3	4,8
Septik artrit	3	4,8
Bukkal sellülit	3	4,8
Gluteal abse	2	3,2
Perikardit	2	3,2
Peritonit	1	1,6
Salpenjit	1	1,6
Renal abse	1	1,6
Dakriyosistit	1	1,6

4.1.4. Diğer Klinik Bulgular

Hastaların takipleri süresince (fizik muayene ve/veya radyolojik görüntülemelerinde) %69,8'sinde (n:44) en az bir defa lenfadenopati, %42,9'unda (n:27) hepatomegali, %31,7'sinde (n:20) splenomegali saptanmıştır. Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların %52,4'ünde (n:33) büyüme geriliği, %22,2'sinde (n:14) gelişme geriliği olduğu saptanmıştır. Hastalarda (en az bir defa olmak üzere) %25,4'ünde (n:16) uzamış/dirençli ateş ve %23,8'inde (n:15) kronik ishal yakınması olduğu bulunmuştur. 7 hastada (%11,1) ülseratif stomatit, 4 hastada (%6,3) bronşektazi, 3 hastada (%4,8) gastrik darlık, 2 hastada (%3,2) pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Birer hastada;

özofajit, granüloamatöz sistit, hemofagositik sendrom, lenfositik tiroidit, sistemik lupus eritamosus saptanmıştır. Çalışma grubunun içerisinde bir hastada malignite (akciğer yassı hücreli karsinomu) saptanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7: Çalışma grubunun diğer klinik bulgularının dağılımı

	Sayı	(%)*
Hastaların klinik bulguları		
Lenfadenopati	44	69,8
Büyüme geriliği	33	52,4
Hepatomegali	27	42,9
Splenomegali	20	31,7
Uzamış/dirençli ateş	16	25,4
Kronik ishal	15	23,8
Gelişme geriliği	14	22,2
Ülseratif stomatit	7	11,1
Bronşektazi	4	6,3
Gastrik darlık	3	4,8
Pulmoner hipertansiyon	2	3,2
Özofajit	1	1,6
Granüloamatöz sistit	1	1,6
Hemafagositik sendrom	1	1,6
Lenfositik tiroidit	1	1,6
İmmüntrombositopeni	1	1,6
Sistemik lupus eritamosus	1	1,6
Akciğer yassı hücreli karsinom	1	1,6

4.2.LABORATUAR BULGULARI

4.2.1. Hematolojik Bulgular

Kronik granüloamatöz hastalık tanısı alan hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları incelendi. Tanı anındaki tam kan sayımları incelendiğinde; hastaların tanı anında hemoglobin değeri ortalaması $10,52 \pm 1,92$ g/dl olarak saptandı. En düşük değer 5,8 g/dl, en yüksek değer 14,3 g/dl olarak saptadı. Ortanca hemoglobin değeri 10,55 g/dl olarak saptandı. Tanı anında bakılan lökosit değeri ortalaması $14277,42 \pm 10654,97/\text{mm}^3$ olarak saptandı. En düşük değer $4100/\text{mm}^3$, en yüksek değer $64900/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Ortanca lökosit değeri $10950/\text{mm}^3$ idi. Ortalama nötrofil değeri $8832,03 \pm 10029,15/\text{mm}^3$ olarak saptandı. En düşük değer $1606/\text{mm}^3$, en yüksek değer $51000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Ortanca nötrofil değeri $5900/\text{mm}^3$ idi. Tanı anında

bakılan lenfosit değeri ortalaması $4832,42 \pm 3552,42/\text{mm}^3$ olarak saptandı. En düşük değer $83000/\text{mm}^3$, en yüksek değer $760000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Ortanca lenfosit değeri $4275/\text{mm}^3$ idi. Ortalama trombosit değeri $397038,46 \pm 148758,12/\text{mm}^3$ olarak saptandı. En düşük değer $1606/\text{mm}^3$, en yüksek değer $51000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Ortanca trombosit değeri $371000/\text{mm}^3$ idi.

Hastaların tanı anında görülen akut faz reaktanları incelendi. Tanı anında bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ortalama $33,32 \pm 25,86$ mm/saat olarak saptandı. En düşük değer 2 mm/saat, en yüksek değer ise 104 mm/saatti. ESR ortancası 27.5 mm/saat olarak saptandı. Tanı anında C-reaktif protein (CRP) ortalaması ise $6,04 \pm 7,41$ mg/dl idi. En yüksek değer 0,1 mg/dl, en yüksek değer 38,8 mg/dl idi. CRP ortancası 3,55 mg/dl idi. Hastaların %60,3'ünde (n:38) tanı anında bakılan CRP değeri 0,8 mg/dl'den yüksekti.

Tanı anında bakılan serum kantitatif immünglobulin değerleri incelendiğinde serum IgA ortalama değeri $230 \pm 202,0164$ mg/dl idi. Minimum IgA değeri 6,7, maksimum IgA değeri ise 946 mg/dl olarak saptandı. Ortanca IgA değeri 178 mg/dl olarak saptandı. Tanı anında serum IgG değeri ortalama $1641,3 \pm 823,50$ mg/dl olarak saptandı. Minimum IgG değeri 430 mg/dl, maksimum 4770 mg/dl olarak saptandı. Ortanca IgG değeri 1475 mg/dl olarak saptandı. Serum IgM ortalaması tanı anında $177,76 \pm 102,86$ mg/dl olarak saptandı. Minimum IgM değeri 22,3 mg/dl, maksimum IgM değeri 491 mg/dl olarak saptandı. Tanı anında bakılan serum IgE ortalama değeri $872,72 \pm 2464,11$ IU/ml idi. Minimum IgE değeri 4,3 IU/ml, maksimum IgE değeri 14027 IU/ml olarak saptandı. Ortanca IgE değeri 100 IU/ml olarak saptandı. (Tablo 8). Hastaların; %42,9'unda (n:27) tanı anında bakılan serum IgG değeri 1500 mg/dl üzerinde, %23,8'inde (n:15) tanı anında bakılan serum IgE değeri 150 UI/ml üzerinde bulundu.

Hastaların %60,3'ünde (n:38) kronik granülomatöz hastalık tanısının DHR (dihidrodamin) testi ile doğrulandığı öğrenildi. (Tablo 8)

Hastaların %28,6'sında (n:18) olası fungal enfeksiyonun tayini açısından aspergillus antijeni bakıldığı görüldü. 8 hastada (%12,7) aspergillus antijeni pozitif olarak

saptandığı görüldü. Aspergillus antijeni bakılan hastalar içerisinde tetkik bakılma sayısı incelendiğinde 5 hastada (%27,9) bir kez, 4 hastada üç kez (22,2), 2 hastada 3 kez (%11,1), 7 hastada ise 4 ve daha fazla defa aspergillus antijeni tetkiki yapıldığı görüldü.

Tablo 8:Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların tanı anında (ya da ulaşılabilen en yakın dönemde) laboratuvar bulguları

	Bakılan hasta sayısı	(%)*	Ortalama değer	Standart Sapma	Min-Max	Ortanca değer
<i>Çalışma grubunun laboratuvar bulguları</i>						
Hemogloblin (g/dl)	62	98,4	10,52	1,92	5,8-14,3	10,55
Lökosit (/mm ³)	62	98,4	14277,42	10654,97	4100-64900	10950
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	59	93,7	8832,03	10029,15	1606-51000	5900
Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³)	60	95,2	4832,42	3552,42	540-18941	4275
Trombosit (/mm ³)	52	82,5	397038,46	148758,12	83000-760000	371000
ESR (mm/saat)	38	60,3	33,32	25,86	2-104	27,5
CRP (mg/dl)	54	85,7	6,04	7,41	0,1-38,8	3,55
IgA (mg/dl)	58	92,1	230	202,0164	6,7-946	178
IgG (mg/dl)	58	92,1	1641,3	823,50	430-4770	1475
IgM (mg/dl)	58	92,1	177,76	102,86	22,3-491	153
IgE (IU/ml)	35	55,6	872,72	2464,11	4,3-14027	100
DHR ile doğrulama	38	60,3				

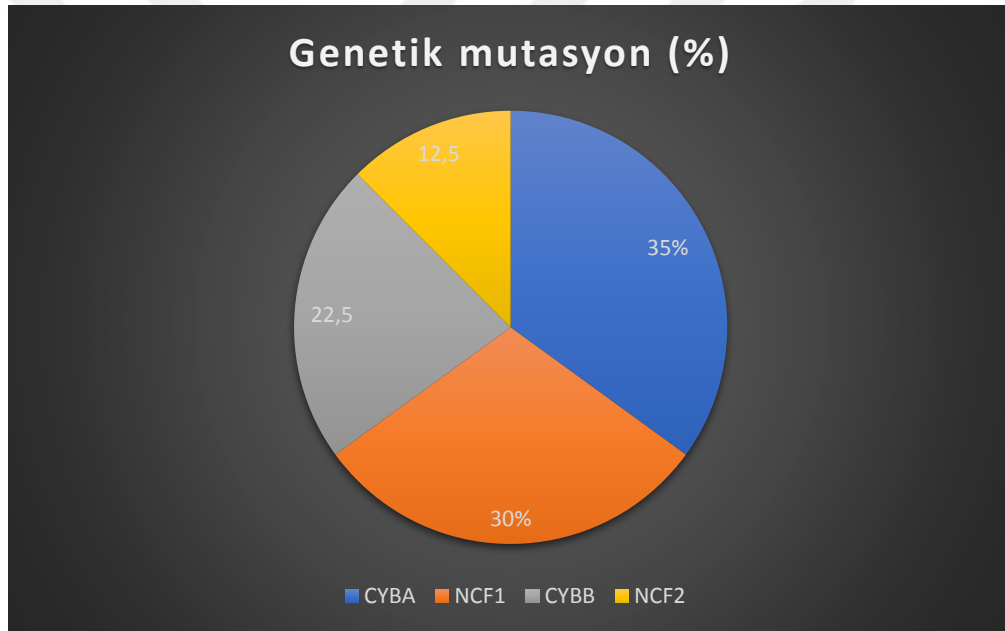
4.2.2. Genetik Bulgular

Hastaların %63,5'inin (n:40) genetik mutasyonun çalışıldığı saptandı. Mutasyonu tespit edilen vakalar içerisinde en sık %33,3 (n:13) p22 proteinini kodlayan CYBA geninde görüldüğü; bunu %30,8 (n:12) ile p47phox proteinini kodlayan NCF1, %23,1 sıklıkla (n:9) gp91phox proteinini kodlayan CYBB, %12,8 sıklıkla p67 proteinini kodlayan NCF2 mutasyonlarının takip ettiği saptandı. Genetik mutasyonu saptanan vakaların %23,1'inin (CYBB) X-linked kalıtım ile, %76,9'unun (CYBA, NCF1,

NCF2) otozomal resesif kalıtım paterni ile aktarıldığı saptandı. Hastaların genetik bulguları Tablo 9 ve Şekil 4’de gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların genetik mutasyonları

	Sayı	(%) Toplam Hastalar	(%) Genetiği bilinen hastalar
Genetik mutasyonu saptananlar	40	63,5	100
CYBA (p22)	14	22,2	35
NCF1 (p47)	12	19	30
CYBB (gp91phox)	9	14,3	22,5
NCF2 (p67)	5	7,9	12,5



Şekil 6:Hastaların genetik mutasyonlarının dağılımı

4.2.3 Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Hastaların %47,6’sına (n:30) toraks bilgisayarlı tomografisi tetkiki yapıldığı öğrenildi. Toraks bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılan hastalar içerisinde en sık görülen radyolojik bulgunun %70 ile (n:21) lenfadenopati olduğu, en sık lenfadenopati yerleşiminin ise %43,3 (n:13) mediastinal alanda olduğu görüldü. İkinci sıklıkta %36,7 (n:11) ile nodül varlığı ve infiltrasyon konsolidasyon varlığı, üçüncü sırada ise %30 (n:9) ile atelektazi saptandı. 4 hastada amfizem bulgusu vardı. Plevral kalınlaşma 3

hastanın, bronşektazi 3 hastanın, plevral effüzyon ise 3 hastanın toraks bilgisayarlı tomografi tetkikinde saptandı. Peribronşial kalınlaşma 2, intersitisyel akciğer hastalığı 2, fungal enfeksiyon bulgusu 2, plevral çekinti ise 2 hastanın bilgisayarlı tomografisinde görüldü.

Hastaların toraks bilgisayarlı tomografisi bulguları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

	Sayı	(%) Toplam Hastalar	(%) BT çekilen hastalar
Toraks BT tetkiki yapılan hastalar	30	47,6	100
Toraks BT bulguları			
Lenfadenopati	21	33,3	70
Mediastinal	13	20,6	43,3
Hiler	12	19,1	40
Paratrakeal	3	4,8	10
Diğer	2	3,2	6,7
Nodül	11	17,5	36,7
İnfiltrasyon-konsolidasyon	11	17,5	36,7
Atelektazi	9	14,3	30
Amfizem	4	6,3	13,3
Plevral kalınlaşma	3	4,8	10
Bronşiektazi	3	4,8	10
Plevral Effüzyon	3	4,8	10
Peribronşial kalınlaşma	2	3,2	6,7
İntersitisyel akciğer hastalığı	2	3,2	6,7
Fungal enfeksiyon bulgusu	2	3,2	6,7
Plevral çekinti	1	1,6	3,3

4.2.4. Mikrobiyolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen gruptaki hastaların %55,6’sının (n:35) kültürlerinde en az bir mikroorganizma ürediği saptandı. 27 farklı mikroorganizma (20 bakteri, 7 fungus) türünün ürediği görüldü. Toplamda; 10 kan aerob, 5 santral venöz kateter aerob, 17 pü, 19 balgam aerob, 12 idrar aerob, 6 doku kültüründe herhangi bir mikroorganizma izole edildi. Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastalarda invazif asrgergillosisin sık görüldüğü bildirilmektedir. Çalışma grubunda da 4 hastada “*Aspergillus fumigatus*” akciğer, kemik, paravertebral, serebellar doku kültürlerinde izole edildi. Lenfadeniti olan bir hastada da “*Staphylococcus aureus*” izole edildi.

Hastaların üremeleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Kronik granülomatöz hastalık tanılı vakalarda izole edilen mikroorganizma türleri, üreme lokalizasyonları ve sayıları

Üreyen mikroorganizma	Sayı
Kan	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	1
<i>Burkholderia gladioli</i>	1
Kateter	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Candida krusei</i>	1
Püy	17
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Salmonella Grup C</i>	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1
Balgam	19
<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Candida albicans</i>	4
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3
<i>Aspergillus niger</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1
<i>Candida guilliermondii</i>	1
<i>Candida kefyr</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
Bronkoalveolar lavaj	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1

<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
İdrar	12
<i>Escherichia coli</i>	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Micrococcus luteus</i>	1
Doku	6
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4
(Akciğer, kemik, paravertebral, serebellar)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (Lenf nodu)	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1

4.3. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Kronik granülomatöz hastalık ile inflamatuvar barsak hastalığı ilişkisi literatürde de sıklıkla yer bulmuştur. Çalışma grubunda kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların %9,5'inde (n:6) inflamatuvar barsak hastalığı saptanmıştır. İBH'si olan 6 hastanın tamamında da ishal kliniği olduğu bulunduğu, 3 hastada rektal kanama, 2 hastada ise karın ağrısı şikâyeti olduğu saptanmıştır. Ekstraintestinal belirti olan anemi İBH'si olan tüm hastalarda mevcut olduğu görülmüştür.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde 3 hastanın mesalazin, 2 hastanın kortikosteroid, 1 hastanın ise azatioprin kullandığı saptanmıştır. Bir hastanın intestinal perforasyon ile komplike olup opere olduğu görülmüştür. İnflamatuvar barsak hastalığı olan vakaların klinik özellikleri tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: İnflamatuvar barsak hastalığı olan vakalar

	Sayı	(%) Toplam Hastalar	(%) İBH'lı vakalar
İBH olan vakalar	6	9,5	100
İBH intestinal belirtiler			
İshal	6	9,5	100
Rektal kanama	3	4,8	50
Karın ağrısı	2	3,2	33,3
İBH ekstraintestinal belirti			
Anemi	6	9,5	100
Endoskopik görüntüleme	5	7,9	83,3
İBH uyumlu patoloji	5	7,9	83,3
İBH Tedavi			
Mesalazin	3	4,8	50
Steroid	2	3,2	33,3
Azatioprin	1	1,6	16,6
Komplikasyon			
İntestinal perforasyon	1	1,6	16,6

İnflamatuvar barsak hastalığı olan vakaların laboratuvar bulguları ayrıca incelendiğinde; 6 hastada eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP bakılmıştı. ESR ortalaması 59,83 mm/saat, CRP ortalaması 6,72 mg/dl olarak bulunmuştu. 2 hastada fekal kalprotektin görüldüğü öğrenildi. İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan KGH hastalarının klinik bulguları Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan hastaların laboratuvar bulguları

	Bakılan hasta sayısı	(%)*	Ortalama değer	Standart Sapma	Min- Max
<i>İBH laboratuvar bulguları</i>					
ESR	6	100	59,83	46,31	14-120
CRP	6	100	6,72	4,82	0,2- 12,7
Kalprotektin	2	33,3	128,1	121,76	42- 214,2

4.4. TEDAVİ

4.4.1 Medikal Tedaviler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji BD takibinde olan Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların %92,1'inin (n:58) en az bir defa antimikrobiyal profilaksi kullandığı saptandı. Hastaların %92,1'i antibakteriyel profilaksi (trimetoprim sülfametaksazol) kullandığı saptandı. Anti-fungal profilaksi alma açısından incelendiğinde hastaların %88,9'unun (n:56) itrakonazol profilaksisi, %9,5'inin (n:6) vorikonazol, %3,2'sinin (n:2), %1,6'sının (n:1) flukonazol profilaksisi kullandığı saptandı. Hastaların %44,4'ünün (n:28) antitüberküloz tedavi aldığı görüldü. 6 hastanın takipleri süresince en az bir defa olmak üzere granülosit transfüzyonu aldığı görüldü. Toplam 35 hastanın (%55,6) immünmodülatuar tedavi aldığı saptandı. Hastaların %54'ünün (n:34) interferon-gamma tedavisi aldığı görüldü. IFN-gamma tedavisi alan tüm hastaların Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji BD protokolüne uygun olan 50 mcg/m²/gün dozundan haftada 3 gün zikredilen tedaviyi aldığı görüldü.

Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların almakta olduğu tedaviler Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların almakta olduğu medikal tedavi ve profilaksiler

	Sayı	(%)*
Antimikrobiyal profilaksi	58	92,1
Antibakteriyel profilaksi		
Trimetoprim-Sülfametaksazol	58	92,1
Antifungal profilaksi		
İtrakonazol	56	88,9
Vorikonazol	6	9,5
Posakanozol	2	3,2
Flukonazol	1	1,6
Anti-tüberküloz tedavi	28	44,4
Granülosit transfüzyonu	6	9,5
İmmünmodülatuar tedavi	35	55,6
IFN gamma	34	54
IVIG	4	6,3

4.4.2.Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu

Kronik granümatöz hastalık tanılı hastaların %7,9'una (n:5) hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapıldığı saptandı. Tüm hastalara transplant öncesi hazırlayıcı kemoterapi rejimi verildiği görüldü. 2 hastaya akraba dışı dönörden nakil yapıldığı, 2 hastaya kardeşinden nakil yapıldığı, 1 hastaya ise babasından nakil yapıldığı öğrenildi. 3 hastanın donör-alıcı HLA'larının tam uyumlu olduğu saptandı. Kök hücre transplantasyonu yapılan 2 hastada GVHD geliştiği, 1 hastanın nakil sonrası sepsis nedeniyle kaybedildiği saptandı. Bir hastanın nakil sonrası greft kaybı nedeniyle tekrar hematopoietik kök hücre transplantasyonuna gittiği, bir hastanın da nakil sonrası BK virüs nefropatisi nedeniyle izlendiği saptandı.

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların klinik özellikleri Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar

	Sayı	(%) Toplam Hastalar	(%) HPKHT yapılan
HPKHT yapılan hastalar	5	7,9	100
Hazırlık rejimi	5	7,9	100
Tam uyum	3	4,8	60
Donör			
Akraba dışı	2	3,2	40
Kardeş	2	3,2	40
Baba	1	1,6	20
Komplikasyon			
GVHD	2	3,2	40
Eksitus	1	1,6	20

4.5. EKSİTUS OLAN VAKALARIN ÖZELLİKLERİ

Tablo 16: Eksitus olan hastaların klinik bulguları

	Sayı	(%) Toplam Hastalar	(%) Eksitus olan
Eksitus olan vakalar	12	19	100
Eksitus nedenleri			
Sepsis	6	9,5	50
Dissemine intravasküler koagülasyon	3	4,8	25
Myokardit	1	1,6	8,3

Kronik granülomatöz hastalık nedeniyle takipli olan hastaların %19'unun (n:12) vefat ettiği saptanmıştır. En sık ölüm nedeni %50 (n:6) sepsis olarak bulunmuştur. Vefat eden hastalardan 2 hastanın CYBB; 1'er hastanın ise NCF1, NCF2, CYBA mutasyonu taşıdığı saptanmıştır. Vefat eden hastaların yaş ortalaması 20.75 ± 8.99 'dur (ölüm yaşı ortancası:66 ay, minimum-maksimum:12-252 ay).

4.6. HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KALITIM PATERNİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların cinsiyet dağılımı ile kalıtım paterni (X'e bağlı, otozomal resesif) değerlendirildiğinde X'e bağlı kalıtılan hastaların tamamının beklenildiği üzere erkek olduğu bulunmuştur. Otozomal resesif kalıtılan hastaların %39,1'inin kadın olduğu bulunmuştur.

Tablo 17: Hastaların kalıtım paterni ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması

	X-linked n(%)	Otozomal resesif n(%)	Toplam n(%)
Kadın	0 (0)	17(39,1)	17 (42,5)
Erkek	9 (100)	14(60,9)	12(30)

Hastaların sağ kalımı ile kalıtım paterni (X-linked, otozomal resesif) değerlendirildiğinde X'e bağlı kalıtılan hastaların %33,3'ünün, otozomal resesif olarak kalıtılan hastaların %29'unun eksitus olduğu görüldü. Bu iki veri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:1.0, Ki kare testi, Fisher's Exact Test) Hasta bilgileri tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Genetik sonucu bilinen hastaların sağ kalımlarının karşılaştırılması

	X-linked n(%)	Otozomal resesif n(%)	Toplam n(%)
Yaşıyor	6 (66,7)	22(71)	28(70)
Eksitus	3(33,3)	9(29)	12(30)

Hastaların tanı yaşları, tanı gecikme süreleri ve takip süreleri kalıtım paternine göre karşılaştırıldığında X'e bağlı kalıtılan KGH hastalarında ortalama tanı yaşı 22 ay iken otozomal resesif olarak aktarılan KGH hastalarının ortalama tanı yaşı 46 ay olarak saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.04, Mann Whitney U Testi). Ortanca tanı gecikmesi süresi X'e bağlı kalıtılan hastalarda 8 ay, otozomal resesif olarak aktarılan hastalarda ise 27,25 ay olarak saptandı. Ancak bu iki süre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.191, Mann Whitney U Testi). Ortanca takip süresi X'e bağlı kalıtılan hastalarda 38 ay iken otozomal resesif olarak kalıtılan hastalarda bu süre 63 ay olarak bulundu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.645, Mann Whitney U Testi). Hastaların klinik özellikleri Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19 :Genetik sonucu bilinen hastalarda tanı yaşı, tanı gecikmesi ve takip süresinin kalıtım paternine göre karşılaştırılması

	X-linked			Otozomal resesif			p değeri
	Median	Min.	Mak.	Median	Min.	Mak.	
Tanı yaşı (ay)	22	6	158	46	5	346	0,04
Tanı Gecikmesi (ay)	8	1	158	27,25	0	198,5	0,191
Takip süresi (ay)	38	0	258	63	2	308	0,645

5. TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler, nadir görüldüğü bilinen hastalıklar olmakla beraber Türkiye gibi akraba evliliğinin %30'lara yaklaştığı toplumlarda daha sık görülmektedir [63]. Tanı yöntemlerinin gelişmesi ve laboratuvar yöntemlerindeki gelişmeler, immün yetmezlikler hakkında farkındalığın artması sayesinde tanı alan hasta sayısı artmaktadır.

Literatürde primer immünyetmezliklerin prevalansı hakkında değişik veriler mevcuttur. Birleşik Krallık Primer İmmün Yetmezlik Kayıtlarında (UKPID) 2008-2012 verilerine göre primer immün yetmezlik prevalansı Birleşik Krallık sınırları içerisinde 3.5/100.000 olarak saptanmıştır [64].

Amerika Birleşik Devletleri'nde USIDNET çalışmasında sağlık güvencesi olan vakalar arasında 2001-2007 tarihleri arasında yapılan çalışmada ise primer immün yetmezlik prevalansı 50,5/100.000'e varan değerlerde görülmüştür [65]. Avrupa'ya bakıldığında ise ESID 2014 kayıtlarında primer immün yetmezlik prevalansı Fransa'da 6,058/100.000, İsviçre'de 4,157/100.000 Almanya'da ise 2,105/100.000 olarak saptanmıştır [66]. Ülkemizde ise primer immün yetmezlik prevalansı ve insidansı açısından ulusal düzeyde veri mevcut değildir. 2013 yılında Kılıç ve ark. çalışmasında Ege Üniversitesi ve Uludağ Üniversitesi İmmünoloji klinikleri verilerine dayanılarak ülkemizde primer immün yetmezlik prevalansı 30,5/100.000 olarak tahmin edilmiştir [67]. Ülkemizde primer immün yetmezliklerin ulusal düzeyde kayıt altına alınması hastaların takibi açısından fayda sağlayacaktır. İmmün yetmezlikler hakkında farkındalığın artması, yeni tedavilerin ortaya konulması yanı sıra dünyanın pek çok ülkesinde ulusal yenidoğan tarama programları devreye girmiştir. Örneğin "Ağır Kombine İmmün Yetmezlik" (SCID) tarama programı 2008 yılında ABD'nin Wisconsin eyaletinde başlatılmış ve ülke geneline yayılmıştır. TREC (T-cell receptor excision circles) taraması sonucunda 1/58.000 oranında SCID hastası saptanmıştır [68].

Kronik granülomatöz hastalık oldukça nadir görülen bir immün yetmezlik alt grubu olması nedeniyle insidansı ve prevalansı açısından literatürde değişik rakamlar söz

konusudur. Winkelstein ve arkadaşlarının 2000 yılında ABD'nin KGH vakalarını topladıkları çalışmada, insidans 1/200.000 canlı doğum olarak ifade edilmiştir [69]. Ülkemizde kronik granümatöz hastalık açısından yapılan en geniş çalışma olma özelliği taşıyan Köker ve arkadaşlarının çalışmasında ise ülkemizdeki KGH prevalansı ve/veya insidansı açısından bir bilgi verilmemiştir [70]. Kılıç ve ark.'nın ülkemizden 2 merkezin katıldığı çalışmasında KGH prevalansı 0,37/100.000 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamıza 63 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunun %19'unun izlem esnasında yaşımını kaybettiği görülmüştür. Uluslararası literatüre bakıldığında Chicago/ABD'de Bortelotto ve ark. tek merkezli çalışmasında overall mortalite %11.5 olarak saptanmıştır [71]. Mısır Arap Cumhuriyeti'nde yapılan Meshaal ve ark. çalışmasında ise mortalite yine %11.5 olarak saptanmıştır [72]. Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek oranda görülmesi nedeniyle KGH hasta popülasyonunun önemli bir oranı otozomal resesif kalıtım paterni göstermesine neden olmaktadır. Otozomal resesif KGH'nin geç bulgu verdiği bilinmektedir. Bu nedenle hastaların tanı alma yaşının daha geç olması beklenmektedir. Geç tanı alan hastaların kalıcı organ harabiyeti ile karşılaşması daha olası olduğundan bu durum hastaların sağ kalımını etkilemektedir. Tanı alan hastaların hastaların sonraki izlemlerinde (özellikle pediatrik yaş grubundaki hastalar için ebeveynlerinin) klinik vizitlerine ve önerilen tedavilere uyumunun da sağ kalımı etkilediği düşünülmektedir.

Hastaların cinsiyet dağılımı çalışmamızda 58.7 erkek %41.3 kadın olarak saptanmıştır. Literatürde cinsiyet dağılımı açısından da değişik veriler mevcuttur. Zhou ve ark. Çin Halk Cumhuriyeti'nde Shangai havalisinde yaptıkları tek merkezli çalışmada 169 KGH hastasının yalnızca 7'sinin kadın olduğu saptanmıştır. Kobayashi ve ark. Japonya'da yaptıkları tek merkezli çalışmada ise 23 hastanın yalnızca 2'sinin kadın olduğu görülmüştür [73]. 2009'da Van den Berg ve ark. Avrupa'da çok merkezli çalışmasında ise 438 hastanın %82'si erkek %18'i kadın olarak saptanmıştır [74]. Ülkemizde akraba evliliği nedeniyle, otozomal resesif KGH'nin daha sık görülmesinin; çalışmamızdaki kadın/erkek oranının yukarıda bahsedilen vaka serilerine göre yüksek olmasının sebebi olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda KGH hastalarının demografik özelliklerine bakıldığında hastaların %63,5'inde akrabalık öyküsü olduğu görülmüştür. Zhou ve ark. çalışmasında akrabalık öyküsü hastaların neredeyse hiçbirinde yoktur [75]. Bu durum Çin Halk Cumhuriyeti'nin gütmekte olduğu tek çocuk politikasına da bağlanabilir. Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında X-linked kalıtımın 169 hastanın 150'sinde görülmesi de bu durum ile ilişkilidir. Meshaal ve ark. Mısır'da yaptıkları çalışmada ise akraba evliliği %76 olarak saptanmıştır [72]. İran İslam Cumhuriyeti'nde Rezai ve ark.'nın yaptığı primer immün yetmezlik çalışmasında 89 KGH hastasının %68'sinde akraba evliliği saptanmıştır. Wolach ve ark. İsrail'de yapılan çalışmasında otozomal resesif KGH olan hastalarda akraba evliliği %64 olarak saptanmıştır. [76] Akraba evliliği toplumların sosyal, kültürel ve idari yapılarına göre farklılık göstermekte ve bu durum KGH kalıtımını da etkilemektedir (Otozomal resesif/X-linked kalıtım hususunda). Bizim çalışmamızda da akraba evliliği oranı %63,5 olup Mısır, İran ve İsrail toplum bulguları ile uyumludur.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı yaklaşık 4 yaş (43 ay) bulunmuştur. Ortalama tanı gecikmesi yaklaşık 3 yıl olarak bulunmuştur. Uluslararası literatür incelendiğinde yine farklı zaman dilimleri karşımıza çıkmaktadır. Zhou ve ark. çalışmasında ortalama tanı yaşı 8 ay, tanı gecikme süresi ortalaması ise 5.5. ay olarak saptanmıştır [75]. İtalya KGH kohortunu gösteren Martire ve ark. çalışmasında ise ortalama tanı yaşı 4.4 yıl olarak saptanmıştır [15]. Winkelstein ve ark. çalışmasında da hastaların %76'sı 4 yaşının altında tanı almıştır [69]. Fransa ulusal CGD verilerini toplayan Dunogué ve ark. çalışmasında tanı yaşı ortalaması 2.52 yaş, tanı gecikmesi süresi ise 1.16 yıl olarak saptanmıştır [77]. İsrail'de Wolach ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tanı yaşı ortancası 4 yaş (en düşük tanı yaşı 1 ay, en yüksek tanı yaşı ise 74 yaş) olarak saptanmıştır [76]. Literatüre bakıldığında NBT testinin düşüklüğü tanı tarihi açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tanı gecikmesi açısından ise klinik bulguların ilk ortaya çıktığı yaş (age at onset) ile tanı tarihi arasındaki süre kabul edilmiştir. Klinik bulguların ortaya çıktığı yaş eğer kayıt altına alınmadı ise; genellikle aileye ya da hastanın yaşı büyükse hastanın kendisine sorularak öğrenilmektedir. Bu durum da tanı gecikmesi süresini daha subjektif bir ölçüt haline getirmektedir. Hatırlama önyargısı (recall bias) ihtimali de göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızda otozomal resesif

KGH'nin daha sık görülmesi, tanı yaşının daha ileri olmasının önemli bir nedenidir. Çalışma grubunun kendi içinde de X'e bağlı KGH'de semptomlar daha erken ortaya çıkmış ve hastalık otozomal resesif gruba göre daha hızlı bir tempo ile baş göstermiştir. Bunun yanı sıra birinci basamakta çalışan pratisyen ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı hekimlerin immün yetmezlikler açısından farkındalığının artması da bu hasta grubunun daha erken tanı almasını sağlayacaktır.

Çalışmada hasta grubunun %36'sı İç Anadolu bölgesinden gelmektedir. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ç. İmmünoloji Bilim Dalı'nın Ankara çevresi ve Türkiye genelinde önemli bir referans merkezi olması bu durumun en önemli sebebidir. Türkiye'nin tüm coğrafi bölgelerinden ve 31 farklı ilden hastaların başvurusunun olması bu durumun önemli bir kanıtıdır.

Çalışmamızdaki hastaların %76,4'ünün herhangi bir nedenle en az bir defa hastane yatışı olduğu saptanmıştır. Zhou ve ark. çalışmasında hastaneye en az bir kez yatış oranı %52,8 olarak saptanmıştır [75]. Kobayashi ve ark. çalışmasında ise hasta başına ortalama 8.2 defa hastane yatışı saptanmıştır [73]. Hastane yatışı değerlendirilmesinde herhangi bir nedenle yatış öyküsü olan tüm epizotlar sistem üzerinden ele alınmıştır. Hastane yatış sıklığı indirekt açıdan hastalık kontrolü, hasta bakımı hakkında da bilgi vermektedir. Bu da hastaneye yatışı gerektiren bir sağlık sorunu ile karşılaştığını göstermektedir.

Çalışmada hastaların %76,4'ünde ilk klinik bulguya ulaşılmıştır. Akciğer enfeksiyonu %42,6 sıklıkla, lenfadenopati %19,2 (n:9) ikinci sıklıkta bulunmuştu. Tüm kohortlarda genel olarak olguların yarısına yakınında akciğer enfeksiyonu önemli bir başvuru tanısıdır. Cilt absesi %14,9 (n:7), anal-perianal apse ve ishal %8,5 (n:4), osteomyelit %3 (4,8) sıklıkta saptanmıştı. Hastaların %19,2'sinde de dirençli ve tekrar eden ateş şikayeti bulunmuştu. Literatürdeki geniş seriler ilk klinik açısından değerlendirildiğinde yine en kapsamlı çalışmanın Zhou ve ark. tarafından yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmada hastaların %36,8'inde dirençli/uzamış ateşin ilk bulgu olduğu, hastaların %31,6'sında akciğer enfeksiyonu %16,8 cilt apsesi olduğu, %13,7 ishalin ilk klinik bulgu olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Martire ve ark. İtalya'da yaptıkları çalışmada ise KGH tanısı almadan önce hastaların %47'sinde akciğer

enfeksiyonu %20'sinde cilt apsesi, %45'inde lenfadenit, %10'unda karaciğer apsesi ve osteomyelit görülmüştür [15]. Kronik granülomatöz hastalık çok farklı klinik prezantasyonlarla karşımıza çıkabilir. Beklenmedik veya ağır seyirli bakteriyel–fungal enfeksiyonlarda KGH akla gelmelidir. Literatürde hipersensitivite pnömonisi ile prezante olan 2 yaşında bir erkek hasta CYBB gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan KGH tanısı almıştır [78]. Khotaei ve ark. 2012'de bildirdikleri bir vaka ise tüberküloz menenjitisi ile prezante olarak KGH tanısı almıştır [79]. Hatta enfeksiyon kliniği olmaksızın hemofagositik lenfositosis ile prezante olan bir hasta da literatüre Valentine ve ark. tarafından bildirilmiştir.

Çalışmamızda KGH hastalarının enfeksiyon yerleşimleri incelendiğinde hastaların %84,1'nin en az bir defa akciğer enfeksiyonu geçirdiği görüldü. Bu çalışma grubunda en sık görülen lokalizasyondur. Literatüre bakıldığında Marciano ve ark. 268 hasta ile yaptıkları çalışmalarında da akciğer enfeksiyonu %87 oranla en sık görülen enfeksiyon olmuştur [36]. Yine Van Den Berg ve ark.'nın Avrupa genelinde yaptığı çalışmada da 284 hastanın %66'sının akciğer enfeksiyonu geçirdiği görülmüştür. Jones ve ark. Birleşik Krallık ve İrlanda'da yaptığı çalışmada ise akciğer enfeksiyonu oranı %62 olarak saptanmıştır [80]. Salvator ve ark.'nın erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %82'sinin en az bir pulmoner enfeksiyon epizodu geçirdiği görüldü. Erişkin hastalarda yapılan bu çalışmada akciğer enfeksiyonu geçirme durumu ile genetik kalıtım paterni arasında anlamlı bir fark bulunmadığı da görülmüştür [81]. Elde ettiğimiz sonuç yukarıda bahsedilen diğer vaka serileri ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışma grubunda cilt apsesi %68,2 sıklıkla görülmüştür. Literatüre bakıldığında Ben-Ari ve ark.'nın derlemesinde [82] 7 farklı çalışmanın enfeksiyöz klinik bulguları tartışılmıştır. Cilt-cilt altı enfeksiyonlar açısından Wolach ve ark. çalışmasında %43 [16], Martire ve ark. çalışmasında %80 [15], Van Den Berg ve ark. çalışmasında %53 [74] Fattahi ve arkadaşlarının çalışmasında da %53,8 olarak görülmüştür [83]. Zhou ve ark.'nın çalışmasında da %44,9 sıklıkta yumuşak doku enfeksiyonu görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamız bulgusu literatür ile uyumludur.

KGH hasta grubunda çalışmamızda %30,2 oranında lenfadenit saptanmıştır. En sık yerleşim yeri servikaldir. Liese ve ark.'nın Almanya'da 2000 yılında yaptıkları

çalışmada hastaların %72'sinde lenfadenit saptanmıştır. [84]. Kayseri Erciyes Üniversitesi'nden 2017'de yayınlanan 7 hastalık vaka serisinde 7 hastadan 5'inde lenfadenit kliniği mevcuttur [85]. Servikal lenfadenitli hastalarda KGH olası tanı açısından düşünülmelidir.

Çalışmaya dahil olan hastaların %17,5'inde karaciğer absesi saptanmıştı. Karaciğer absesi bazen KGH'nin ilk bulgusu olabilir. Literatürde 11 yaşında karaciğer absesi sonrasında KGH tanısı alan bir hasta bildirilmiştir [86]. Literatürde de değişik merkezlerden bildirilen vakalarda değişik tedavi yaklaşımları söz konusudur. Transkateter arteriyel anti mikrobiyal ve steroid ile tedavi edilen KGH'li bir vaka bildirilmiştir [87]. Medikal tedaviye cevap vermeyen, drenaj için uygun olmayan KGH'li bir adölesan hastada da hepatektomi yapıldığı bildirilmiştir. [88]. KGH'nin karaciğer tutulumunun portal hipertansiyon, siroz ve mortalite üzerindeki etkileri Feld ve arkadaşları tarafından tartışılmıştır [46]. Zhou ve ark.'nın çalışmasında karaciğer enfeksiyonu sıklığı %4,6 olarak verilmiştir [75]. Çalışmamıza dahil olan hastaların 11'inde karaciğer absesi vardı. 2 hastaya cerrahi apse drenajı yapıldığı, 3 hastaya girişimsel radyoloji yöntemleri ile perkütan apse drenajı yapıldığı öğrenildi. 6 hastanın antibiyotik ve antifungal tedavi aldığı görüldü.

KGH'li hastaların izleminde serimizdeki hastaların %17,'inde osteomyelit saptanmıştır. Literatüde Salfa ve ark. tarafından KGH'li hastalarda yenidoğan döneminden itibaren osteomyelit görülen vakalar bildirilmiştir. [89] Yine Launay ve ark. tarafından multifokal osteomyelit ile prezante olan vakalar bildirilmiştir. [90]. Akraba evliliğinin fazla olarak görüldüğü İsrail'den KGH grubunda osteomyelit sıklığı %22 olarak çalışma grubumuzun sonuçlarına benzer sonuçlar vermiştir. [16] İran'dan yapılan çalışmada ise KGH'li hastalarda osteomyelit sıklığı %30,1 olarak bildirilmiştir. ABD grubunda osteomyelit %25 sıklıkla görülmüştür. [69] Ağır seyirli veya multifokal osteomyelitli vakalarda kronik granülomatöz hastalık akla gelmelidir. Osteomyelit yerleşimi açısından literatürde femoral [91], vertebral [92] yerleşimler bildirilmiş olup doğrudan osteomyelit ile prezante olan vakalar da dikkati çekmektedir [93].

Otitis media sıklığı çalışma grubumuzda %15,9 olarak değerlendirilmiştir. Literatürde Liese ve ark. Alman hastalarla yaptığı çalışmada bu oran %33 gibi yüksek bir değerde görülmüştür [84]. Köker ve ark. ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalarında ise bu oran %21 olarak saptanmıştır [70]. Latin Amerika İmmün yetmezlik kayıt çalışmasında ise otitis medianın %29 sıklıkla görüldüğü saptanmıştır [94]. Blayney ve ark. 1984'te yapılan çalışmasında otitis komplikasyonlarından ve cerrahi sonuçları tartışılmıştır [95]. Çalışma grubumuzda bir hastanın otitis media sonrası gelişen mastoidit nedeniyle intravenöz antibiyotik aldığı ancak cerrahi girişim yapılmadığı görülmüştür.

Anal-perianal apse çalışmamızda %12,7 sıklıkta saptanmıştır. Köker ve ark. çalışmasında %22 sıklığa kadar arttığı görülmektedir [70]. Fattahi ve ark. çalışmasında %10 [83], Jones ve ark. çalışmasında %28'e varan perianal apse sıklığı bildirilmiştir. [80] Masiakos ve ark.'ları KGH'li hastalarda perianal abse sıklığının %15 civarında bildirildiğini, ABD ve Japonya'da perianal apse geçiren KGH'li hastaların %75'inin X-linked KGH olduğunu ve hastaların çoğunun bir yaşının altında perianal apse geçirdiğini bildirmektedir [96]. Zhou ve ark. ise perianal enfeksiyon sıklığını %7 olarak vermektedir [75]. Çalışmamızda 8 hastada perianal apse saptanmıştı. 8 hastanın 6'sında, bir yaş altında perianal apse kliniği ortaya çıkmıştı. 8 hastanın 5'inde birden fazla kez perianal apse kliniği ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda %4,8 oranında santral sinir sistemi apsesi-enfeksiyonu saptanmıştır. Finocchi ve ark. KGH'li bir hastada salmonella enfeksiyonu kökenli beyin apsesi bildirmiştir [97]. Öztürk ve ark. da ülkemizden menenjit ve çoklu beyin absesi nedeniyle takip bir vakayı literatürle paylaşmıştır [98]. İntrakranial apse-granülom formasyonu sonrasında hidrosefali gelişen ve ventriküloperitoneal şant takılmak zorunda kalan hastaların varlığı da bilinmektedir [99]. Bukhari ve ark. spinal kord aspergillozisi ile takipli olan bir KGH hastası bildirmişlerdir. [100]. Çalışma grubunda menenjit sıklığı da %4,8 olarak değerlendirilmiştir. KGH'ye sekonder kandida menenjiti de literatürde bildirilmiştir [101]. Bir hastada peritonit saptanmıştır. Literatürde Rossi ve ark. 1987'de peritonit ve sekonder asit gelişen KGH'li bir hastayı bildirmişlerdir. [102] Çalışmaya dâhil olan hastalar içerisinde bir hastanın salpenjit geçirme öyküsü olduğu bilinmektedir. Literatür incelendiğinde KGH'li hastalarda daha önce bildirilmediği saptanmıştır.

Hastaların diğer klinik bulguları incelendiğinde tüm hastaların %69,8'inin herhangi bir yerleşimde lenfadenopatisi olduğu bulunmuştu. Benzer şekilde Latin Amerika çalışmasında da lenfadenopati oranı %59,4 bulunmuştu. [94].

Çalışmamızda büyüme geriliği %52,4 olarak saptanmıştı. Hastaların %23,8'ünün (n:15) boyu kendi yaşlarına göre 3 persentilin altında bulunmuştu. Yine hastaların %23,8'inde de vucüt ağırlığı hastanın kendi yaşına göre 3 persentilin altında saptanmıştı. Dunogué ve ark. erişkin hastalarda yaptığı çalışmada KGH hastalarının boy ve kilo ortalamalarının içinde bulundukları Fransız toplumuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. [77] Bortoletto ve ark. da büyüme geriliği olan hastaları kalıtım paternine göre analiz etmiş ancak istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edememiştir. [71] Tüm immün yetmezliklerde beklendiği üzere KGH hastalarında da büyüme ve gelişme etkilenmektedir. Tanı ve tedavide yeni gelişmelerin sağ kalımı arttırdığı bilinmekte ve büyüme ile ilgili sorunların daha çok dikkat çektiği bilinmektedir.

Hastaların %42,9'unda hepatomegali ve %31,7'sinde de splenomegali saptanmıştır. Zhou ve ark. çalışmasında da hastaların %56,9'unda hepatosplenomegali saptanmıştır. Hastaların %6,3'ünde bronşektazi saptanmıştır. Mahdavian ve ark. çalışmasında toraks bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirilen hastaların %17'sinde bronşektazi bulunmuştur. [103] Enfeksiyon dışı diğer klinik bulguları incelendiğinde bir hastada hemofagositik sendromu görüldüğü saptandı. Literatürde de daha önceden belirtildiği gibi bir vaka Valentin ve ark. tarafından takdim edilmişti. [104] Çalışmaya dahil olan hastalardan bir hastada immün trombositopeni saptanmıştı. KGH'nin ITP komplikasyonu görece nadir bir komplikasyon olmakla beraber 1979 yılında Garraty ve ark. tarafından ilk defa bildirilmiştir. [105] Hatta KGH nedeniyle dirençli ITP nedeniyle anti CD20 tedavisi alan bir hasta da bildirilmiştir. [106]

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde tanı anındaki ortalama hemoglobin değeri 10,52 g/dl, ortanca değeri 10,55 olarak saptanmıştı. Çalışmamızda KGH'li hastaların %73'ünde (n:46) tanı anında anemi (hemoglobin<12 g/dl) saptanmıştı. Carnide ve ark. Brezilya'dan topladıkları KGH'li vaka serisinde 18 hastanın 13'ünde anemi (Hb<12,5 g/dl) saptanmıştı. Hastalarda demir eksikliği anemisi bulgularının saptanabileceği Roos ve ark. tarafından da belirtilmiştir. [107] Tanı anında bakılan

ortalama lökosit değeri 14277,42 ortancası ise 10950/mm³; ortalama nötrofil değeri 8832,03/mm³ ortanca nötrofil değeri 5900/mm³ idi. Çalışmamızda KGH'li hastaların %54'ünde tanıda lökositoz (lökosit>10000/mm³) mevcuttu. Yine Carnide ve ark. çalışmasında 18 KGH hastasının 11'inde lökositoz (lökosit>8.500/mm³) mevcuttu. Kronik granülomatöz hastalıkta anemi etyolojisi pek çok duruma bağlı olabilir. Altta yatan kronik inflamasyon varlığı, sık ve ağır enfeksiyon kliniği temelinde; demir eksikliği anemisi bulgularından, kronik hastalık anemisine kadar geniş bir spektrumda görülebilir. Lökositoz ve nötrofil sayılarının daha yüksek olması ise hipotetik olarak nötrofillerin öldürücü fonksiyonundaki azalma nedeniyle organizmanın bir cevabı olarak kabul edilebilir. Bu konuda literatürde üzerinde mutabakat sağlanan kesin bir görüş yoktur.

Hastaların akut faz reaktanları tanı anında yüksek bulunmuştu. KGH'deki altta yatan inflamatuvar süreç düşünüldüğünde bu beklenen bir sonuçtur. [108] Literatürde de akut faz reaktan yüksekliğine dair veriler mevcuttur ancak tanı anında kantitatif olarak değerlendirilmeye dair veri yoktur. Ayrıca bu değerler izlem sırasında da önem taşımaktadır.

Çalışmada 40 hastada genetik sonuçlara ulaşılmıştı. Hastaların %76,9'unda otozomal resesif (CYBA, NCF1, NCF2) kalıtım görülmesi ülkemizde akraba evliliğinin sık olmasının sonuçlarından biridir. Bu bağlamda Çin Halk Cumhuriyeti'nde Zhou ve ark. yaptığı çalışmada 169 hastanın 150'sinde X kromozomuna bağlı geçiş görülmesi, bu ülkenin tek çocuk politikası sonucu akraba evliliğinin de indirekt olarak gerilemesinin bir sonucu olarak düşünülebilir [75]. Ülkemiz kaynaklı Köker ve ark.'nın çalışmasında ise X'e bağımlı geçiş %38.2 olarak değerlendirilmiştir [70]. Wolach ve ark. çalışmasında otozomal resesif geçiş %62 olarak saptanmıştır. Bu durumun çalışmaya dahil edilen İsrail ve Arap nüfusta akraba evliliğinin sık görülmesinden kaynaklanmaktadır [16]. Avrupa toplumlarında da akraba evliliğinin az görülmesinden ötürü X'e bağımlı kalıtım sık görülmektedir. Van Den Berg ve ark.'nın Kıta Avrupa'sında çok merkezli çalışmasında 429 hastanın 290'ında X kromozomuna bağlı geçiş saptanmıştır [74]. Birleşik Krallık ve İrlanda'da yapılan çalışmada da 94 hastanın 64'ünde X'e bağımlı geçiş saptanmıştır.

Çalışmamızda genetiği bilinen hastalarda en sık (n:14) CYBA defekti saptanmıştır. Bunu sırasıyla NCF1 (n:12), CYBB (n:9), NCF2 (n:5) takip etmektedir. Farklı toplumlarda farklı genetik aktarımlar söz konusudur. Örneğin Fas Krallığı'ndan Baba ve ark.'nın yayınladığı 12 hastalık seride 4 hastada CYBB, 3'er hastada NCF1 ve NCF2 geninde mutasyon saptanırken hiç CYBA defekti bulunmamıştır [109]. Benzer şekilde Umman Sultanlığı'ndan Al-Zadjali ve ark.'nın 14 hastalık vaka serisinde 13 hastada NCF1 geninde 1 hastada ise CYBB geni saptanmıştır [110]. Van Den Berg ve ark. Avrupa verilerini yansıtan çalışmasında ise otozomal resesif kalıtılan hastaların %49'unda NCF1, %16'sında CYBA, %8'inde ise NCF2 defekti saptanmıştır. Görüldüğü üzere hastalığın kalıtım paterni farklı coğrafi bölgelerde farklı şekillerde tezahür etmektedir. Bu durum hastanın içinde bulunduğu toplumun kültürel ve idari yapısı ile ilişki göstermektedir.

Çalışmamız -uluslararası önemli çalışmalara ittifakla- akciğer enfeksiyonun kronik granülomatöz hastalıkta en sık görülen enfeksiyöz bulgu olduğunu göstermiştir. Tekrar eden akciğer enfeksiyonun hastaların ileriki dönemlerinde kronik bulgular oluşturacağı aşikârdır. Diğer primer immün yetmezliklerde olduğu gibi KGH'de de akciğer bulgularının tespiti için bilgisayarlı toraks tomografisi önemli bir görüntüleme yöntemidir. [111] Çalışmamızda hastaların %47,6'sına toraks tomografisi yapılmıştır. Tetkik yapılan hastalarda en sık görülen radyolojik bulgu %70 ile lenfadenopati (en sık %43,3 hiler yerleşimde) idi. Bunu takiben sırasıyla %36,7 sıklıkla infiltrasyon-konsolidasyon ve aynı sıklıkla nodül saptanmıştı. Literatüre bakıldığında Mahdavian ve ark.'nın çalışmasında akciğer tomografisi yapılan KGH'li hastaların %79'unda konsolidasyon saptanmıştı. [103] Zhou ve ark. çalışmasında da toraks tomografisi yapılan hastaların %60,2'sinde nodül, %50'sinde konsolidasyon %39,8'inde mediastinal ve hiler lenfadenopati saptanmıştır. Çalışmamızda akut infiltratif bulgular İran'da yapılan çalışmanın yarısı kadar görülmüştü. Bu durum toraks tomografisi çekilme zamanlaması ile ilgili olabilir. Eğer, hastalar akut akciğer enfeksiyonu döneminde tomografiye giderse bu durum daha akut radyolojik bulguların daha fazla sıklıkla görülmesine yol açacaktır. Vaka serimizde lenfadenopati ve nodül gibi daha subakut-kronik dönemde beklenen radyolojik bulguların sıklıkla görülmesi bununla ilişkilendirilebilir.

İnflamatuvar barsak hastalığının önemli sebeplerinden biri de kronik granüloamatöz hastalıktır. Literatürde bir dönem inflamatuvar barsak hastalığı saptanan hastalara rutin olarak KGH taraması yapılması tartışılmış ancak Jaggi ve ark.'nın çalışması buna gerek olmadığını göstermiştir. [112] Çalışmamızda hastaların %9,5'inde (n:6) inflamatuvar barsak hastalığı saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Marks ve ark. çalışmasında KGH'li hastaların %44'ünün gastrointestinal sisteminde enfeksiyon ilişkisiz inflamasyon gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %55'inin epitelooid granülom histolojisinin olduğu saptanmış, en sık gastrointestinal yakınmaların sırasıyla ishal (%36), karın ağrısı (%32), kabızlık (%28) rektal kanama (%24) olduğu görülmüştür [43]. Çalışmamızda İBH'sı olan 6 hastanın tamamında da ishal bulgusu vardı. 3 hastada rektal kanama ve 2 hastada karın ağrısı mevcuttu. Joyce ve ark. çalışması; kolit, ishal rektal kanama gibi klinik bulguları olmayan hastalarda bile Crohn Hastalığı ilişkili anti mikrobiyal antikorların (ASCA IgA, ASCA IgG, anti-OmpC, anti-I2, anti-CBir1) yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. [113] Uzzan ve ark. makalesinde ise inflamatuvar barsak hastalığı şüphesi olan KGH'lerinin değerlendirilmesi açısından endoskopik görüntüleme ve patolojik örnekleme yanı sıra tomografi ve MRG gibi görüntüleme de anatomik defektlerin (fistül, granülom, stenoz vb...) tespiti amacıyla önerilmiştir. Yine aynı yayında İBH tedavisinde kortikosteroid, 5-aminosalisilat, metotreksat ve siklosporin gibi immünmodülatuar tedavilere cevap vermeyen vakalarda anti-TNF gibi potent biyolojik ajanların kullanımının düşünülmesi gerektiği, daha dirençli vakaların hematopoietik kök hücre transplantasyonundan fayda gördüğü de belirtilmiştir. [114]

KGH tedavisinde azalmış fagositer fonksiyon nedeniyle antimikrobiyal profilaksi önem arz etmektedir. [107] Çalışmamızda hastaların %92,1'i trimetoprim sülfometaksazol profilaksisi, %88,9'u itrakonazol profilaksisi kullandığı saptanmıştı. Literatüre bakıldığında Birleşik Krallık ve İrlanda verilerini içeren Jones ve ark. çalışmasında hastaların %100'ü antibakteriyel, %93'ü antifungal profilaksi kullanmıştır. [80] İtalyan hastalarda Martire ve ark.'nın yaptığı çalışma grubundaki hastaların %92'sinin antibakteriyel, %83 antifungal profilaksi kullanmıştır. [15] ABD'li hastaların verisini içeren Winkelstein ve ark.'nın 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında, hastaların %83'ünün antibakteriyel profilaksi kullandığı belirtilmiştir.

[69]. Benzer bulgular Fattahi ve Liese'nin çalışmalarında da verilmiştir. [83, 84] Bu bağlamda dünya genelinde immünoloji hekimleri ve klinikleri arasında antimikrobiyal profilaksi açısından bir mutabakattan söz edilebilir.

Kronik granümatöz hastalık ve KGH'ye yaklaşımın günümüze kadar süren evriminde rhIFN γ (rekombinant insan interferon gamma) tedavisinin nötrofillerde bozulmuş hem oksidatif hem de nonoksidatif öldürücü aktiviteyi düzelttiğini bildiren yazılar 1990'lı yıllardan beri literatürde yer bulmaktadır. [115] Çalışmamızda hastaların %54'ünün rhIFN γ tedavisi kullandığı görülmüştür. Ağır seyirli invazif enfeksiyonlarda öldürücü oksidatif cevabı artırmak amacıyla da rhIFN γ tedavisine başvurulduğu bilinmektedir. Yamashita ve ark. invazif pulmoner aspergillozis yönetiminde rhIFN γ tedavisinin önemli bir katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. [116]. Martire ve Fattahi'nin KGH serilerinde de elde ettiğimiz sonuçlara benzer rhIFN γ kullanım yüzdeleri (sırasıyla %53 ve %54,8) bildirilmiştir.

KGH'li hastalarda invazif enfeksiyonlar ve apselerin tedavisinde granülosit transfüzyonları etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Literatürde KGH'li hastalarda ilk granülosit transfüzyonu, 1978 yılında Chusid ve ark. tarafından hepatik absesi olan bir hastada bildirilmiştir. [117]. Ancak granülositin bir kan ürünü olduğu ve alloimmünizasyon riski olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Heimall ve ark.'nın vaka serisinde granülosit transfüzyonu alan 10 hastanın 8'inde advers reaksiyon gözlenmiştir. [2] Winkelstein ve ark.'nın çalışmasında hastaların %15'nin granülosit transfüzyonu aldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %9,5'inin granülosit transfüzyonu aldığı bulunmuştur.

Kronik granümatöz hastalığın günümüzde bilinen definitif ve küratif tedavi seçeneği allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonudur (HPKHT). Çalışma grubunda 5 hastanın (%7,9) HPKHT'ye gittiği bilinmektedir. Bu hastalardan birinin kaybedildiği, 2 hastada nakil sonrası greft versus host hastalığı bir hastada da greft kaybı nedeniyle tekrar nakil ihtiyacı olduğu bulunmuştu. Literatürde Güngör ve ark.'nın çok merkezli çalışması dikkati çekmektedir. 16 merkez ve 56 hastanın katıldığı çalışmada düşük intensiteli hazırlayıcı kemoterapi rejimi altında 9/10 veya 10/10 HLA uyumlu donörlerden HPKHT sonrası 2 yıllık sağ kalım %96, 2 yıllık

olaysız sağ kalım ise %91 olarak görülmüştü. Hastaların %5'inde greft başarısızlığı ve %7'sinde graft versus host hastalığı (GVHD) görülmüştür. [118]. Günümüz literatür bilgileri ışığında hematopoietik kök hücre nakli sonrasında sağ kalımın %80'e ulaştığı bilinmektedir. [119]

Her ne kadar uygun antimikrobiyal profilaksi ve immünmodulator tedaviler nakil için uygun donörü olmayan hastaların sağ kalımını artırıp enfeksiyon sıklığını azaltsa da bunlar kesin tedavi çözümleri değildir. Günümüzde primer immün yetmezliklerde gen tedavisi yükselen bir eğilim haline gelmiştir. Özellikle adenoazin deaminaz (ADA) defekti sonucu ortaya çıkan ağır kombine immün yetmezliklerde lentiviral vektörlerle yapılan çalışmalar bu konuda ufuk açıcı olmuştur. [120] Chiraco ve ark.'nın makalesinde KGH'de özellikle lentiviral vektörle gen tedavisi tartışılmıştır. [121]

Kronik granülomatöz hastalığın tarihsel evrimi içerisinde; hastalık mekanizmasının daha iyi anlaşılması, yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesi, hasta takip ve bakım olanaklarının dünya genelinde iyileşmesi ile beraber hastaların sağ kalımları giderek artmaktadır. Bu bağlamda hasta popülasyonu artık, çocuk ağırlıklı bir hasta grubundan adolesan ve erişkin yaş gruplarına uzanan bir spektruma yayılmaktadır. Yaşam kalitesi kavramı bu noktada çok önemlidir. Cole ve ark.'nın çalışmasında KGH tanısı olan hastaların sağlıklı akranlarına göre yaşam kalitesi skorlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. [122] Kronik granülomatöz hastalıkla takipli olan nüfusun toplumsal ve iktisadi hayata katılımı önünde pek çok dezavantaj vardır. Hastaların eğitim ve iş hayatında, ailesel ve sosyal hayatlarında yaşadıkları problemlerin çözümlenmesinde sağlık profesyonellerinin yanı sıra idari yetkisi olan sağlık ve sosyal güvenlik bürokrasisinin (Sağlık Bakanlığı, Sosyal Güvenlik Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı vb...) daha da artan desteği olmadan yol alınamayacağı açıktır. Özellikle batı toplumlarında, devlet kurumlarının yanı sıra sivil toplum örgütleri; hastaları desteklemenin yanı sıra toplumda immün yetmezlikler hakkında farkındalığın artırılması hususunda mihenk taşı vazifesi görmektedir. Buna verilebilecek en güzel örnek Birleşik Krallık Kronik Granülomatöz Hastalık Derneği'dir. Derneğin web sitesine (<http://www.cgdsociety.org/>) adresinden ulaşılabilir. Ülkemizde de hâlihazırda Klinik İmmünoloji Derneği primer immün yetmezlikler açısından hekim ve hastaların bu

hastalıklar konusundaki farkındalığının artırılması hakkında öncü çalışmaları ile dikkat çekmektedir.

Kronik granüloamatöz hastalığı olan olguların erken dönemde tanı alması tıbbi ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu tedavilerinin uygun zamanda ve uygun şekilde gerçekleştirilmesi, bu hastalığın morbiditesi ve küratif tedavisi açısından son derece önemlidir. Hastalığın tıp ortamında ve toplumda farkındalığının artırılması çabaları hastaların sağ kalımı ve yaşam kalitesi açısından son derece önemlidir.



6. SONUÇLAR

1. Kronik granülatöz hastalık fagositer sistemin niteliksel bir eksikliğidir. Enfeksiyöz ve inflamatuvar komplikasyonlarla seyreden morbiditesi yüksek bir primer immün yetmezlik hastalığı olup, ortanca tanı yaşı 43 aydır. Ortanca tanı gecikmesi yaklaşık 2 yıldır.

2. Tanı alan hastaların %63,5'inin ebeveynleri akrabadır ve KGH tanısı alan hastalarımızın yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ü otozomal resesif, $\frac{1}{4}$ 'ü X-linked geçiş göstermektedir. Bu sonuç Batı literatüründen farklıdır.

3. Hasta grubumuzda en sık görülen mutasyonun CYBA gen mutasyonu (%35) olduğu saptanmıştır. Bu gen otozomal resesif geçiş gösteren ve p22 molekülünü kodlayan gendir.

4. Kronik granülatöz hastalık tanısı ile takipli hastaların %81'i takip süreci içerisinde sağ kaldığı saptanmıştır. Hastaların ortalama takip süresi $73,84 \pm 78,81$ ortanca 44 ay klinik takip edildiği görülmüştür.

5. Sağ kalan 51 hastanın yaş ortalaması $18,96 \pm 11,46$ yıl iken, vefat eden hastaların yaş ortalaması $20,75 \pm 8,99$ yıl olduğu görülmüştür.

6. KGH'li hastaların coğrafi bölge olarak en sık İç Anadolu Bölgesi'nden (%36) ve en sık Konya İli'nden geldiği (%14,3) görülmüştür.

7. KGH'li hastalarda en sık görülen enfeksiyonun akciğer enfeksiyonu (%84,1) olduğu bulunmuştur. İkinci sıklıkta lenfadenopati (%69,8) ile prezante olduğu, lenfadenopatinin en sık servikal yerleşimde olduğu saptanmıştır. Toraks bilgisayarlı tomografisi çekilen hastaların (%47,6) en sık görülen radyolojik bulgusunun mediastinal lenfadenopati (%43) olduğu, bunu %40 sıklıkla hiler lenfadenopatinin takip ettiği görülmüştür. Kronik granülatöz hastalığı olan hastaların toraks bilgisayarlı tomografi ile monitörize edilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

8. KGH'li hastaların yaklaşık %10'unda izlemlerinde inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) geliştiği saptanmıştır. Bu olgularda en sık saptanan klinik bulguların; ishal, karın ağrısı ve rektal kanama olduğu saptanmıştır.

9. Çalışma grubumuzda KGH'li hastaların yaklaşık %8'inde hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapıldığı gözlenmiştir. KGH tanısı alan hastaların erken dönemde kök hücre transplantasyonu açısından değerlendirilmesi ve uygun vakaların erken dönemde kök hücre transplantasyonu açısından teşvik edilmesinin desteklenmesi gerekmektedir.

10. Çalışma grubumuzda, otozomal resesif veya X'e bağlı geçiş gösteren hastalarımızda, sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunda tanı gecikmesi ve klinik izleme uyumsuzluğun rolü olduğu düşünülmektedir.

11. X'e bağlı KGH'li hastaların ortalama tanı yaşının, otozomal resesif KGH'li hastaların ortalama tanı yaşına göre daha erken tanı aldığı saptanmıştır. (X-linked ortalama tanı yaşı 22 ay, otozomal resesif ortalama tanı yaşı 46 ay) Bu durum X'e bağlı geçişteki KGH'li hastalarda klinik bulguların daha belirgin olmasıyla ilişkili olabilir.

12. KGH'li hastalarda erken tanı ve etkin tedavi sağ kalım ve yaşam kalitesini artırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bousfiha, A., et al., *The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies*. J Clin Immunol, 2018. **38**(1): p. 129-143.
2. Arnold, D.E. and J.R. Heimall, *A Review of Chronic Granulomatous Disease*. Adv Ther, 2017. **34**(12): p. 2543-2557.
3. Segal, B.H., et al., *Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(3): p. 170-200.
4. Janeway, C.A., et al. *Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic nonspecific infection*. in *AMA AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN*. 1954. AMER MEDICAL ASSOC 515 N STATE ST, CHICAGO, IL 60610.
5. BERENDES, H., R. Bridges, and R. Good, *A fatal granulomatosis of childhood: the clinical study of a new syndrome*. Minnesota medicine, 1957. **40**(5): p. 309-312.
6. BRIDGES, R.A., H. BERENDES, and R.A. GOOD, *A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome*. AMA journal of diseases of children, 1959. **97**(4): p. 387-408.
7. Landing, B.H. and H.S. Shirkey, *A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes*. Pediatrics, 1957. **20**(3): p. 431-438.
8. Baehner, R.L. and D.G. Nathan, *Leukocyte oxidase: defective activity in chronic granulomatous disease*. Science, 1967. **155**(3764): p. 835-836.
9. Carson, M.J., et al., *Thirteen boys with progressive septic granulomatosis*. Pediatrics, 1965. **35**(3): p. 405-412.
10. Quie, P., et al., *In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood*. The Journal of clinical investigation, 1967. **46**(4): p. 668-679.
11. Ezekowitz, R.A.B., et al., *Partial correction of the phagocyte defect in patients with X-linked chronic granulomatous disease by subcutaneous interferon gamma*. New England Journal of Medicine, 1988. **319**(3): p. 146-151.
12. Gallin, J.I., et al., *Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(24): p. 2416-2422.
13. Porter, C.D., et al., *X-linked chronic granulomatous disease: correction of NADPH oxidase defect by retrovirus-mediated expression of gp91-phox*. Blood, 1993. **82**(7): p. 2196-2202.
14. Ott, M.G., et al., *Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1*. Nature medicine, 2006. **12**(4): p. 401.

15. Martire, B., et al., *Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study*. Clin Immunol, 2008. **126**(2): p. 155-64.
16. Wolach, B., et al., *Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients*. Clin Immunol, 2008. **129**(1): p. 103-14.
17. Åhlin, A., et al., *Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden*. Acta paediatrica, 1995. **84**(12): p. 1386-1394.
18. Raptaki, M., et al., *Chronic granulomatous disease: a 25-year patient registry based on a multistep diagnostic procedure, from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece*. Journal of clinical immunology, 2013. **33**(8): p. 1302-1309.
19. Hasui, T., *Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history*. Pediatrics international, 1999. **41**(5): p. 589-593.
20. Leiding, J.W. and S.M. Holland, *Chronic granulomatous disease*, in *Stiehm's Immune Deficiencies*. 2015, Elsevier. p. 633-648.
21. Kuhns, D.B., et al., *Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease*. N Engl J Med, 2010. **363**(27): p. 2600-10.
22. Elloumi, H.Z. and S.M. Holland, *Diagnostic assays for chronic granulomatous disease and other neutrophil disorders*, in *Neutrophil Methods and Protocols*. 2014, Springer. p. 517-535.
23. Vowells, S.J., et al., *Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease*. The Journal of pediatrics, 1996. **128**(1): p. 104-107.
24. Marciano, B.E., et al., *Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease*. Pediatrics, 2004. **114**(2): p. 462-8.
25. Greenberg, D.E., et al., *Recurrent Burkholderia infection in patients with chronic granulomatous disease: 11-year experience at a large referral center*. Clinical infectious diseases, 2009. **48**(11): p. 1577-1579.
26. Freeman, A.F. and S.M. Holland, *Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes*. Pediatric research, 2009. **65**(5): p. 32R.
27. Greenberger, P.A., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2002. **110**(5): p. 685-692.
28. Whitin, J. and H. Cohen, *Disorders of respiratory burst termination*. Hematology/oncology clinics of North America, 1988. **2**(2): p. 289-299.
29. Ristoff, E., E. Mayatepek, and A. Larsson, *Long-term clinical outcome in patients with glutathione synthetase deficiency*. The Journal of pediatrics, 2001. **139**(1): p. 79-84.

30. Mauch, L., et al., *Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD*. Clinical chemistry, 2007. **53**(5): p. 890-896.
31. Ferguson, P.J., et al., *Neutrophil dysfunction in a family with a SAPHO syndrome-like phenotype*. Arthritis & Rheumatology, 2008. **58**(10): p. 3264-3269.
32. Winkelstein, J.A., et al., *Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(3): p. 155-69.
33. Jones, L.B., et al., *Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry*. Clin Exp Immunol, 2008. **152**(2): p. 211-8.
34. Matute, J.D., et al., *A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity*. Blood, 2009. **114**(15): p. 3309-3315.
35. van den Berg, J.M., et al., *Chronic granulomatous disease: the European experience*. PLoS One, 2009. **4**(4): p. e5234.
36. Marciano, B.E., et al., *Common severe infections in chronic granulomatous disease*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(8): p. 1176-83.
37. Lee, P.P., et al., *Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(3): p. 224-30.
38. Conti, F., et al., *Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **138**(1): p. 241-248 e3.
39. Falcone, E.L. and S.M. Holland, *Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management*. Curr Opin Infect Dis, 2012. **25**(6): p. 658-69.
40. Blumental, S., et al., *Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(12): p. e159-69.
41. Vinh, D.C., et al., *Mucormycosis in chronic granulomatous disease: association with iatrogenic immunosuppression*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(6): p. 1411-3.
42. Magnani, A., et al., *Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(3): p. 655-662 e8.
43. Marks, D.J., et al., *Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(1): p. 117-24.

44. Alimchandani, M., et al., *Gastrointestinal histopathology in chronic granulomatous disease: a study of 87 patients*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(9): p. 1365-72.
45. Hussain, N., et al., *Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease*. Hepatology, 2007. **45**(3): p. 675-83.
46. Feld, J.J., et al., *Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease*. Gastroenterology, 2008. **134**(7): p. 1917-26.
47. Walther, M.M., et al., *The urological manifestations of chronic granulomatous disease*. J Urol, 1992. **147**(5): p. 1314-8.
48. Damen, G.M., et al., *Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **51**(6): p. 690-7.
49. Akagi, K., et al., *A case of macrophage activation syndrome developing in a patient with chronic granulomatous disease-associated colitis*. J Pediatr Hematol Oncol, 2014. **36**(3): p. e169-72.
50. Bode, S.F., et al., *The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis*. Haematologica, 2015. **100**(7): p. 978-88.
51. Margolis, D.M., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease*. J Infect Dis, 1990. **162**(3): p. 723-6.
52. Gallin, J.I., et al., *Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease*. N Engl J Med, 2003. **348**(24): p. 2416-22.
53. Segal, B.H., et al., *Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection*. Clinical infectious diseases, 2005. **40**(11): p. 1684-1688.
54. Holland, S.M., *Chronic granulomatous disease*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2010. **38**(1): p. 3-10.
55. Ozsahin, H., et al., *Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by bone marrow transplantation, granulocyte colony-stimulating factor–mobilized granulocytes, and liposomal amphotericin-B*. Blood, 1998. **92**(8): p. 2719-2724.
56. Bielorai, B., et al., *Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by granulocyte transfusions followed by peripheral blood stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2000. **26**(9): p. 1025.
57. İkinçioğulları, A., et al., *Granulocyte transfusions in children with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2005. **9**(2): p. 137-141.

58. Heim, K., et al., *The relationship between alloimmunization and posttransfusion granulocyte survival: experience in a chronic granulomatous disease cohort*. Transfusion, 2011. **51**(6): p. 1154-1162.
59. Horwitz, M.E., et al., *Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft*. N Engl J Med, 2001. **344**(12): p. 881-8.
60. Malech, H.L., et al., *Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(22): p. 12133-8.
61. Kaufmann, K.B., et al., *Gene therapy on the move*. EMBO Mol Med, 2013. **5**(11): p. 1642-61.
62. Mouy, R., et al., *Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease*. J Pediatr, 1989. **114**(4 Pt 1): p. 555-60.
63. Enstitüsü, H.Ü.N.E., *2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, TC Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2014. **1**.
64. Edgar, J., et al., *The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008–2012*. Clinical & Experimental Immunology, 2014. **175**(1): p. 68-78.
65. Kobrynski, L., R.W. Powell, and S. Bowen, *Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007*. Journal of Clinical Immunology, 2014. **34**(8): p. 954-961.
66. Grimbacher, B. and E.R.W. Party, *The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014*. Clinical & Experimental Immunology, 2014. **178**: p. 18-20.
67. Kilic, S.S., et al., *The Prevalances and Patient Characteristics of Primary Immunodeficiency Diseases in Turkey—Two Centers Study*. Journal of clinical immunology, 2013. **33**(1): p. 74-83.
68. Kwan, A., et al., *Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States*. Jama, 2014. **312**(7): p. 729-738.
69. Winkelstein, J.A., et al., *Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients*. Medicine, 2000. **79**(3): p. 155-169.
70. Köker, M.Y., et al., *Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **132**(5): p. 1156-1163. e5.
71. Bortoletto, P., et al., *Chronic granulomatous disease: a large, single-center US experience*. The Pediatric infectious disease journal, 2015. **34**(10): p. 1110.
72. Meshaal, S., et al., *Chronic granulomatous disease: review of a cohort of Egyptian patients*. Allergologia et immunopathologia, 2015. **43**(3): p. 279-285.
73. Kobayashi, S., et al., *Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan*. European journal of pediatrics, 2008. **167**(12): p. 1389-1394.

74. Van den Berg, J.M., et al., *Chronic granulomatous disease: the European experience*. PloS one, 2009. **4**(4): p. e5234.
75. Zhou, Q., et al., *A Cohort of 169 Chronic Granulomatous Disease Patients Exposed to BCG Vaccination: a Retrospective Study from a Single Center in Shanghai, China (2004–2017)*. Journal of clinical immunology, 2018: p. 1-13.
76. Wolach, B., et al., *Chronic granulomatous disease: clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients*. American journal of hematology, 2017. **92**(1): p. 28-36.
77. Dunogué, B., et al., *Chronic granulomatous disease in patients reaching adulthood: a nationwide study in France*. Clinical Infectious Diseases, 2017. **64**(6): p. 767-775.
78. Liu, H., et al., *Hypersensitive Pneumonitis: an Initial Presentation of Chronic Granulomatous Disease in a Child*. Journal of clinical immunology, 2018: p. 1-4.
79. Khotaei, G., et al., *Mycobacterium tuberculosis meningitis as the first presentation of chronic granulomatous disease*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2012. **16**(5): p. 491-492.
80. Jones, L., et al., *Chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient- based registry*. Clinical & Experimental Immunology, 2008. **152**(2): p. 211-218.
81. Salvator, H., et al., *Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease*. European Respiratory Journal, 2015. **45**(6): p. 1613-1623.
82. Ben-Ari, J., et al., *Infections associated with chronic granulomatous disease: linking genetics to phenotypic expression*. Expert review of anti-infective therapy, 2012. **10**(8): p. 881-894.
83. Fattahi, F., et al., *Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease*. Journal of clinical immunology, 2011. **31**(5): p. 792.
84. Liese, J., et al., *Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease*. The Journal of pediatrics, 2000. **137**(5): p. 687-693.
85. Kutlug, S., et al., *Seven chronic granulomatous disease cases in a single-center experience and a review of the literature*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2017.
86. Mamishi, S., et al., *Liver abscess as the presenting manifestation of chronic granulomatous disease*. Acta microbiologica et immunologica Hungarica, 2011. **58**(4): p. 297-301.
87. Kitano, T., et al., *Successful transcatheter arterial antimicrobial and steroid therapy for refractory liver abscess in chronic granulomatous disease: A case report and review of literature*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2017.
88. Muranushi, R., et al., *Successful hepatectomy for hepatic abscess with chronic granulomatous disease: a case report*. Surgical case reports, 2017. **3**(1): p. 57.

89. Salfa, I., et al., *Serratia marcescens osteomyelitis in a newborn with chronic granulomatous disease*. The Pediatric infectious disease journal, 2013. **32**(8): p. 926.
90. Launay, F., et al., *Multifocal osteomyelitis as the first manifestation of chronic granulomatous disease*. Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur, 2003. **89**(6): p. 544-548.
91. Dotis, J., et al., *Femoral osteomyelitis due to Aspergillus nidulans in a patient with chronic granulomatous disease*. Infection, 2003. **31**(2): p. 121-124.
92. Al-Tawfiq, J.A. and H.M. Al-Abdely, *Vertebral osteomyelitis due to Aspergillus fumigatus in a patient with chronic granulomatous disease successfully treated with antifungal agents and interferon-gamma*. Medical mycology, 2010. **48**(3): p. 537-541.
93. Ben, R.A.C., et al., *Serratia marcescens osteomyelitis as the first manifestation of chronic granulomatous disease*. Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie, 2014. **21**(7): p. 754-756.
94. Oliveira- Junior, E.B., et al., *Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: first report from the LASID registry*. Pediatric blood & cancer, 2015. **62**(12): p. 2101-2107.
95. Blayney, A. and C. Bunch, *Mastoid surgery in chronic granulomatous disease*. The Journal of Laryngology & Otology, 1984. **98**(2): p. 187-188.
96. Masiakos, P.T., et al., *Perianal Abscesses: In Reply*. Pediatrics, 2008. **121**(2): p. 447-448.
97. Finocchi, A., et al., *Chronic granulomatous disease presenting with salmonella brain abscesses*. The Pediatric infectious disease journal, 2014. **33**(5): p. 525-528.
98. Ozturk, B., L. İncesu, and I. Camlidag, *Chronic granulomatosis disease with meningitis and multiple brain abscesses*. Pediatric neurology, 2014. **51**(4): p. 589-590.
99. Agus, S.S., Z. Israel, S, *CNS granulomatosis in a child with chronic granulomatous disease*. British journal of neurosurgery, 2000. **14**(1): p. 59-61.
100. Bukhari, E. and A. Alrabiaah, *First case of extensive spinal cord infection with Aspergillus nidulans in a child with chronic granulomatous disease*. The Journal of Infection in Developing Countries, 2009. **3**(04): p. 321-323.
101. Fleischmann, J., J.A. Church, and R.I. Lehrer, *Case Report: Primary Candida Meningitis Chronic Granulomatous Disease*. The American journal of the medical sciences, 1986. **291**(5): p. 334-341.
102. Rossi, T.M., et al., *Case report: Ascites as a presenting sign of peritonitis in chronic granulomatous disease of childhood*. Clinical pediatrics, 1987. **26**(10): p. 544-545.
103. Mahdavian, S., et al., *Pulmonary computed tomography scan findings in chronic granulomatous disease*. Allergologia et immunopathologia, 2014. **42**(5): p. 444-448.

104. Valentine, G., et al., *Chronic granulomatous disease presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report*. Pediatrics, 2014. **134**(6): p. e1727-e1730.
105. Garratty, G., et al., *Immune hemolytic anemia associated with anti-Kell and a carrier state for chronic granulomatous disease*. Revue française de transfusion et immuno-hématologie, 1979. **22**(5): p. 529-549.
106. Shamsian, B.S., et al., *Autosomal recessive chronic granulomatous disease, IgA deficiency and refractory autoimmune thrombocytopenia responding to Anti-CD20 monoclonal antibody*. Iranian Journal of Allergy, Asthma & Immunology, 2008. **7**(3).
107. Roos, D., *Chronic granulomatous disease*. British medical bulletin, 2016. **118**(1): p. 50-63.
108. Roxo-Junior, P. and H. Simão, *Chronic granulomatous disease: why an inflammatory disease?* Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2014. **47**(11): p. 924-928.
109. Baba, L.A., et al., *Chronic granulomatous disease in Morocco: genetic, immunological, and clinical features of 12 patients from 10 kindreds*. Journal of clinical immunology, 2014. **34**(4): p. 452-458.
110. Al- Zadjali, S., et al., *Clinical and molecular findings of chronic granulomatous disease in Oman: family studies*. Clinical genetics, 2015. **87**(2): p. 185-189.
111. Godet, C., A. Elsendoorn, and F. Roblot, *Benefit of CT scanning for assessing pulmonary disease in the immunodepressed patient*. Diagnostic and interventional imaging, 2012. **93**(6): p. 425-430.
112. Jaggi, P., et al., *Utility of screening for chronic granulomatous disease in patients with inflammatory bowel disease*. Journal of clinical immunology, 2012. **32**(1): p. 78-81.
113. Joyce, E.Y., et al., *High levels of Crohn's disease-associated anti-microbial antibodies are present and independent of colitis in chronic granulomatous disease*. Clinical immunology, 2011. **138**(1): p. 14-22.
114. Uzzan, M., et al., *Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD)*. Current gastroenterology reports, 2016. **18**(4): p. 17.
115. Gallin, J.I., *Interferon- γ in the treatment of the chronic granulomatous diseases of childhood*. Clinical immunology and immunopathology, 1991. **61**(2): p. S100-S105.
116. Yamashita, K., et al., *Enhanced generation of reactive oxygen species by interferon- γ may have contributed to successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with chronic granulomatous disease*. International journal of hematology, 2013. **97**(4): p. 505-510.
117. Chusid, M.J. and P.A. Tomasulo, *Survival of transfused normal granulocytes in a patient with chronic granulomatous disease*. Pediatrics, 1978. **61**(4): p. 556-559.

118. Güngör, T., et al., *Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study*. The Lancet, 2014. **383**(9915): p. 436-448.
119. Connelly, J.A., et al., *Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease: Controversies and State of the Art*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2018. **7**(suppl_1): p. S31-S39.
120. Keller, M.D., L.D. Notarangelo, and H.L. Malech, *Future of Care for Patients With Chronic Granulomatous Disease: Gene Therapy and Targeted Molecular Medicine*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2018. **7**(suppl_1): p. S40-S44.
121. Chiriaco, M., et al., *Chronic granulomatous disease: clinical, molecular, and therapeutic aspects*. Pediatric Allergy and Immunology, 2016. **27**(3): p. 242-253.
122. Cole, T., et al., *Health related quality of life and emotional health in children with chronic granulomatous disease: a comparison of those managed conservatively with those that have undergone haematopoietic stem cell transplant*. Journal of clinical immunology, 2013. **33**(1): p. 8-13.

EKLER

Ek-1. Tez Çalışma Formu

KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bilgi Tarama Formu

A.Hasta demografik özellikleri:

Hasta kodu:
 Dosya numarası:
 Cinsiyet:
 Doğum tarihi:
 Tanı: (Kronik granülomatöz hastalık)
 Tanı tarihi:
 Tanı yaşı:
 Semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre:
 Hastaneye başvuru ile tanının konulması arasında geçen süre:

B.Risk Faktörleri:

Akraba evliliği: Ailede KGH öyküsü:
 Kardeş kaybı öyküsü: Ailede immün yetmezlik öyküsü:

C.Geliş semptom ve bulguları:

Enfeksiyon ilişkili

Pnömoni: Konjunktivit:
 Cilt absesi: Enterik enfeksiyonlar:
 Hepatik/perihepatik abse: İdrar yolu enfeksiyonu:
 Perirektal abse: Renal/perirenal abse:
 Sepsis: Beyin absesi:
 Osteomyelit: Perikardit:
 Sinüzit: Menenjit:
 Otitis media: Diğer:

Hastalık ilişkili

Uzamış ateş: Hidronefroz:
 Lenfadenopati: Ülseratif stomatit:
 Hepatomegali: Pulmoner fibroz:
 Splenomegali: Özofajit:
 Büyüme geriliği: Gastrik/anal darlık:
 Gelişme geriliği: Granülomatöz ileokolit:
 Kronik ishal: Granülomatöz sistit:
 Koryoretinit: Diğer:

D. Laboratuvar değerlendirmesi

Tam kan sayımı (tanı esnasında):

Hemoglobin (g/dl): Mutlak nötrofil sayısı (/mm³):
 Lökosit (/mm³): Trombosit (/mm³):
 Mutlak lenfosit sayısı (/mm³):

Nitroblue tetrazolium (NBT):

Dihydrorodamine-123 (DHR):

Kantitatif İmmünglobulinler (tanı esnasında):

IgA (mg/dl):

IgM (mg/dl):

IgG (mg/dl):

Total IgE (mg/dl):

Genetik defekt:**İzole edilen mikroorganizma/örnek yeri:****E. Tedavi****Antibiyotik profilaksisi:**

Tedavi yok:

Tedavi var:

Antifungal (flukonazol/itrakonazol/diğer)

Antibakteriyel (trimetoprim-sülfometaksazol/diğer)

Diğer

Tedavi süresi

Granülosit transfüzyonu:

Tedavi yok

Tedavi var

İmmünmodülatuar tedavi:

Tedavi yok:

Tedavi var:

IFN-gamma/IVIg/diğer

Tedavi dozu

Tedavi süresi

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT):

Tedavi yok:

Tedavi var:

Donör (Akraba-akraba dışı)

HLA uyumu

Hazırlık rejimi

Komplikasyon

F. Prognoz:

- Takipte.
 - HKHT +/-
 - Büyüme-gelişme geriliği
 - Yaşam kalitesi
- Takipten çıktı
 - Bilinen eksitus
 - Eksitus nedeni:
 - Eksitus tarihi:
 - Başka merkeze yönlendirilmiş
 - Bilgi mevcut değil

Ek-2. Etik Kurul

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -847
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 30 MAYIS 2017 SALI
Toplantı No : 2017/14
Proje No : GO 17/486 (Değerlendirme Tarihi: 30.05.2017)
Karar No : GO 17/486- 32

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İlhan TEZCAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. N. Deniz Çağdaş AYVAZ ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Halil Tuna AKAR' ın uzmanlık tezi olan, GO 17/486 kayıt numaralı, **"Kronik Granülo-matoz Hastalık Tanısı ile Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Takibinde Olan Hastaların Klinik Özellikleri ve Sonuçları"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)	10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)
İZİNLİ	
2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye)	11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARILCI (Üye)	12. Doç. Dr. Gözde GİRGIN (Üye)
4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye)	13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)	14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)	17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGEL (Üye)
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)	İZİNLİ
	18. Av. Meltem ONURLU (Üye)

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için: