

İMMÜNOLOJİ II

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2021 • Sayı: 2 • Ay: Mart - Nisan

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Mayıs 2022 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 42 SAYI: 2 YIL: 2021

EDİTÖR

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Umay KAVGACI

Dr. Hilal Eda KORKMAZ

Dr. Osman Oğuz DEMİR

Dr. Özge ALBAYRAK

Dr. Aslı KUZU

Dr. Ömer Faruk İPEK

Dr. Umut Berk MERCAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZON

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Banu ANLAR

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

Prof. Dr. Songül YALÇIN

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Primer Kompleman Eksiklikleri 221
Dr. Kazım SEÇGEN, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

İmmün Fenokopiler 245
Dr. Armağan KESKİN
Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

**Yeni Tanımlanan Primer İmmün
Yetmezlikler 253**
Dr. Nergiz KENDİRCİ, Dr. İlhan TEZCAN

**Primer İmmün Yetmezliklerin Tanısında
Kullanılan Laboratuvar Testleri..... 279**
Dr. Melike OCAK, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

**Primer İmmün Yetmezliklerin Ayırıcı
Tanı ve Araştırmasında Sık Kullanılan
Testler ve Moleküler Yöntemler..... 295**
Dr. Sevil Oskay HALAÇLI
Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

**Primer İmmün Yetmezlik ve
Genetik Çalışmalar 309**
Dr. Çağman TAN

**Primer İmmün Yetmezlikte Profilaksi ve
Tedaviler..... 317**
Dr. Elif SOYAK AYTEKİN, Dr. İlhan TEZCAN

Primer İmmün Yetmezlikler ve Akciğer 337
Dr. Merve ERDEM, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

**Primer İmmün Yetmezlikler ve
Gastrointestinal Bulgular 359**
Dr. Betül KARAATMACA, Dr. F. İlhan TEZCAN

**Primer İmmün Yetmezlik
Hastalarında Malignite..... 379**
Dr. Umay KAVGACI, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

ISSN 1300 - 4336

PRİMER KOMPLEMAN EKSİKLİKLERİ

Dr. Kazım SEÇGEN*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Kompleman sistemi *innate* (doğal) ve adaptif (kazanılmış) immünitinin önemli bir parçasıdır. Kompleman sistemi, evrimsel sürecin başlarından beri var olan bir immün sistem bileşenidir. Bu sistem omurgalılarda bir elemanın diğerini proteoliz ile uyarıp aktif hale getirdiği, artarak devam eden bir reaksiyon zinciri şeklindedir.

Fagositik hücreler kompleman reseptörleri ile yıkım ürünlerini ve mikroorganizmaları kaplayan kompleman bileşenlerini tanır. Opsonizasyon olarak da bilinen bu durum, immün adezyon ve hücre içine alınma (internalizasyon) şeklinde devam eder. Primatlar tarafından kullanılan benzer bir strateji ise eritrosit yüzeyinde kompleman reseptörü eksprese etmektir. Opsonize patojen, kanda bol miktarda bulunan eritrosite yapışır ve sonra monosit ve makrofajlara transfer olarak karaciğer ve/veya dalağa götürülür. Bu şekilde, bakteriler hem etkisiz hale getirilir, hem de dolaşımda serbest bir şekilde yolculuk etmeleri, beyin gibi önemli yerlere ulaşmaları engellenmiş olur.

Kompleman sistemi mikroorganizmalara karşı savunmada önemli rollere sahip olan ve karaciğerde sentezlenip dolaşımda inaktif halde bulunan 30'dan fazla proteinden oluşur (*Tablo I*). Aktive olduğunda tanıma, yabancı antijenlerin sunumu ve alıkonulması, akkiz immünitinin düzenlenmesi, immün komplekslerin ve apoptotik hücreler gibi hücrel artıkların temizlenmesi gibi birçok önemli biyolojik rolü vardır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Tablo I. Kompleman sisteminin bileşenleri (10 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

BİLEŞEN	FONKSİYON
KLASİK YOLAK	
C1q	C1'in bir parçasıdır. KY aktivasyonunu başlatmak için IgM, IgG, pentraksinler ve apoptotik hücreler üzerindeki ligandlara bağlanır.
C1r	C1'in bir parçasıdır. Otoaktivasyon sonrası C1s'i yıkar.
C1s	C1'in bir parçasıdır. C1r tarafından otoaktivasyonu sonrası C4 ve C2'yi yıkar.
C4	C1s tarafından C4b'yi oluşturmak üzere yıkılır. KY ve LY C3 ve C5 konvertazlarının bir parçasıdır. Ayrıca bir opsonindir.
C2	C4b'ye bağlanır ve sonrasında C1s tarafından yıkılarak C2a'yı oluşturur. KY ve LY C3 ve C5 konvertazlarının enzimatik bir parçasıdır. C2b ise salınır.
LEKTİN YOLAĞI	
MBL	LY aktivasyonu için bir tanıma bileşenidir. Mannoze-zengin glikanlara C-tipi lektin parçalarından bağlanır.
MASP-1 ve MASP-3	MBL ve fikolinlerle ilişkilidir. C2'yi yıkar ama C4'ü yıkmaz. Profaktör D'yi yıkar.
MASP-2	MBL ve fikolinlerle ilişkilidir. C2 ve C4'ü yıkar.
Fikolin 1-3	LY aktivasyonu için bir tanıma bileşenidir. Glikanlara fibrinojen benzeri tanıma parçalarından bağlanır.
ALTERNATİF YOLAK	
C3	C3 konvertaz tarafından C3b ve C3a oluşturmak üzere yıkılır. Küçük bir parçası AY C3 konvertazının ve tüm C5 konvertazların bir parçası olur. C3b daha da yıkılarak opsonik iC3b ve CR2 ligandları olan C3dg ve C3d oluşturur. C3a bir anafilatoksendir.
Faktör B	C3b'ye bağlanır ve sonrasında faktör D tarafından yıkılarak, AY C3 ve C5 konvertazlarının enzimatik bir bileşeni olan Bb'yi oluşturur. Ba ise salınır.
Faktör D	Faktör B'yi yıkarak, AY konvertazını oluşturmak üzere C3b'ye bağlanır.
Properdin	AY konvertazını stabilize eder. AY aktivasyonunu başlatan mikrobiyal ligandlara bağlanır.
MEMBRAN ATAK KOMPLEKSİ (MAK)	
C5	C5 konvertazlar tarafından yıkılarak C5b ve C5a'yı oluşturur. C5b MAK oluşumunu başlatır. C5a bir anafilatoksendir.
C6	MAK'ın bir parçasıdır. Membranları bağlar.
C7	MAK'ın bir parçasıdır. Membranları bağlar.
C8	MAK'ın bir parçasıdır. Por oluşumunu başlatır.
C9	MAK'ın bir parçasıdır. Litik porları oluşturmak üzere polimerize olur.

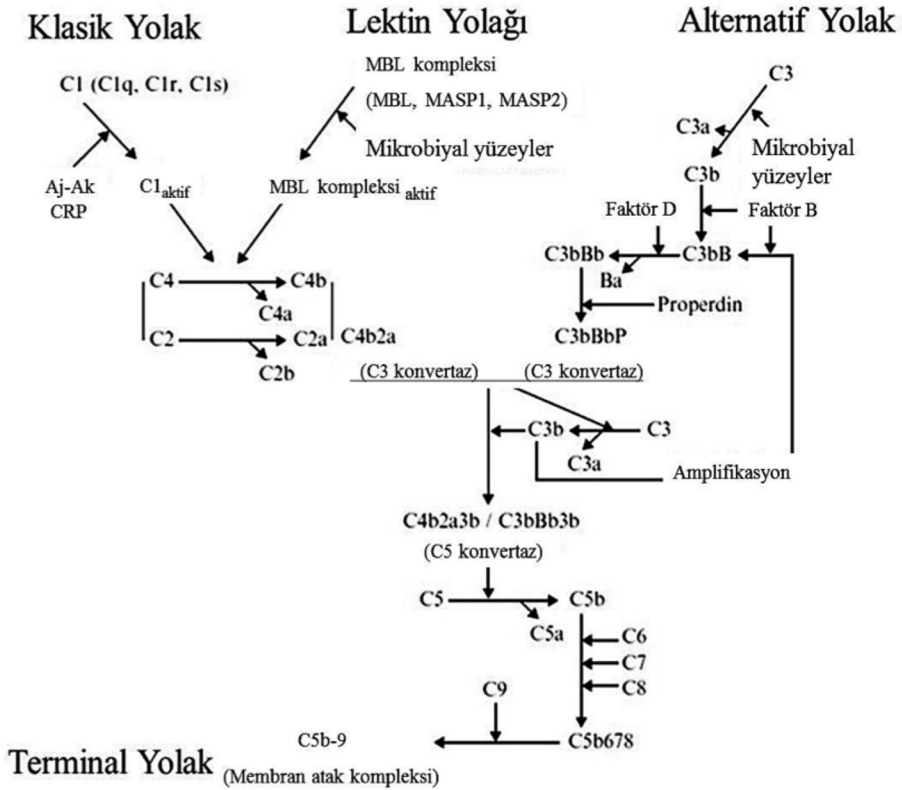
BİLEŞEN	FONKSİYON
ÇÖZÜNEBİLİR DÜZENLEYİCİ PROTEİNLER	
C1-Inh	C1r, C1s, MASP-1, MASP-2, kallikrein ve faktör XII'nin serin proteaz inhibitörüdür.
C4BP	C4b'ye bağlanır. Akselasyonu bozar ve C4b içeren konvertazların aktivitesinin kofaktörüdür.
FH	C3b ve polianyonlara bağlanır. Akselasyonu bozar ve C3b içeren konvertazların aktivitesinin kofaktörüdür.
FI	Kofaktör proteine bağlanmış C3b ve C4b'yi yıkar.
Vitronektin	C5b-7'ye bağlanır. Membran insersiyonu ve lizisini önler.
Clusterin	C8 ve C9'a bağlanır. Membran insersiyonu ve lizisini önler.
MEMBRAN DÜZENLEYİCİ PROTEİNLER	
CD55 (DAF)	C3 ve C5 konvertaz bozulmasını hızlandırır.
CD46 (MCP)	C3b ve C4b'nin FI ile yıkımının kofaktörüdür.
CD59	C8 ve C9'a bağlanır, MAK birleşmesi ve lizisini önler.
RESEPTÖRLER	
CD35 (CR1)	C3b ve C4b için opsonik reseptördür. Bozulma hızlandırıcı aktivitesi vardır. Ayrıca C4b ve C3b için de kofaktör aktivitesi vardır.
CD21 (CR2)	C3dg ve C3d için reseptördür. Hücre aktivasyonunu hızlandırır.
CD11b/CD18 (CR3)	iC3b için opsonik reseptördür. Lökosit adezyon integrinidir.
CD11c/CD18 (CR4)	iC3b için opsonik reseptördür. Lökosit adezyon integrinidir.
CRiG	iC3b için opsonik reseptördür. C5 konvertazı inhibe eder.
C5Ar (CD88)	C5a için proinflamatuvar ve kemotaktik bir reseptördür.
C5L2	C5a için reseptördür. Fonksiyonu tam olarak tanımlanmamıştır.
C3aR	C3a için proinflamatuvar ve kemotaktik bir reseptördür.

Kompleman sistemi, koagülasyon, fibrinolitik sistem, kinin yolağı, sitokin üretimi, B ve T hücre farklılaşması ve aktivasyonu gibi birçok yolak ile etkileşim gösterir. Bu etkileşimle kompleman sistemi, sadece enfeksiyonlara karşı korunmayı değil, aynı zamanda gen regülasyonu, inflamatuvar süreç düzenlenmesi, apoptoz ve otofaji kontrolü ile immünolojik hemostazı da sağlar.

Kompleman sistemi bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada önemlidir. Fungal ve parazitik enfeksiyonlarda aynı öneme sahip değildir. Kompleman eksikliklerinde viral enfeksiyonlara yatkınlık görülmesi de virüsler ve kompleman proteinleri arasında da birçok etkileşim vardır. Bazı virüsler alternatif yolağı aktive edebilir ve kompleman aktivasyonu virüs nötralizasyonunu ko-

laylaştırabilir. Bazı kompleman reseptörleri virüsler için reseptör gibi görev alır. *In vitro* çalışmalarda mannoz bağlayan lektinin (MBL) HIV'e bağlandığı gösterilmiştir, ayrıca Hepatit B ve hepatit C ile MBL düzeyleri ve genotipleri arasında bağlantı vardır.

Kompleman sistemi klasik yolak (KY), alternatif yolak (AY) ve lektin yolağı (LY) gibi değişik mekanizmalarla aktive olan yolakları içerir. Kompleman sisteminin ilk bileşeni (proenzim) aktive olduğu zaman enzim aktivitesi kazanır ve kendisini izleyen bileşeni aktive ederek onu da enzim haline çevirir. Bu reaksiyonu birbirini aktive eden enzimlerin izlediği reaksiyonlar dizisi takip eder. Kompleman yolundaki bileşenlerden birinin eksikliğinde bu aktivasyon yolağı durur ve reaksiyon sonlanır. Kompleman yolaklarının hepsi C5'in aktivasyonuna ve sonrasında membran atak kompleksinin aktivasyonuna yol açar (Şekil 1).



Şekil 1. Kompleman aktivasyon yolakları (6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Klasik yolak, spesifik antikorlar mikroorganizmalara ve diğer antijenlere bağlandığı zaman harekete geçerken, alternatif yolak aktivasyonu için bazı kompleman proteinlerinin mikrobiyal yüzeylerle teması yeterlidir. Üçüncü bir yolak olan lektin yolağı ise bir plazma proteini olan MBL'nin mikroorganizmaların yüzey glikoproteinlerine bağlanması ile aktive olur (*Tablo II*). Kompleman sistemi konak savunmasında opsonizasyon, kemotaksis ve mikroorganizmaların öldürülmesi, antikor üretimi gibi önemli işlevlerden sorumludur.

Tablo II. Kompleman yolaklarının aktivasyonunu başlatan etkenler (11 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Yolak	Başlatan Etkenler
Klasik	İmmün kompleksler
	Apoptotik hücreler
	Belirli virüs ve G(-) bakteriler
	Liganda bağlı C-reaktif protein
Mannoz-bağlayıcı lektin	Terminal mannoz grubu olan mikroorganizmalar, v.b.
Alternatif	Birçok bakteri, mantar, virüs ve tümör hücreleri

Kompleman proteinlerinin çoğu karaciğerde hepatositler tarafından üretilir ve plazmaya aralıklı olarak veya akut faz cevabı sırasında inflamatuvar sitokin uyarımıyla salınırlar. C1q, C7 ve faktör D gibi bazı proteinler karaciğer dışındadır. Örneğin C1q makrofajlar tarafından, faktör D ise yağ hücreleri ve renal hücreler tarafından üretilir. Kompleman proteinlerinin yerleşik veya inflamatuvar hücreler tarafından lokal olarak sentezlenmesi de inflamatuvar olayın sürmesinde önemlidir.

Kompleman Aktivasyonunun Düzenlenmesi

Kompleman hızlı bir şekilde aktive olur ve C3 ve C5 konvertazlarının üretilmesi ile aktivasyon ivme kazanır. Kontrolsüz kompleman aktivasyonunun neden olabileceği zararı sınırlayan üç ana kontrol seviyesi vardır:

- (1) KY ve LY' deki başlatma adımı;
- (2) Her üç yolağın C3 ve C5 konvertazları;
- (3) Membran atak kompleksinin (MAK) oluşturulması.

Hem çözünür hem de membrana bağlı düzenleyici proteinler, kompleman aktivasyonunu sonlandırmaya ve uygun hedeflere yönlendirmeye yardımcı olan bu işlevlere hizmet eder.

C1 esteraaz inhibitörü

C1 esteraaz inhibitörü (C1-INH), bir plazma serin proteinaz inhibitörüdür (serpin). C1-INH, C1 aktivasyonunu sınırlayan aktifleştirilmiş C1r ve C1s'e kovalent olarak bağlanır ve aktivitelerini geri dönüşü olmayan bir şekilde inhibe eder. C1r ve C1s'nin C1-INH ile inaktivasyonu ayrıca C1q'nun kolajen benzeri bölgesi üzerindeki yerleri açığa çıkararak C1r ve C1s'yi C1 kompleksinden çıkarır. Benzer şekilde C1-INH, LY'deki MASP-1 ve MASP-2'yi, temas ve pıhtılaşma sisteminde kallikreini, faktör XIa ve faktör XIIa'yı ve fibrinolitik sistemde plazmini inhibe eder. Kalıtsal C1-INH eksikliği, tekrarlayan subkutan veya submukozal ödem atakları ile karakterize herediter anjiyoödem neden olur.

C3 ve C5 konvertazların düzenleyicileri

C3 ve C5 konvertazlar, kompleman aktivasyonunun inflamatuvar ve opsonik ürünlerinin üretilmesinde esastır ve büyük ölçüde sıvı faz ve membrana bağlı düzenleyici proteinler tarafından düzenlenir. C4b ve C3b'nin bulunduğu membran, C2 veya FB ile bir etkileşimi önlemek için bir düzenleyici protein tarafından bağlanabilir. Konvertazlar iki veya üç bileşenden oluşmuş komplekslerdir ve düzenleme mekanizmalarından biri de bu komplekslerin çözülmesi, parçalanmasıdır. Bu tür düzenlemelere yavaş hızlanma denir. İkinci bir düzenleme mekanizması, konvertazların C4b ve C3b bileşenlerinin enzimatik inaktivasyonudur. Bu, ancak birkaç düzenleyici proteinden biriyle kompleks halinde olacak şekilde, sadece C4b veya C3b üzerinde etkili olan plazma enzim faktörü I (FI) ile gerçekleştirilir. Yıkımı sağlamak için FI gibi düzenleyici proteinlerin C4b veya C3b'ye bağlanması, kofaktör aktivitesi olarak adlandırılır.

Faktör I

Faktör I (C3b inaktivatörü, C3bINA), C4b ve C3b'yi spesifik hücresel reseptörler tarafından tanınan ürünlere ayırır. C4b, C4d'ye benzer bir şekilde

bölünür (İC4b ara maddesi sadece geçici olarak bulunur). Kofaktör aktivitesi ile bu bölünmeyi kolaylaştıran düzenleyici proteinler ve bozunma hızlandırıcı aktivite ile C3 ve C5 konvertazlarını etkisiz hale getiren proteinler, kompleman aktivasyonunun düzenleyicileri içinde kodlanmış yapısal olarak ilişkili protein ailesinin üyeleridir. Bu aile, alt ünitelerden oluşur. Bu alt üniteler genellikle tek bir ekzonla kodlanan tekrarlayan bir yapı ve tekrar başına iki disülfid bağı içeren korunmuş bir desene sahip yaklaşık 60 amino asitten oluşan kompleman kontrol protein (CCP) tekrarları şeklindedir.

Çözünür düzenleyici proteinler, C4b-bağlayan protein ve faktör H

C4b bağlayıcı protein (C4bp) ve faktör H (FH), hem yıkılmayı hızlandıran hem de kofaktör aktiviteleri olan sıvı fazlı düzenleyici proteinlerdir. C4bp, multimerik yapıda olup, her biri sekiz CCP içeren yedi özdeş alt birimden oluşur. Faktör H, 20 CCP'den oluşan tek zincirli bir proteindir. C4bp, KY'nin C4b ve C4b içeren konvertazlarına (C4b2b, C4b2b3b) özgüdür. Faktör H ise C3b ve C3b içeren konvertazları (C3bBb, C3bBb3b, C4b2b3b) düzenler. Faktör H eksikliği, kazanılmış C3 eksikliğine yol açar. Faktör H üzerinde bulunan, siyalik asitleri tanıyan siyalik asit ve glikosaminoglikanlar gibi ek bağlanma yerleri, AY'nin hedef yüzeydeki aktivasyonunun düzenlenmesini sağlar.

Membran düzenleyici proteinler

Kompleman aktivasyonunu düzenleyiciler (RCA) ailesi, membran düzenleyici proteinleri bozunma hızlandırıcı faktör (CD55, "*decay accelerating factor*", DAF), membran kofaktör proteini (CD46, "*membrane cofactor protein*", MCP) ve kompleman reseptörleri CR1 (CD35) ve CR2'yi (CD21) içerir. CD55 (DAF) ve CD46 (MCP), adından da anlaşılacağı üzere, hücre membranları üzerinde kompleman aktivasyonunu inhibe eden sırasıyla bozunma hızlandırıcı aktiviteye ve/veya kofaktör aktivitesine sahiptir. Her birinin, sadece dört CCP'den oluşan hücre dışı bir alanı vardır. Bir glikozil-fosfatidil-inositol (GPI)-çapalanmış protein olan CD55 ve zarı geçen (transmembran) protein olan CD46, kan hücreleri üzerinde, CD46'dan yoksun eritrositler hariç, yaygın bir şekilde dağılmıştır. Çözünür CD55 ayrıca çoğu biyolojik sıvıda bulunur. Her ikisi de hücreleri kompleman aracılı lizisten korur. CD35 (CR1) bozunma hızlandırma ve kofaktör aktivitesine sahiptir ve bağlı C3b için bir reseptördür.

Kompleman C2 reseptörünü inhibe eden bir inhibitör protein CRIT'tir ("*complement receptor inhibitor trispanning*"). Üç adet N-terminal transmembran kısma sahiptir, C4b'ye bağlanmak için C2 ile rekabet eder, KY C3 konvertazının oluşumunu engeller. CRIT başlangıçta *Schistosoma* ve *Trypanosoma* parazitleri üzerinde tanımlanmış ve daha sonra nötrofiller ve eritrositler hariç olmak üzere insan dokuları ve kan hücreleri üzerinde de yaygın bir şekilde eksprese edildiği bulunmuştur.

Properdin

Properdin (faktör P), diğer düzenleyici proteinlerin aksine, plazma proteini olarak AY'nin C3 ve C5 konvertazlarını stabilize eder, aktivitelerini arttırır. Properdin, aynı 56kDa zincirlerinden oluşan birbirine kovalent olarak bağlı olmayan dimer, trimer, tetramerler olarak bulunur. Bu plazma proteininin çoğu altı trombospondin tip 1 parçasından oluşur. Properdin, C3b ve Bb'ye bağlanır ve AY C3 ve C5 konvertazlarının kendiliğinden veya uyarılmış bozunmasını önler. Multimerik yapısı kümelenmiş C3b ile etkileşimi arttırır. Bağlanmış properdin, AY C3 konvertaz için bir bağlanma yeri sağlamak üzere C3b'yi de toplayabilir.

Membran atak kompleksinin düzenleyicileri

Membran atak kompleksi (MAK) hem sıvı faz hem de membran düzenleyici proteinler tarafından düzenlenir. Çözünür hidrofobik proteinler MAK'ın membranlara katılmasını engeller. Bu aktiviteye sahip iyi bilinen iki protein, *vitronektin* ve *clusterin*dir. Vitronektin, plazma ve hücre dışı matrikstedir ve C5b-7'ye bağlanır. C8 ve C9 yine de komplekse bağlanabilir, ancak zarın insersiyonu ve C9 polimerizasyonu önlenir. Clusterin, C5b-9 ile kompleks oluşturularak membrana insersiyonunu önler. Plazmada, erkek üreme sisteminde ve normal arterlerin endotel hücrelerinde bulunur. Aynı zamanda Alzheimer hastalığında p-amiloid de dahil olmak üzere amiloid birikintileri ile ilişkilidir.

MAK'ın primer membrana bağlı inhibitörü CD59'dur. CD59, çoğu hücre tarafından eksprese edilen GPI ile bağlantılı bir proteindir. CD59, C8 ve C9'a bağlanır ve C9'un birleşme ve polimerizasyonunu önler.

Kompleman Eksiklikleri

Kompleman eksiklikleri primer immün yetmezliklerin %1-6'sını oluşturur, bazı ırklarda bu oran %10'a ulaşabilmektedir. Kompleman sisteminin bilinen neredeyse tüm bileşenlerine ait kazanılmış ve kalıtsal defektler bulunmuştur. Kazanılmış defektler enfeksiyon veya immün kompleks bozukluklarında görülürler. Kompleman sisteminin hemen hemen her bileşenindeki eksiklik genellikle enfeksiyonlara artan duyarlılık ile ilişkilidir.

Kalıtsal defektlerin çoğu otozomal resesif geçişlidir, sadece properdin eksikliği X'e bağlıdır. Gen defektleri proteinin yokluğuna veya proteinde işlev bozukluğuna neden olurlar. Bir kompleman komponentinin tamamen eksik olduğu tespit edilen hastanın heterozigot olan anne-babasinda protein düzeyinin yaklaşık olarak normal düzeyin yarısı olduğu görülür. Bu nedenle yapılacak aile çalışmaları ile etkilenen diğer bireyler belirlenebilir.

Çoğu nadir olarak bulunan genetik defekte etnik ve coğrafi farklılıklar vardır. Örneğin C9 eksikliği Japonya'da %0,1 sıklıkta, en sık görülen kompleman eksikliği iken, Batı ülkelerinde nadir görülür. C2 eksikliği ise Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,01 sıklıkta iken, Japonya'da bildirilen vaka yoktur.

Genel toplumda kalıtsal kompleman eksikliği sıklığının %0,03 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak MBL eksikliği (homozigot form) %3-5 civarı sıklıkta görülebilmektedir.

Primer kompleman eksiklikleri genellikle tekrarlayıcı ve invaziv enfeksiyonlara veya otoimmün hastalıklara yatkınlığa neden olurlar. Kompleman aktivasyonunun klasik ve lektin yollarının ana inhibitörü olan C1 inhibitör eksikliği ise anjiyoödem neden olur.

ESID ("European Society of Immunodeficiencies") kayıt verilerine dayanan yakın tarihli bir analizde, kompleman eksikliği olan hastaların yaklaşık %65'inde ağırlıklı olarak kapsüllü bakterilerin neden olduğu şiddetli invaziv enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bunun tersine, viral, fungal veya parazitik enfeksiyonların sıklığında artış nadiren bildirilmiştir, bu da muhtemelen diğer etkili immün savunma mekanizmaları tarafından kompleman sistemindeki kusurun telafi edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Tablo III'te kompleman eksikliklerinin fenotipik sınıflaması verilmiştir.

KOMPLEMAN EKSİKLİKLERİ					
ENFEKSİYONLARA YATKINLIK					
FAZLA			AZ		
YAYGIN NEISSERIA ENFEKSİYONLARI		REKÜRREN PIYOJENİK ENFEKSİYONLAR	SLE BENZERİ SENDROM	ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM	DİĞER
CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesi yokluğu. Defektif bakterisidal aktivite	Normal CH50, AH50 hemolitik aktivitesi yokluğu	C3 fonksiyon kaybı. C3. OR. CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesinin yokluğu, opsonizasyon ve humoral yanıtta bozukluk	Kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlar. CH50 hemolitik aktivitesi yokluğu	C3 fonksiyon kazanımı. C3. OD. Glomerülonefrit. Artmış kompleman aktivasyonu	C1 inhibitör. <i>SERPİNGI</i> . OD, herediter anjiyoödem. C4/C2 tüketimiyle alternatif kompleman yolağının spontan aktivasyonu
C5 eksikliği. C5	Properdin eksikliği PFC. XL	MASP2 eksikliği. <i>MASP2</i> . OR. İnflamatuvar akciğer hastalığı, otoimmünite	C1q eksikliği. C1QA, C1Q8, C1QC.	Faktör B fonksiyon kazanımı. <i>CFB</i> . OD. Artmış spontan AH50	Membran atak kompleks inhibitör eksikliği. <i>CD59</i> . Hemolitik anemi. Polinöropati.
C6 eksikliği. C6	Faktör D eksikliği. <i>CFD</i> . OR.	Fikolin 3 eksikliği. <i>FCN3</i> . OR. Özellikle akciğerlerde olan enfeksiyonlar; sıt çocuklarında abseler ve nekrotizan enterokolit; Pnömonokokal polisakkaritlere selektif antikor bozukluğu. Fikolin 3 yolağıyla kompleman aktivasyonunun yokluğu.	C1q eksikliği. <i>C1R</i> . Ehlers Danlos fenotipi	Faktör H ilişkili protein eksiklikleri. <i>CFHR1-5</i> . OR ya da OD. Geç başlangıç, yaygın neisserial enfeksiyonlar. Normal CH50, AH50, Faktör H'ye karşı otoantikorlar.	CD55 eksikliği (<i>CHAPLE</i> hastalığı). OR. Protein kaybettiren enteropati, tromboz
C7 eksikliği. C7. +vaskülit			C1q eksikliği. <i>C1S</i> . Multipl otoimmün hastalıklar; Ehlers Danlos fenotipi	Faktör I eksikliği. OR. Enfeksiyonlar, yaygın <i>Neisseria</i> enfeksiyonları, preeklampsi. C3 tüketimiyle alternatif kompleman yolağının spontan aktivasyonu	Periodontal Ehlers Danlos. <i>C1R</i> , <i>C1S</i> . OD fonksiyon kazanımı. Hiperpigmentasyon deri fragilitesi. Normal CH50.
C8 eksikliği. C8A, C8B, C8G			C2 eksikliği. <i>C2</i> . Vaskülit, polimiyozit, ateroskleroz	Trombomodulin eksikliği. <i>THBD</i> . OD. Normal CH50, AH50	
C9 eksikliği. C9. Hafif yatkınlık.			Tam C4 eksikliği. C4A+C4B. OR. Kısmi eksiklik yaygın (C4A ya da C4B) ve konak yanıtında hafif etki ediyorsa benziyor	Membran faktörler protein eksikliği. <i>CD46</i> . OD. Glomerülonefrit. Enfeksiyonlar, preeklampsi. Alternatif kompleman yolağının inhibitörü. Azalmış C3b bağlanması.	

Şekil II. Kompleman eksiklikleri (fenotipik sınıflama)

OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, SLE: sistemik lupus eritematozus

Kompleman eksikliklerinde replasman tedavisi, herediter anjiyoödem hariçinde, klinik rutine ulaşmamıştır. Bu durum kısmen kompleman proteinlerinin hızlı metabolizmasına bağlıdır.

Aşağıda kısaca kompleman aktivasyon yolağındaki defektlerden bahsedilecektir.

Klasik yolaktaki kompleman bileşeni eksiklikleri (C1q/C1r/C1s, C4 ve C2 eksiklikleri)

Klasik yolak IgM ve IgG (G1, G2, G3 alt grupları) içeren immün kompleksler ve C-reaktif protein (CRP) gibi diğer ajanlar tarafından aktive edilir. C1, C1q, C1r ve C1s alt birimlerinden oluşur. C1q immün komplekteki antikorların komşu iki Fc kısmına bağlanır. C1q ayrıca CRP, uzun pentraksin-3, ölü hücreler, matriks bileşenleri, SIGN-R1'e de bağlanabilir. C1q'nun bağlanması serin proteaz aktivitesine sahip olan C1r'nin enzimatik olarak aktivasyonuna ve bunun da yine bir serin proteaz olan C1s'i aktive etmesine neden olur. C1s daha sonra C4'ü C4a ve C4b'ye parçalar. C4b immün komplekse kovalen

bağlarla bağlanır. C2 de C4b veya immün komplekse bağlanır ve C1s tarafından C2a ve C2b'ye parçalanır. Hedef hücre yüzeyindeki C2a ve C4b klasik yolak C3 konvertazını oluşturur ve C3'ü C3a ve C3b'ye parçalar. C3b hedef hücre yüzeyine tutunur, fagositlerin CR1 reseptörüne bağlama kapasitesi sayesinde opsonin görevi görür. C3b ayrıca C4bC2a ile etkileşerek C5 konvertazı oluşturur. Tüm kompleman yolakları aynı şekilde gram negatif bakteri lizisini sağlayan C5b-C9 aktivasyonu (Membran atak kompleksi) ile sonlanır.

Klasik yolak ile kompleman aktivasyonu antikorla bağlı diğer hücrelerle birlikte kapsüllü *S. pneumoniae* ve *H. Influenzae* suşları gibi piyojenik bakterileri de opsonize eder.

C1q eksikliğinin genetik mutasyonları farklılık göstermektedir, Türkiye ve Güneydoğu Avrupa'da *CIQA* geni 2. ekzonda aynı mutasyon görülürken diğer bölgelerde farklı mutasyonlar saptanmıştır. Bu farklılık nedeniyle sıklığı tahmin edilememektedir. C1q eksikliğinde *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* gibi kapsüllü bakterilerle olan enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır, hastaların üçte birinden yarısına kadar değişen oranlarda enfeksiyonlara yatkınlık gösterir. Bununla birlikte C1q apoptotik hücrelerin temizlenmesinde önemli olup doku homeostazı ve yenilenmesine katılır. C1q eksikliği olan hastaların ilk şikayetleri enfeksiyondan daha ziyade otoimmün hastalıkların cilt lezyonları şeklindedir. Literatürde C1q eksikliği olup erişkin yaşa geldiğinde sistemik lupus eritematozus (SLE) ve benzeri hastalık gelişmemiş olan sadece iki vaka vardır.

Sistemik lupus eritematozus gelişiminden sorumlu başlıca mekanizmalar olarak, immün komplekslerin ve apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılmasının bozulması ve beraberinde komplemana bağlı B hücre toleransının kaybı olduğu düşünülmektedir. Kompleman eksikliğine bağlı olarak apoptotik hücrelerin ortamdan temizlenmesi kusurludur ve bu durum otoantijenlerin dendritik hücrelere sürekli sunulmasına neden olur. Komplekslerin dolaşımdan temizlenememesi, doku hasarına ve otoantijenik materyallerin dolaşıma salınması sonucunda otoimmün bir yanıtın gelişmesine neden olabilir. Anormal lenfosit aktivasyonu, B hücresi negatif seleksiyonunun başarısızlığı ile anerjiden kaçan ve otoantikorların üretimiyle sonuçlanan otoreaktif klonlara neden olabilir.

C1r ve/veya C1s eksiklikleri oldukça nadirdir ve birkaç vaka takdimi dışında genellikle birlikte seyreder. Hastaların yaklaşık %60'ında SLE ve benzeri hastalıklar görülür; ayrıca kapsüllü bakterilerle enfeksiyon sıklığı artmıştır.

C4, MHC sınıf III bölgesinde farklı genlerde yer alan C4A ve C4B olmak üzere iki izotipe sahiptir, kompleman proteinleri içerisinde en polimorfik kalıtılan bileşendir. *C4A* gen kopyasındaki azlık ve C4 eksikliği SLE'ye yatkınlık oluşturur. Diğer klasik yolak bileşenlerindeki eksikliklerde olduğu gibi C4 eksikliğinde kapsüllü bakterilerle olan enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. C4 izotiplerindeki eksikliklerle enfeksiyonlar arasındaki bağlantı net olmamakla birlikte bazı çalışmalarda çocuklarda invaziv bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı bulunmuştur.

C2 geni MHC sınıf III bölgesinde yer almaktadır, C2 eksikliğinin %90'ından fazlasına *HLA-B*18*, *S042*, *DRB1*15*'te 28bp delesyonu neden olmaktadır. Bu nedenle C2 eksikliği tek başına enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilen düşük IgG2 ve IgG4 seviyeleri gibi serum immünglobulin düzeylerinde anormalliklerle ilişkilidir. C2 eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlıktan bağımsız olarak otoimmün hastalıklar, ateroskleroz ve kalp hastalıklarında da artış rapor edilmiştir.

Sistemik lupus eritematozus gelişme insidansı, C1q eksikliğinde %90, C4 eksikliğinde %75, C1r ve C1s eksikliğinde %55, C2 eksikliğinde %20'dir. Klasik yolaktaki kompleman eksikliğine ikincil olan SLE, SLE'li hastaların çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır ve bu tip hastaların kliniğinde döküntü ve glomerülonefrit baskındır, anti DNA antikor pozitifliği sıklığı düşüktür.

Tedavi, ortaya çıkan bulguların tedavisine dayanır. Otoimmün hastalıklarda erken kompleman protein eksikliklerinin gösterilmesi gereklidir. Tekrarlayan enfeksiyonlarda ise uygun antibiyotiklerle tedavi ve duyarlı olunan mikroorganizmalara karşı aşılama yapılmalıdır. C1q'nun diğer faktörlerden farklı olarak esas kaynağının karaciğer yerine kemik iliği olması nedeniyle ağır C1 eksikliği ve ağır SLE olan hastalarda kemik iliği transplantasyonu, şimdiye kadar insan çalışması olmamakla birlikte, gündeme gelebilir.

Lektin yolağındaki kompleman bileşeni eksiklikleri (MBL ve MASP2 eksiklikleri)

Lektin yolağı klasik yolağa benzer, ancak bu yolakta antikorun mikrobiyal antijene bağlanması yerine, MBL ve fikolin gibi bazı lektinlerin mikroorganizma üzerindeki karbonhidrat grubuna bağlanması söz konusudur. Daha sonra C1r ve C1s ile benzer olan MBL ilişkili serin proteaz 1 (MASP1) ve MASP2, C2 ve C4'ü parçalayarak C3 konvertazı (C4bC2a) oluşturur, ardından klasik yolaktaki gibi terminal bileşenler aktive olur.

MBL eksikliğinin homozigot formu genel olarak toplumda %3-5 oranında görülür ve insanlarda tanımlanan en sık protein eksikliğidir. MBL düzeyi gestasyonel ve postnatal yaş ile pozitif ilişki içindedir. MBL'nin tamamen eksik olması enfeksiyona yatkınlıkla seyredebilir, yüksek seviyedeki protein de artmış kompleman aktivasyonuna bağlıdır, doku hasarına neden olur.

MBL eksikliğinin klinik önemi Fikolin-3 ve MASP-2 eksikliğine göre daha tartışmalı olduğu için MBL eksikliği “*International Union of Immunological Societies*” (IUIS) tarafından birincil immün defekt olarak sınıflandırılmamıştır. Dahl ve arkadaşları tarafından yapılmış büyük bir popülasyon temelli çalışmada, MBL-eksik genotipin homozigot taşıyıcılarında, taşıyıcı olmayanlara kıyasla enfeksiyonlara artmış bir duyarlılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalarda, MBL eksikliğine neden olan *MBL2* gen polimorfizmlerinde spesifik bakteriyel, viral veya parazitik hastalıkların ilerlemesi riskinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, MBL defeklerinin özellikle diğer immün sistem kusurlarına yol açan faktörlerle beraber olduğunda klinik olarak anlamlı hale geldiği öne sürülmüştür. Akkiz immün sistemi henüz tam olarak gelişmemiş yenidoğanlarda ve bebeklerde düşük MBL seviyeleri veya aktivitesi ile tanımlanan MBL eksikliği, şiddetli bakteriyel solunum yolu ve meningokok enfeksiyonları geliştirme riskinde ve pnömonokokkal sepsise bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, düşük doğum ağırlıklı bebekleri araştıran yakın tarihli bir çalışmada genotip (0/0) çoğunlukla çok düşük MBL seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. MBL eksikliği 32-36. gestasyonel haftada doğan bebeklerde artmış gram negatif sepsis sıklığı ve hayatın ilk 24 haftasında artmış idrar yolu enfeksiyonu ve veziküler stomatit ile ilişkili bulunmuştur.

MBL eksikliğinin kemoterapi kaynaklı immün baskılanma altındaki hastalarda enfeksiyon riskine katkıda bulunup bulunmadığı tartışmalıdır. Bununla birlikte, MBL eksikliğinin romatoid artritli ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar alan hastalarda enfeksiyon riskini artırdığına dair yeni kanıtlar da vardır. Bu durum da MBL eksikliğinin değişmiş immün sistem yanıtı durumunda enfeksiyona yatkınlık oluşturduğunu desteklemektedir. Bunun aksine, MBL eksikliği, tüberküloz gibi bazı bulaşıcı hastalık durumlarında koruyucu etkiler de gösterebilir. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda düşük serum MBL konsantrasyonları ile ilişkili MBL varyantlarında artış gözlenmiştir, bu da MBL eksikliğinin koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Bu varsayımla uyumlu olarak, MBL'den yoksun bir

genotipin, potansiyel olarak bu hücre içi patojenlerin makrofajlar tarafından MBL aracılı alımını azaltarak, *Mycobacterium africanum* kaynaklı tüberküloza karşı koruma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaları içeren bir kohort çalışmasında, MBL eksikliği olan bireylerde, hava yollarında daha yüksek bir mikrobiyal çeşitlilik ve önemli bir KOAH patojeni olan *H.influenzae* ile kolonizasyonun azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, solunum yollarının inflamasyonunun azalması ve hastalığın şiddetinin daha az olması ile ilişkilendirilmiştir.

MASP2 eksikliğinin artmış enfeksiyon duyarlılığı ve otoimmüniteye neden olduğu rapor edilmiştir. SLE hastalarında MBL eksikliği insidansı 2-3 kat artmıştır. MBL varyant genlerinin artmış enfeksiyon riskinin yanısıra artmış kardiyovasküler hastalık ile de ilişkisi bulunmuştur.

Erken çocukluk döneminde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve yaşamın ilerleyen yıllarında serebral apse, ağır pnömoni atakları ile gelen bir hastada Fikolin-3 eksikliği tanımlanmıştır. Yine genetik çalışmalarla Fikolin-2'yi kodlayan genlerdeki poliformizim lepra ve Chagas hastalığına karşı duyarlılığın artmasına neden olduğu gösterilmiştir.

MBL ve MASP2 eksikliği ELISA ile değerlendirilebilir. MBL'nin bağlanma ve C4 aktivasyonu kapasitesini gösteren fonksiyonel bir test de tanımlanmıştır.

Rekürren enfeksiyonu olan hastalar antibiyotik profilaksisi ve polivalan pnömokok aşısı ile immünizasyondan fayda görebilirler. Eşlik eden diğer immün yetmezlik durumlarından biri olan hastalara MBL destek tedavisi verilebilir.

Alternatif yolaktaki kompleman bileşeni eksiklikleri (Faktör D ve properdin eksiklikleri)

Alternatif yolak, doğal immün sistemde önemli role sahiptir. Aktivasyon için tetikleyiciye, antijen-antikör kompleksine veya lektine gereksinim duymadan kendiliğinden aktive olabilir. Plazmada C3 düşük hızda devamlı olarak parçalanmaktadır ve alternatif yolak C3 oluşumu ile başlar. Faktör B, C3'e bağlandığında C3 konvertaz aktivitesi başlar. Daha sonra daima aktif olan Faktör D, Faktör B'yi parçalar ve C3'ü C3a ve C3b'ye parçalayarak alternatif yolak C3 konvertazı olan C3Bb'yi oluşturur. C3b, kompleman düzenleyicilerin olmadığı durumda hücre yüzeyine bağlanırsa kompleman proteinleri hızla aktive olur.

Properdin, C3bBb kompleksini stabilize eder. Bu kompleks yeni C3 konvertazların oluşumuna neden olacak birçok C3 molekülünü aktive eder. Bu yolla sadece alternatif yolak değil, klasik ve alternatif yolak aktivasyonu da güçlenir. C3b, C3 konvertazla birleşerek alternatif yolak C5 konvertazını oluşturur. Klasik yolak ve lektin yolağında olduğu gibi terminal yolak aktive olur. Kompleman aktivasyonunun pozitif düzenleyicisi olan properdinin son zamanlarda lipopolisakkariti tanıyıcı molekül özelliği de olduğu ve alternatif yolak aktivasyonunu başlattığı gösterilmiştir. Bu durum properdin eksikliğinde *Neisseria* kökenli enfeksiyonlara yatkınlığı açıklayabilir.

Properdin eksikliği X'e bağlı kalıtılmaktadır, üç formu vardır. Tip 1, properdin proteininin tam eksikliği; tip 2, protein düzeyinde düşüklük (normalin %1-10'u), tip 3 ise normal düzeyde ancak disfonksiyone properdin ile karakterizedir. Tip 1 properdin eksikliğinde fulminan ve fatal meningokok enfeksiyonları riski 250 kat artmıştır.

Membran atak kompleksi yetersiz hastalarda meningokok enfeksiyonları sıklıkla hafif bir hastalık seyri gösterirken, properdin eksikliği olan hastalarda azalan bakteri lizisinin bir sonucu olarak LPS salınımının azalması nedeniyle ölüm oranı %65'e varan fulminant dissemine enfeksiyonlar görülmektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar nadirdir.

Alternatif kompleman eksikliklerinde özellikle properdin eksikliği olan bireylerde tetraavalan meningokok aşısı ile aşılama yapılmalıdır. Hastalara erken dönemde antibiyotik tedavisi başlanması zorunludur.

-Kompleman C3 eksikliği

Kompleman C3 eksikliği nadir görülür ve otozomal resesif kalıtım gösterir. C3 kompleman sisteminin en önemli proteini olup aktivasyonu hem doğal hem adaptif immün yanıtta önemlidir. Kompleman aktivasyonunda her yolak değişik şekilde aktive olur ve C3'ün C3a ve C3b'ye parçalanması noktasında birleşirler. C3b, C5 konvertaz oluşumunda gereklidir, ayrıca mikroorganizmaların yüzeylerine kovalen bağlarla bağlanarak fagositik hücrede bulunan kompleman reseptörleri (CR1, CR3 ve CR4) için ligand görevi görür. Bu, enfeksiyona karşı kompleman savunmasının en önemli mekanizmasıdır. C3a ise mast hücresi ve bazofildeki reseptörüne (C3aR) anafilatoksin olarak bağlanır ve histamin gibi inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması için tetikleyici görev görür. Patojenlerin opsonizasyonunda önemli görevi olan C3'ün primer

ve sekonder eksikliklerinde yaşamın erken dönemlerinde ağır ve tekrarlayıcı piyoenik enfeksiyonlar görülür. Hastalarda yetersiz opsonizasyon nedeniyle *N. meningitidis*, *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.aerogenes*, *H.influenza* ve *E.coli* gibi bakterilerle enfeksiyonlar oluşur. Edinsel C3 eksikliği faktör H ve I eksikliklerinde veya C3 nefritik faktör (C3NeF) varlığında görülebilir.

C3 eksikliği esas olarak enfeksiyonlarla ilişkili olmasına rağmen vaskülit, nefrit gibi immün aracılı hastalıklar da sık görülür.

C3 fonksiyonel ve kantitatif olarak ölçülebilir. Kompleman aktivitesi tarama testlerinde klasik, lektin ve alternatif yolak aktivitesinde azalma görülür. Hastalar erken dönemde antibakteriyel tedavi başlanması, profilaktik antibiyotik tedavisi ve aşılardan fayda görürler.

Terminal yolak bileşenlerinin (C5-C9) eksiklikleri

Kompleman komponenti C5'in parçalanarak C5a ve C5b'yi oluşturması üç yolakta da ortaktır. Konvertaz ile oluşan C5b, C6 ve C7 ile bağlanarak terminal C5b-9 kompleksi oluşumunu başlatır. C5b-7 lipid membran varlığında daha sonra C8'e ve bir veya daha fazla C9 molekülüne bağlanır. Bu membran kompleksi, MAK olarak adlandırılır. *Neisseria* suşları gibi belirli bazı mikroorganizmaların ve regülatuar proteinler tarafından korunmayan hedef hücrelerin parçalanmasında görev yapar. C5a ise anafilatoksin ve kemotaktik faktör olarak görev yapar, inflammatuar hücrelerden vazoaaktif mediatör salınımını tetikler. Terminal kompleman komponent eksiklikleri otozomal resesif geçişlidir.

Diğer invaziv bakteriyel hastalıklarla da bağlantılı olan alternatif yolak ve C3 eksikliklerinin aksine, MAK'ın eksiklikleri neredeyse tamamen *Neisseria* kökenli enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bazı hastalarda otoimmün bulgular rapor edilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, MAK bileşenlerinden herhangi birinin eksikliği olan hastalar, *Neisseria* kökenli enfeksiyonlara yakalanma konusunda 1,000-10,000 kat daha yüksek risk taşırlar. Yine bu hastaların yaklaşık %40'ında tekrarlayan *Neisseria* enfeksiyonları gelişir. Hastalarda meningokokal serogrulardan W-135 ve Y sıklıkla görülür, ancak nadiren ölümcül seyredir.

Dikkat çekici bir şekilde, anti-C5 antikoru eculizumab ile tedaviye bağlı ikincil bir C5 eksikliği, şiddetli meningokok enfeksiyonlarının riskini artırır. Bu patojenlere karşı aşılama ile enfeksiyon riski önemli ölçüde azaltılabilir. Bu

bulgu da *Neisseria* kökenli patojenlerin başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması için MAK aracılı bakteriyolizin önemini vurgulamaktadır.

İzole subtotal C6 eksikliği diğer terminal yolak bileşenlerinin aksine meningokokal enfeksiyonlarla ilişkili bulunmamıştır. C9 eksikliğinde de meningokokal enfeksiyon sıklığı daha azdır.

Kompleman eksikliğine bağlı olarak invazif meningokok hastalığı riski taşıyan hastalar için A, C, W-135 ve Y serogruplarını kapsayan tetravalan konjuge aşı ve serogrup B'yi kapsayan monovalan protein bazlı aşı ile aşılama tavsiye edilmektedir. Yine bu hastalarda erken dönemde antibiyotik tedavisi başlanması gereklidir.

Tetravalan aşı ile aşılanmanın, MAK eksikliği olan hastalarda tekrarlayan *N. meningitidis* kaynaklı enfeksiyon riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, aşı tarafından hedeflenen serogruplar ile yeniden enfeksiyonlar, bazı aşılanmış hastalarda hala görülmektedir. Bu durum kompleman eksikliği olan hastalarda aşı ile korumanın yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Bu bulguyla uyumlu olarak, sağlıklı kontrollere kıyasla kompleman eksikliği olan çocuklarda meningokok B aşısının immünojenitesinde azalma bildirilmiştir. Ayrıca, ilgili serotiplere karşı önceden aşılama rağmen Eculizumab ile tedavi edilen hastalarda meningokok enfeksiyonları hakkında vaka bildirimleri bulunmaktadır. Normal bireylere göre kompleman eksikliği olanlarda aşılama başarısızlığının artmasının, aşılama ile indüklenen meningokokal antikor seviyelerinin daha hızlı düşüşüyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, kompleman eksikliği olan hastalarda, meningokoklara karşı ana immün aracılı koruma mekanizması olarak kabul edilen opsonofagositik aktivite, aşılanmış bireylerin kanında Eculizumab tarafından inhibe edilmektedir. Bu bulgular göz önüne alındığında, meningokok enfeksiyonu riski taşıyan kompleman eksikliği olan hastalar yakından izlenmeli ve enfeksiyon belirtilerini fark ettiklerinde derhal tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Kompleman regülatuar protein (C1 inhibitör, Faktör I, Faktör H, CD46, CD55, CD59) eksiklikleri

Kompleman aktivasyonu kompleman inhibitörleri ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. Düzenleyici moleküller C3 ve C5 konvertazın hızla ve çoğalarak artışı ve terminal C5b-C9 kompleksinin oluşumunu baskırlar.

C1 inhibitör proteini (C1INH), kovalen bağlı C1r₂-C1s₂ komplekslerini bağlayarak ve C1q'dan ayırarak C1r-C1s(C1INH)₂ kompleksini oluşturur, klasik yolak aktivasyonunu önler. C1INH eksikliği sonucu C1s baskılanamaz, C1s birçok C4 molekülünü parçalar, kontrol edilemeyen C4a ve C4b oluşumu da kendini dolaşımında C4 düzeylerinin düşük oluşu ile gösterir. C1INH, aynı zamanda MASP'nin aktif bölgelerini bloke ederek lektin yolağının aktivasyonunu önler. C1 esteraz inhibitör eksikliği, otozomal dominant geçişlidir. Yaklaşık olarak 1/50.000 kişide görülür. Hastalarda larinks ve bağırsak mukozasında, yüzde ve ekstremitelerde tekrarlayan ödem atakları ile karakterize olan anji-oödem tablosu ortaya çıkar. Bağırsak duvar ödemeine bağlı olarak kolik tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusma şeklinde ataklar görülebilir. Tablo, herediter anjiyonörotik ödem (HAÖ) olarak adlandırılır. Bulgular, kallikrein-kinin sisteminin baskılanamaması nedeniyle kontrol edilemeyen bradikinin salınım artışına dayanır. Semptomlar hafif travma, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi bazı ilaçlar ve psikolojik stres ile tetiklenebilir. Dolaşımdaki C1INH ve C4 seviyelerinin düşük oluşu C1INH yokluğu ile karakterize tip I HAÖ tablosunda önemli iken, C1INH fonksiyonel eksikliğine bağlı olan tip II HAÖ tablosunda plazma C1INH aktivitesi değerlendirilmelidir. Kazanılmış C1INH eksikliği, lenfoma ve otoimmün durumlarda olduğu gibi lenfoproliferasyonun artışı ile ilişkilidir, C1q konsantrasyonları genellikle düşüktür ve sıklıkla C1INH'ye karşı antikorlar görülür. Literatürde homozigot HAÖ tek bir vakada bildirilmiştir ve kliniği heterozigot formla aynıdır. HAÖ'de enfeksiyonlar nadiren bildirilmiştir, az miktardaki C4 ve C2 klasik yolak üzerinden enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabilir. Akut atak tedavisinde taze donmuş plazma infüzyonu veya C1INH konsantresi infüzyonu ile replasman yapılırken, atakların önlenmesi, atak sıklığının azalmasında dolaşımdaki fonksiyonel C1INH seviyelerini artıran bir anabolik sterooid olan danazol etkilidir.

Diğer bir regülatör protein olan kompleman faktör I hücre membranına birleşik C3b ve C4b'yi parçalar. Düzenleyici etkisi için C4 bağlayıcı protein (C4BP), faktör H gibi birçok kofaktör moleküle ihtiyaç duyar. Bu iki molekül klasik, alternatif ve lektin yolaklarının kuvvetli inhibitörleridir. Kompleman faktör H, faktör I'nın C3b'yi parçalamasını uyarırken, alternatif yolak C3 konvertazı olan C3bBb'den Bb'yi ayırır. CD46 ve CD55 (DAF), C4BP ve faktör H'yi düzenlerler. Bunlar faktör I kofaktörü gibi işlev görerek hem C3, hem de C5 konvertazın ayrılmasını sağlarlar, C4 ve C3 aşamasında inhibitör etki gösterirler.

Kompleman protektin (CD59), bir hücre membran proteindir, C8 ve C9'u bağlar, C5b-C9 kompleksine katılmalarını önler. Bu durumda MAK oluşmaz.

Düzenleyici komponentler olan faktör H ve faktör I defektlerinde ve C3NeF gibi otoantikörlerin kontrol edilemeyen kompleman aktivasyonu sonucu membranoproliferatif glomerülonefrit gelişir.

Faktör H eksikliğinde görülen enfeksiyonlar faktör B ve C3'ün sekonder eksikliğine bağlıdır. Faktör H eksikliğinin aksine, faktör H gen polimorfizmi sonucu dolaşımda artan faktör H'nin meningokok serogrup C enfeksiyonu riskini arttırdığı gösterilmiştir.

C3 glomerülopati (C3G), *dense* depozit hastalığı (DDH) ve C3 glomerülonefriti (C3GN) dahil olmak üzere birkaç nadir glomerülonefrit tipini içeren yeni bir hastalık sınıflandırmasıdır. Hastalık patogenezi heterojendir ve gelişiminden hem otoimmün hem de genetik faktörler sorumludur. Neden olabilecek potansiyel genetik varyantlar olarak *C3*, *CFB*, *CFH*, *CFI* ve *CFHR1-CFHR5* bulunmuştur. Hem nadir hem de yaygın varyantlar bir arada bulunabilir ve hastalığa karşı artan duyarlılıkla ilişkilidir. Bu hastalıklarda en yaygın histolojik özellik, C3'ün glomerüllerde mezengiyal kısımda, subendotelyal alanda veya glomerular bazal membran (GBM) boyunca birikmesidir. Düşük serum C3, ancak normal C4 seviyeleri ortak bir bulgudur. C3NeF aktivitesi DDH'li hastaların yaklaşık % 80'inde ve C3GN'li hastaların % 45'inde bulunur.

Daha önce membranoproliferatif glomerülonefrit tip II (MPGN II) olarak adlandırılan DDH, alternatif kompleman yolağının aşırı aktivasyonuna bağlı tanımlanmış ilk nefropatidir. DDH'de ve daha az sıklıkla diğer MPGN formlarında C3NeF bulunur. Düşük C3 plazma seviyeleri ile birlikte ciddi şekilde azalmış kompleman hemolitik aktivitesi tipik bulgudur ve C3NeF için test yapılmasını gerektirir. C3NeF'in yanı sıra, DDH'de C3b, FH ve FB'ye karşı da otoantikörler tespit edilmiştir. Atipik hemolitik üremik sendroma (HÜS) benzer şekilde, DDH ve MPGN I hastaları da *CFHR3-CFHR1*, *CFHR5*, *CFI*, *MCP/CD46* ve *C3* genlerinde mutasyonlar veya polimorfizmler taşıyabilmektedir.

Atipik HÜS'ten farklı olarak, DDH'deki mutasyonlar endotelyal hücreler üzerindeki kompleman kontrolünü bozmaz, ancak C3 seviyeleri önemli ölçüde azalmış olup plazmada kompleman sisteminde düzensizlik vardır. C3-pozitif ve immünoglobulin negatif C3 glomerülonefritin (C3GN) prognozu kötüdür ve hastaların yaklaşık % 50'sinde geç çocukluk döneminde son dönem böbrek

hastalığı gelişir. C3GN, alternatif yolağın sıvı fazda veya spesifik glomerüler yüzeylerde (yani GBM, mezengiyum) düzensiz olmasından kaynaklanır. Bu durum esas olarak alternatif yolağı stabilize ederek aktive eden antikorlardan ya da C3 konvertaz veya özellikle *CFH*, *CFI*, *CFB* ve *C3* olmak üzere kompleman ile ilişkili genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.

Atipik HÜS, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Vakaların yaklaşık %50'sinde, tamamlayıcı faktör genlerinin kaybı (örneğin *CFH*, *CFI*, *MCP/CD46*) veya fonksiyon artışı (*C3*, *CFB*) mutasyonları, delesyonlar, gen yeniden düzenlemeleri (örneğin *CFH* ve *CFHR1/CFHR3* arasında) veya otoantikörler (örneğin FH'ye karşı), vasküler endotel seviyesinde sınırlanmamış bir lokal kompleman aktivasyonu için moleküler altyapı sağlar. Yakın zamanda bildirildiği gibi, çoğu genetik atipik HÜS vakası heterozigottur ve *CFH* (% 25-30), *CD46* (% 8-10), *C3* ve *CFI* (her biri % 4-8) ve *CFB* (% 1-4) genlerindeki varyantlara dayandırılır. Bununla birlikte, Shigatoksin üreten *E.coli*'nin neden olduğu diyare pozitif HÜS ve trombotik trombositopenik purpura (TTP), sırasıyla P-selektin ve trombosit trombüsünü içeren mekanizmalar aracılığıyla alternatif yolağın aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Atipik HÜS'te FH'nin sıvı fazındaki düzenleyici işlevi, tanımlanan mutasyonlarla genellikle bozulmazken, atipik HÜS ile ilgili mutasyonların çoğu, endotelial yüzeye FH bağlanması bozulmasına yol açar. Faktör H tarafından kendi yapılarının (glikozaminoglikanlar, anyonik fosfolipidler veya siyalik asit) tanınmasındaki bozulma ve ardından endotelial hücrelere karşı alternatif yolağın saldırısı, *CFH* mutasyonları ile ilgili atipik HÜS'ün altında yatan nedendir. Benzer şekilde, hücre zarındaki kompleman düzenleyici proteinlerdeki (örneğin MCP/CD46) kusurlar, aynı zamanda kompleman aktivasyonunun vasküler endotelium üzerinde uyarılmasına izin vermektedir. Son olarak, C3'teki fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar, bozulmuş regülatör bağlanması nedeniyle alternatif yolağın C3 konvertazının azalmasına neden olurken, FB'nin mutasyonları alternatif yolağın C3 konvertazının oluşumunu hızlandırır ve daha kararlı bir C3 konvertaz oluşturur. Trombotik mikroanjiyopati (TMA) klinik tablosu, diaçil protein kinaz ε'yi (DGKE) kodlayan gendeki mutasyonlarla da ortaya çıkabilir. *DGKE* mutasyonları şimdiye kadar sadece bebek atipik HÜS hastalarında tanımlanmıştır ve bu hastalar tipik olarak ekulizumab tedavisine cevap vermezler veya zayıf cevap verirler. Altta yatan moleküler mekanizmalar ve bu mutasyonların has-

talığa nasıl yol açtığı hala belirsizdir. Bununla birlikte, hedef hücrelerin artmış protrombotik aktivitesinin daha sonra kompleman aktivasyonuna yol açabileceği düşünülebilir. Bu nedenle, en azından küçük çocuklarda uygulanan gen panelinde *DGKE* mutasyonları dikkate alınmalıdır.

Ekulizumab, atipik HÜS için tercih edilen tedavi haline gelmiştir ve bazı diğer kompleman aracılı nefropatlilere de uygulanmıştır. Bu antikor, terminal kompleman kompleksinin sitolitik etkilerini önler, oysa bunun proinflamatuvar C5a salınımı üzerindeki etkisi hala tartışılmaktadır. Eculizumab, yolağın C3 sonrası kısmında etki ettiği için, kompleman yolaklarının erken bileşenlerinin otoimmüniteden koruyucu ve immün sistemi aktive edici işlevlerini korur.

Hematopoetik hücrelerin yüzeyindeki CD55 ve CD59 gibi membran proteinlerinin lipidlerle bağlantısının etkilenmesi, edinsel bir klonal kök hücre bozukluğu olan paroksizmal nokturnal hemoglobinüriye (PNH) neden olur. PNH klinik olarak anemi, tromboz, dispne, göğüs ve karın ağrısı, kronik böbrek hastalığı ve kemik iliği yetmezliği ile ilişkili nadir bir hemolitik bozukluktur. Dünya çapında milyon kişi başına yaklaşık 1-1,5 vaka insidansı ile, esas olarak 30-59 yaşları arasındaki bireyleri etkilemektedir. Kompleman aracılı hemoliz, PNH ile ilişkili morbidite ve mortalitenin altında yatan ana mekanizmadır. Hastalarda %40'ına varan oranda görülen tromboz, PNH'de önde gelen ölüm nedenidir ve sıklıkla hepatik venler (Budd-Chiari sendromu), kavernoöz sinüs, merkezi sinir sistemi venleri, mezenterik damarlar veya cilt damarları gibi birden çok yapıyı içerir. PNH, bir veya daha fazla hematopoietik kök hücre klonunda, fosfatidilinositol glikan ankor biyosentez sınıf A (*PIGA*) genindeki somatik mutasyona bağlıdır. *PIGA*, membran kompleman inhibitörleri CD55 ve CD59 dahil olmak üzere çeşitli moleküllerin yapı taşı olan GPI biyosentezinde yer alır. Klinik semptomların ciddiyeti, allojenik hematopoetik kök hücre naklini ve ekulizumab veya yakın zamanda FDA onayı alan ravulizumab ile kompleman inhibisyonunu içeren tedavi açısından belirleyicidir. Bununla birlikte, anti-C5 inhibitörleri ile önlenemeyen C3'e bağlı ekstrasvasküler hemoliz nedeniyle, tüm hastaların yaklaşık % 25'i transfüzyona bağımlı kalmaya devam etmektedir.

Hematopoetik, stromal, endotelial ve epitelyal hücrelerde geniş çapta eksprese edilen CD55 (bozunma hızlandırma faktörü, DAF), klasik ve alternatif yolun C3 ve C5 konvertazlarının bozunmasını hızlandırarak konakçı hücreleri kompleman aktivasyonuna karşı korur. Son zamanlarda, *CD55* geninin homozigot fonksi-

yon kaybı mutasyonlarına bağlı CD55 eksikliği, kompleman hiperaktivasyonu, anjiyopatik tromboz ve erken başlangıçlı protein kaybettiren enteropati (CHAP-LE sendromu) ile karakterize nadir bir otozomal resesif sendromun moleküler nedeni olarak tanımlanmıştır. Protein kaybettiren enteropati muhtemelen oluşan lenfanjiyektaziden kaynaklanmaktadır ve bazı hastalarda mukozal inflamasyon ile bağlantılıdır. Protein kaybettiren enteropatinin klinik semptomları arasında gastrointestinal hastalık (ishal, karın ağrısı, kusma), hipoalbuminemiye bağlı ödem ve ayrıca büyüme geriliği ve anemi gibi emilim bozukluğunun sonuçları yer alır. Ayrıca hastalar, çok sayıda şiddetli trombotik olaydan etkilenebilir. CD55 protein ekspresyonunun ortadan kaldırılması, periferik kan lökositleri ve submukozal arteriyoller üzerinde C3d ve terminal kompleman komplekslerinin birikimi nedeniyle artmış kompleman aktivasyonu ile ilişkilidir. CD55 eksikliği olan hastaların ekulizumab ile tedavisinin klinik semptomlarda ve laboratuvar parametrelerinde iyileşmeye yol açması, kompleman aktivasyonunun hastalığın patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir.

CD59'un konjenital izole eksikliği nadir görülen bir hastalıktır. Erken bebeklik döneminde hastalarda kronik hemoliz, tekrarlayan inmeler ve kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatiye (CIDP) işaret eden Guillain-Barré sendromu (GBS) benzeri hastalık epizodları görülmektedir. Bu hastalıkta CD59 kodlama dizisinde birkaç mutasyon tanımlanmıştır. Komplikasyonlar muhtemelen intravasküler hemoliz aracılı akut böbrek yetmezliğini ve tromboembolik olayları içerir. Ekulizumab tedavisinin, sadece hemolitik anemiyi değil aynı zamanda nörolojik semptomları da iyileştirmede başarılı olduğu gösterilmiştir.

Lökosit adezyon defekti I (LAD I), ağırlıklı olarak deri ve mukozal yüzeyleri etkileyen, yaşamı tehdit eden tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Ayrıca bu hastalığa sahip bireylerde yara iyileşme süreçleri bozulmuştur. CD18'i kodlayan *ITGB2* genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. CD18, bir integrin alt grubunun S2 alt birimidir. S2-integrin reseptörlerinin ekspresyonunda azalmayla sonuçlanan 200'den fazla CD18 mutasyonu tanımlanmıştır. Bu reseptörler, lökosit adezyonu ve göçünün yanı sıra C3'e bağlı opsonofagositozun temel araçları olduklarından ve ayrıca akkiz immün yanıtların da düzenlenmesinde rol oynadıklarından, bunların eksikliği veya azalmış ekspresyonu, ağır bir immün sistem kusuru ile ilişkilidir. LAD I yaşamında ilk aylarında gelişir. Hastalık şiddeti ve sağkalım lökositlerdeki CD18 ekspresyonu seviyelerinin derecesi ile ilişkilidir. Hematopoetik kök

hücre nakli ciddi şekilde etkilenen hastalar için tek tedavidir, nakil yapılmaması halinde iki yaşına kadar hayatta kalma oranı bu hastalar için % 39'dur.

Kompleman eksikliği düşündüren klinik durumlar ve yapılacak tetkikler *Tablo III*'te özetlenmiştir.

Tablo III. Kompleman eksikliği düşündüren klinik durumlar ve yapılacak tetkikler (1 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Hastalık	İlişkili durum-Testler
Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar	CH50, APH50, ELISA, C3, C3a/C3d ^a C5-C9 (özellikle Neisserial enfeksiyonlarda) Properdin (özellikle Neisserial enfeksiyonlarda) MBL (özellikle Neisserial enfeksiyonlarda)
Sistemik lupus eritematozus	CH50 C4(C4A/B) C3a/C3d ^a Anti-C1q otoantikorları
Anjiyoödem	C1 esteraz inhibitörü antijenik ve fonksiyonel analizi C4 C1q Oto anti-C1 inhibitör (kazanılmış otoimmün form)
Atipik hemolitik üremik sendrom	CH50, APH50 C3 C3a/C3d ^a Faktör H Faktör I Faktör B Anti-faktör H antikorları
Membranoproliferatif glomerülonefrit	CH50, APH50 C3 C3a/C3d ^a 3 nefritik faktör Faktör H Faktör I Anti-faktör H antikorları
Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri	CD55, CD59 (FACSCAN) Asit lizis testi

^a Artmış kullanıma bağlı kompleman eksikliğini dışlamak için

KAYNAKLAR

1. Botto M, Kirschfink M, Macor P, et al. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol*. 2009;46:2774-2783
2. Bousfiha. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40:66–81
3. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:328-332.
4. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:563-568.
5. Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S262-271.
6. Mahmoudi M, Mollnes TE, Kuijpers TW, Roos D. Complement Deficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi, Notarangelo LD (eds): *Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis and Management*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2008.
7. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S182-194.
8. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011;48:1643-1655
9. Trouw LA, Daha MR. Role of complement in innate immunity and host defense. *Immunol Lett*. 2011;138:35-37
10. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344(14):1058-1066.
11. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344(15):1140-1144.

İMMÜN FENOKOPİLER

Dr. Armağan KESKİN*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Fenokopi, oluşan hastalık fenotipinin bir genetik mutasyon sonucu değil, çevresel koşullarla oluşmasıdır. Antisitokin otoantikörler, sitokinlere karşı yüksek titrede nötralizan antikör gelişimi ile karakterize immün yetmezliği olan bir grup hastada tanımlanmıştır. Hayatı tehdit edebilen birçok hastalığa sebep olmaktadır. Klinik tablo, hedef sitokin yolağında genetik defekti olan hastalarinkine benzerdir. Bu antisitokin antikörler IgG yapısındadır.

Son zamanlarda çeşitli primer immün yetmezlikler, antisitokin otoantikörlerin bulunmasıyla ortaya çıkan fenokopileri ile eşleştirilmiştir. Bunlar:

- Anti-IFN γ otoantikörleri ve buna bağlı gelişen dissemine non-tüberküloz mikobakteri (NTM) enfeksiyonları ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar
- Anti-IL17A, anti-IL17F ve anti-IL22 otoantikörlerine bağlı gelişen kronik mukokütanöz kandidiyazis
- Anti-IL6 otoantikörlerine bağlı gelişen stafilokokkal deri enfeksiyonları
- Anti-GM-CSF otoantikörlerine bağlı gelişen pulmoner alveolar proteinozis (PAP) bu başlıkta tanımlanan hastalıklardır. Bu grup çok çeşitli hastalıklar içermekle birlikte (anti-EPO otoantikörleri, anti-osteoprotegerin otoantikörleri, vb.) bu bölümde yalnızca enfeksiyonlara duyarlılık artışı ile seyreden hastalıklar anlatılacaktır.

Anti-IL6 Otoantikörler ve Rekürren Stafilokokkal Enfeksiyonlar

IL6, proinflamatuvar etkileri olan pleiotropik bir sitokindir. Birçok immün ve non-immün hücre tarafından üretilir. Bunlar B ve T hücreler, makrofajlar, si-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

noviyal hücreler, endotel hücreleri ve hepatositlerdir. IL6, akut ve kronik inflamasyonun gelişiminde görev alır, karaciğerde akut faz cevabını düzenler. Reseptörü IL6R α ve gp130'dan oluşur. Gp130 sinyal iletiminden sorumludur. Bu iletimde “*signal transducer and activator of transcription 3*” (STAT3) görev alır ve sonuç olarak C reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A üretilir.

IL6 aracılı doğal immün cevabın oluşmasını engelleyen faktörler, konağın mikrobiyal patojenlere direncini azaltabilir.

Otozomal dominant *STAT3* mutasyonları tekrarlayan stafilokokkal cilt enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. Anti-IL6 otoantikörlerinin, ortak bir mekanizma kullandığı düşünülmektedir.

Anti-IL6 otoantikörleri ilk olarak Paul ve arkadaşları tarafından su çiçeği enfeksiyonu ve sivrisinek ısırığının komplikasyonu olarak gelişen, tekrarlayan *Staphylococcus aureus* absesi ve selülitli olan Haitili bir çocukta gösterilmiştir. Ağır enfeksiyona rağmen ölçülemeyecek düzeydeki CRP nedeniyle IL6 yolağında bozukluk düşünülmüştür. Japonya'dan Nanki ve arkadaşları tarafından *Staphylococcal aureus* selülitli ve *Streptococcus intermedius* ve *Escherichia coli* ampiyemi olan iki hasta bildirilmiştir.

Çekya'da Bloomfield ve arkadaşları tarafından bildirilen bir vakada ise farklı olarak bu otoantikörlerin yol açtığı ciddi sistemik enfeksiyon bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar olarak sistemik inflamasyon bulguları ile septik şok nedeniyle izlenen ancak CRP ve IL6 yüksekliği saptanmayan 20 aylık kız hasta raporlanmıştır.

Üç çalışmada da ağır enfeksiyona rağmen CRP düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması, araştırmacılara IL6 yolağında bir bozukluk olduğunu düşündürmüştür.

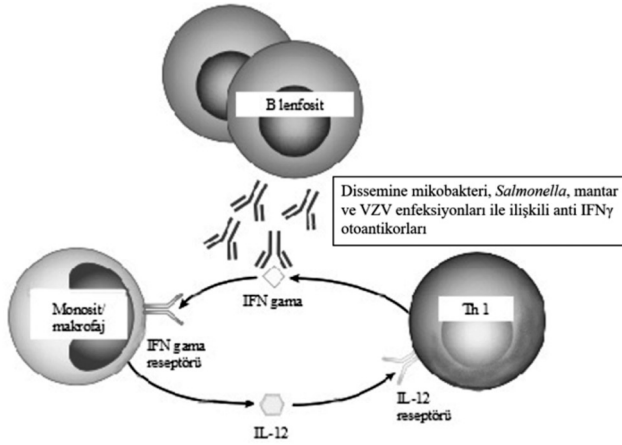
Anti-IL6 otoantikörleri ELISA yöntemi ile gösterilmektedir; ancak çoğu otoantikorda olduğu gibi bu blokan antikörlerin de neden geliştiği bilinmemektedir.

Sonuç olarak endojen anti-IL6 antikörlerine bağlı olarak gelişen IL-6/STAT3/CRP aksının bozukluğu enfeksiyona rağmen akut faz cevabının gelişmemesinin nedeni olarak düşünülmektedir. Böyle durumlarda bu otoantikörlerin araştırılması önerilmektedir.

Anti-IFN γ Otoantikorları ve İntraselüler Patojenlere Duyarlılık

IFN γ , T “helper” 1 (Th1) ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından üretilir. İntraselüler patojenlere karşı konak savunmasında esastır.

IFN- reseptörü (IFN γ R), monositlerde eksprese edilir, IFN γ R1 ve IFN γ R2 adında iki alt birimden oluşur. IFN γ ’nın reseptörüne bağlanmasıyla Janus kinaz 2 (JAK2) ve Janus kinaz 1 (JAK1) fosforilasyonu olur. Bunu STAT1 ke-netlenmesi, fosforilasyonu takip eder ve sonuç olarak makrofaj aktivasyonu, farklılaşması ve “*tumor necrosis factor α* ” (TNF α), IL12 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin sentezi gerçekleşir (Şekil 1).



Şekil 1. Anti IFN γ otoantikorları

IFN γ -IL12 aksındaki bozukluklar MSMD’ye (“*mendelian susceptibility to mycobacterial disease*”) ve intraselüler patojen enfeksiyonlarına duyarlılığa sebep olmaktadır. Bu yolakla ilgili IFN γ R1, IFN γ R2, STAT1, IL12p40, IL12Rb1, “*nuclear factor- κ B (NF- κ B) essential modulator*” (NEMO), “*IFN regulatory factor 8*” (IRF8), “*IFN-stimulated gene*” (ISG) gen mutasyonları da benzer fenotipe sebep olmaktadır. Bu hastalarda non-tüberküloz *Mycobacterium*, non-tifo *Salmonella*, *Penicillium*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Burkholderia pseudomallei* ve varicella-zoster virüs (VZV) enfeksiyonlarına yatkınlık artmıştır. Lenf nodları, deri, kemik ve yumuşak doku daha sık etkilenmesine rağmen tüm organ sistemleri etkilenebilir. Hastaların %50’sinin steril reaktif dermatoz geliştirdiği gözlenmiş ve en sık olarak nötrofilik der-

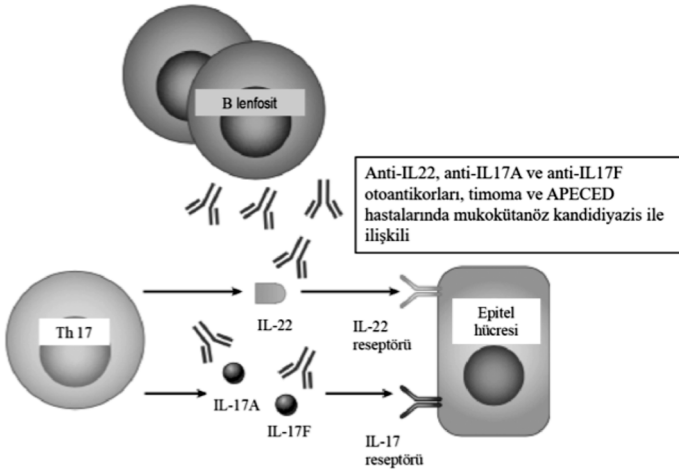
matoz gösterilmiştir. Buna ek olarak eritema nodozum, püstüler psöriazis ve ekzantematöz püstülozis de görülmektedir.

Tedavi enfeksiyon etkenine göre belirlenmektedir. Rituksimab tedavisinin antikor titrelerinde veya antikorların nötralizan kapasitesini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. IFN- γ , intravenöz immünglobulin (IVIG), steroid, plazmaferes ve siklofosfamid diğer denenen tedavi seçenekleri arasındadır.

MSMD tanılı hastaların bulguları çocukluk döneminde başlamasına rağmen bildirilen anti-IFN γ otoantikorlarına sahip hastaların tümü öncesinde sağlıklı olan erişkinlerdir. Büyük çoğunluğu Asya doğumlu Asyalılardır. Yakın zamanda “*human leukocyte antigen-antigen D related*” (HLA-DR) ve HLA-DQ ilişkisi gösterilmiştir. Amerika doğumlu beyaz ırktan bir hastanın da bildirilmesi, patogenezin karmaşıklığını göstermektedir.

Anti-IL17 ve Anti-IL22 Otoantikorları ve Kronik Mukokütanöz Kandidiyazis (CMC)

IL17A ve IL17F proinflamatuvar sitokinlerdir. Birlikte homodimer ya da heterodimer yapı oluşturarak reseptörleri IL17RA ve IL17RC'ye bağlanır ve NF-KB'yi aktive ederler. IL22 ise T lenfositler ve NK hücreler tarafından üretilir. IL17A/F ve IL22 proinflamatuvar sitokinleri uyarak granülopoezi indükler, nötrofillerin ve antimikrobiyal peptidlerin üretilmesini sağlar (Şekil II).



Şekil II. Anti IL-17 ve IL-22 otoantikorları

IL17RA otozomal resesif mutasyonu ve *IL17F* otozomal dominant mutasyonu olan iki ailede mukozal kandidiyazise kalıtsal duyarlılık gösterilmiştir. STAT3 eksikliği, CARD9 eksikliği gibi Th17 bozukluğu olan hastalıklarda kronik mukokütanoz kandidiyazis gözlenmesi nedeniyle de IL17'nin bu enfeksiyonda koruyucu rolü olduğu düşünülmüştür.

APECED sendromu, *AIRE* gen mutasyonunun sebep olduğu CMC ile ilişkili mendelyen bir hastalıktır. Klasik triadı hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik ve CMC şeklindedir. APECED, otoimmün bir hastalıktır. Yukarıda bahsedilen mendelyen hastalıkların aksine CMC, APECED'e neden olan genetik defekt ile ilişkili değil, anti-IL17 ve anti-IL22 otoantikörleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda bu otoantikörler ve CMC arasında güçlü ilişki bulunmuştur. Bu otoantikörlerin tanımlanması ve *IL17RA* ve *IL17R* mutasyonu olan hastalarda CMC görülmesi nedensel bir ilişkiye dikkat çekmektedir.

Anti-GM-CSF Otoantikörleri ve Pulmoner Alveolar Proteinozis (PAP)

GM-CSF, hematopoetik kök hücre büyüme faktörüdür. GM-CSF reseptörüne bağlanır. Bu reseptör birçok hücrede eksprese edilir. Bu hücreler; nötrofiller, makrofaj öncülleri, dendritik hücreler, eritrosit öncülleri ve megakaryositlerdir. GM-CSF'in reseptörüne bağlanması sonucu STAT5 fosforilasyonu, nükleer translokasyon ve transkripsiyon faktörü olan PU.1'in indüksiyonu gerçekleşir.

PAP ilk olarak 1958 yılında tanımlanmıştır. Primer PAP, GM-CSF reseptörü alt birimlerindeki mutasyon sonucunda oluşur, bulgular genellikle yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkar ve ağır solunum yetmezliğine ilerleme görülür. Otoimmün PAP ise nötralizan anti-GM-CSF otoantikörleri nedeniyle oluşur, ortanca yaş 39'dur. Klinik ağır solunum yetmezliğinden kendiliğinden iyileşmeye kadar değişebilir.

Tedavi yaklaşımları, hastalığın sonuçlarını tedavi etmek veya otoantikoru hedefleyen terapiler şeklindedir. PAP'ta terapötik bronkoalveolar lavaj uygulanmaktadır, ekzojen GM-CSF verilebilir. Tedaviye dirençli vakalarda otoantikör seviyesini azaltılarak blokajı azaltılmaya çalışılmaktadır.

Anti-IFN γ otoantikoru olan bir hastaya antimikobakteriyellere ek olarak plazmaferez uygulanmış ve siklofosfamid tedavisi verilmiştir. Bir PAP hastasında ve anti-IFN γ otoantikoru nedeniyle immün yetmezliği olan bir hastada rituksimab tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir.

Antisitokin otoantikorları hem sağlıklı erişkinlerde hem de çeşitli hastalıklarda gösterilmiştir. Varlıkları normal homeostatik mekanizma ve direkt patojenite arasında değişen bir klinik durumla sonuçlanmaktadır.

Günümüzde idiyopatik olarak tanımlanan bazı hastalıkların da belki de henüz bilinmeyen sinyal yollarına ya da hücre tiplerine karşı gelişmiş nötralizan antikorlar ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Primer immün yetmezlik fenokopileri *Tablo I* de özetlenmiştir.

Tablo I. Primer immün yetmezlik fenokopileri ve temel özellikleri (2 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri	
Somatik mutasyonlarla ilişkili olanlar	Otoantikorlarla ilişkili olanlar
Splenomegali, lenfadenopati, otoimmün sitopeniler. Bozulmuş lenfosit apoptozu. ALPS-SFAS (Otoimmün lenfoproliferatif sendrom). TNFRSF6 somatik mutasyonu. RALD (RAS ilişkili otoimmün lenfoproliferatif hastalık). Sporadik. Granülositoz, monositoz. ALPS benzeri.	Kronik mukokütanöz kandidiyazis (izole ya da APECED ile birlikte) IL1 ve/veya IL22'ye karşı otoantikorlar Endokrinopati, kronik mukokütanöz kandidiyazis. <i>AIRE</i> germline mutasyonu. Mikobakterilere duyarlılık ile seyreden erişkin başlangıçlı immün yetmezlik. IFNγ'ya karşı otoantikorlar. Mikobakteriyel, fungal, Salmonella, VZV enfeksiyonlar. Kombine immün yetmezlik. MSMD.
Kriyoprinopati (Muckle-Wells, CINCA, NOMID benzeri sendrom). NLRP3 mutasyonu. Ürtiker benzeri döküntü, artropati, nörolojik semptomlar.	Tekrarlayan deri enfeksiyonları. IL6'ya karşı otoantikorlar. Stafilokok enfeksiyonları/STAT3 eksikliği Pulmoner alveolar proteinozis. GM-CSF'e karşı otoantikorlar. Pulmoner alveolar proteinozis, kriptokokkalmenenjit, dissemine nokardiozis/CSF2RA eksikliği
STAT5b somatik mutasyonu ilişkili hipereozinofilik sendrom. STAT5b mutasyonu. Atopik dermatit, ürtikeryal döküntü, diyare, eozinofili.	Edinilmiş anjiyödem. C1 inhibitörüne karşı otoantikorlar. Anjiyödem/C1 inhibitör eksikliği. Atipik hemolitik üremik sendrom. Faktör H'ye karşı otoantikorlar. Alternatif kompleman yolağının spontan aktivasyonu. Timoma ilişkili hipogamaglobulinemi (Good sendromu). Çeşitli sitokinlere karşı otoantikorlar. İnvazif bakteriyel, viral veya fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmünite, saf eritroid aplazi, liken planus, sitopeni, kolit, diyare, B hücre yokluğu.

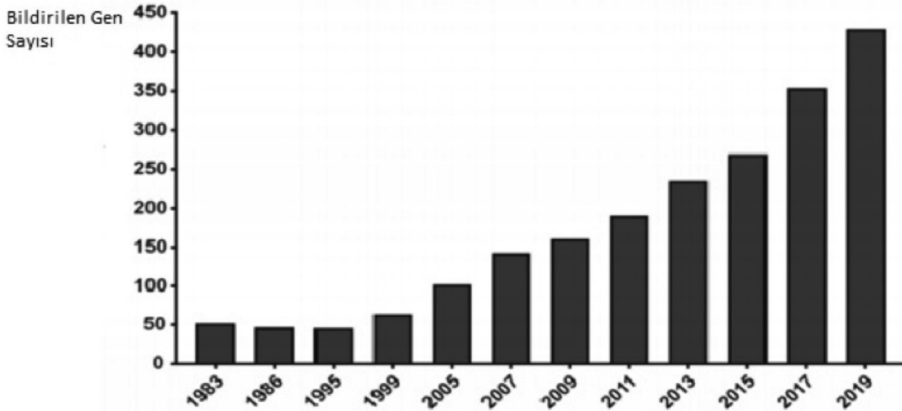
KAYNAKLAR

1. Bloomfield M, Parackova Z, Cabelova T, et al. Anti-IL6 Autoantibodies in an Infant With CRP-Less Septic Shock. *Front Immunol*. 2019;10:2629.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66-81.
3. Gupta S, Browne SK. Autoantibody-Mediated Phenocopies of Primary Immunodeficiency Diseases. In *Clinical Immunology*, Elsevier. 2019;561-567.
4. Hase I, Morimoto K, Sakagami T, et al. Patient ethnicity and causative species determine the manifestations of anti-interferon-gamma autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial disease: a review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;88(4):308-315.
5. Hong GH, Ortega-Villa AM, Hunsberger S, et al. Natural History and Evolution of Anti-Interferon- γ Autoantibody-Associated Immunodeficiency Syndrome in Thailand and the United States. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):53-62.
6. Kampitak T, Suwanpimolkul G, Browne S, et al. Anti-interferon- γ autoantibody and opportunistic infections: case series and review of the literature. *Infection* 2011;39:65–71.
7. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207:299–308.
8. Ku CL, Lin CH, Chang SW, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies are strongly associated with HLA-DR*15:02/16:02 and HLA-DQ*05:01/05:02 across Southeast Asia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:945–948.
9. Xie YL, Rosen LB, Sereti I, et al. Severe paradoxical reaction during treatment of disseminated tuberculosis in a patient with neutralizing anti-IFN- γ autoantibodies. *Clin Infect Dis* 2016;62:770–773.

YENİ TANIMLANAN PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

Dr. Nergiz KENDİRCİ*, Dr. İlhan TEZCAN**

Primer immün yetmezlikler (PİY); enfeksiyonlara duyarlılığın artması, otoimmünite, otoinflamatuar hastalıklar, alerji ve/veya malignite gibi klinik tablolarla seyredabilen heterojen bir grup hastalıktır. Yeni nesil dizileme uygulamasıyla birlikte PİY'ye neden olan yeni gen defektlerinin tanımlanması artış göstermektedir (*Şekil I*). Yeni tanımlanan primer immün yetmezliklerle birlikte PİY prevalansının 1/1000-1/5000 olabileceği tahmin edilmektedir .



Şekil I. Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği PİY Raporlarına göre yeni primer immün yetmezliklerin yıllık keşif sayısı

Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği'nin (UİDB) 2019 yılında yayınladığı raporla birlikte PİY'e neden olan genetik defektlerin sayısı 430'a yükselmiş-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

tir. Ayrıca kemik iliği yetmezlikleri de ilk defa 2019 yılında PİY sınıflamasına dahil edilmiştir. UİDB'nin 2019 yılı PİY sınıflaması *Tablo 1*'de sunulmuştur.

Tablo 1. Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği 2019 primer immün yetmezlik sınıflaması

1. Hücresel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler
2. Sendromik ve ek özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler
3. Baskın olarak antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagositler sistem sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları
6. Yapısal ve doğal immünite bozuklukları
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. PİY fenokopileri (somatik mutasyonlar otoantikorlarla kazanılmış bozukluklar)

2021 yılında yayınlanan UİDB raporunda immün yetmezliğe neden olan yeni 26 genetik defekt bildirilmiştir. Son üç yılda tanımlanmış olan primer immün yetmezliklerin başlıcaları, dahil edildikleri sınıflarına göre ele alınacaktır.

1. Hücresel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler

RAC2 fonksiyon kazanımı mutasyonu: RAC2 bir GTPaz olup nötrofil kemotaksisin temel düzenleyicisidir. Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz kompleksinin sitozolik düzenleyici bir bileşenidir. RAC2 genindeki otozomal dominant fonksiyonel mutasyon sonucunda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, herpetik enfeksiyonlara duyarlılık, T ve B hücre sayısında azalma, immünglobulin seviyelerinde düşüklük, anormal nötrofil göçü, aşırı reaktif oksijen türleri üretimi ve nötrofillerde büyük makropinositik veziküller ile seyreden klinik tablo meydana gelmektedir.

ICOSL (indüklenebilir T hücre kostimülatör ligand) eksikliği: ICOSL antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir ve lenf nodlarının germinal merkezlerindeki aktive T hücrelerinin yüzeyindeki ICOS yoluyla kostimülasyonu sağlayarak etkili bir antikor aracılı immünite gelişimini sağlar. *ICOSLG*

genindeki otozomal resesif mutasyon sonucunda; CD4+, CD8+ ve hafıza T hücrelerinde, naif B ve hafıza B hücrelerinde azalma ile birlikte ilerleyici nötropeni, hipogamaglobulinemi, tekrarlayan solunum ve gastrointestinal sistem ve herpes enfeksiyonları meydana gelir.

IKAROS eksikliği: IKAROS hematopoez boyunca eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür ve lenfoid ve miyeloid farklılaşmayı düzenler. *IKZF1* genindeki otozomal dominant (dominant negatif) mutasyon sonucunda; T hücre ve monosit disfonksiyonu, B hücre, nötrofil ve eosinofil sayısında düşüklük, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve erken başlangıçlı kombine immün yetmezlik kliniği meydana gelmektedir .

Polimeraz delta eksikliği: Polimeraz delta ökaryotik genomun duplikasyonu için esansiyel olup POLD1, POLD2, POLD3 ve POLD4'den oluşan heterodimer yapıya sahiptir. POLD1 ve POLD2 alt birimlerini etkileyen otozomal resesif mutasyonlar nörogelişimsel gerilikle birlikte kombine immün yetmezliğe neden olur. Bu olgularda; T, B ve doğal öldürücü hücre sayısı azalmıştır. İmmünglobulin düzeyleri düşük olup, tekrarlayan solunum yolu ve cilt enfeksiyonları, siğiller ve molluscum contagiosum görülmektedir .

RELA haplo yetersizliği: Nükleer faktör-KB ailesi transkripsiyon faktörleri, doğal ve adaptif immüniteyi kontrol eden binlerce geni düzenlemektedir. Transkripsiyon faktörleri beş alt birimin (NF-KB1/p50, NF-KB2/p52, RELA/p65, c-REL ve REL-B) hetero veya homodimerlerinden oluşur. *RELA* genindeki otozomal dominant mutasyon sonucunda NF-KB aktivasyonu bozulur, kronik mukokutanöz ülserasyon ve inflamatuvar sitokin üretiminde azalma meydana gelmektedir.

c-Rel eksikliği: c-Rel nükleer faktör-KB ailesinden bir transkripsiyon faktörü olup T ve B hücre fonksiyonları için kritik öneme sahiptir. c-Rel, IL2, IFN γ , IL12, IL21 ve IL23'ü kodlayan genlerin promoter bölgelerine bağlanır. *REL* genindeki otozomal resesif mutasyon; azalmış hafıza T ve B hücreleri, hipogamaglobulinemi, zayıf aşı yanıtları ve tekrarlayan bakteri, mikobakteri, *Salmonella* ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olur.

F-BAR “domain only protein” 1 (FCHO1) eksikliği: Klatrin aracılı endositoz, ökaryotik hücrelerin hücre yüzey kargo proteinlerini ve hücre dışı proteinleri hücre içine aldığı ana mekanizmadır. F-BAR domain only protein 1 ve 2 (FCHO1/FCHO2) klatrin kaplı çukurcukların oluşumunda rol oynamakta-

dır. *FCHOI* geninde otozomal resesif mutasyon, derin T hücre lenfopenisi ve azalmış T hücre proliferasyonu ile birlikte, tekrarlayan viral, bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon ve büyüme geriliği ile seyreden klinik tabloya neden olur.

PAX1 (Paired Box 1) eksikliği: *PAX1*, *Paired Box* transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesi olup embriyogenez esnasında kritik bir rol oynamaktadır. İnsan embriyogenez esnasında timus, tonsiller, paratiroid bezi ve orta kulak gelişimini sağlayan faringeal poşlarda eksprese edilir. Yamazaki ve arkadaşları fasiyal dismorfizm, dış kulak yolu anormallikleri, işitme bozuklukları, brankial fistül veya kistler, vertebra anomalileri, ve hafif düzeyde entelektüel bozukluk ile karakterize nadir bir hastalık olan otofasioservikal sendrom tip 2 (OTFCS2) tanısı olan sekiz olguda, *PAX1* geninde homozigot mutasyon saptamıştır. Olgularda T- B+ NK+ ağır kombine immün yetmezlik kliniği olup hematopoetik kök hücre nakli (HKN) sonrası donör kimerizmine rağmen T hücre yetmezliği düzeltilememiştir. Bu olgularda timus transplantasyonunun küratif tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir.

SLP76 eksikliği: T hücre reseptörü (TCR) sinyal yolağı immün yanıt için önemli olan çok sayıda proteinden oluşur. SLP76 hem TCR sinyal yolağında hem de diğer hematopoetik yolaklarda anahtar bir proteindir. Eksikliğinde azalmış T hücre sayısı, bozulmuş CD4/CD8 T hücre oranı, düşük T hücre reseptör ekspresyon halka (TREC) sayısı, azalmış “*class switched*” hafıza B hücre sayısı, ağır nötrofilik bozukluklar ve bozulmuş trombosit agregasyonu görülür.

MCM10 (mini kromozomal maintance complex member 10) eksikliği: Mace ve arkadaşları 2020 yılında, CMV enfeksiyonu nedeniyle ölen bir çocukta *MCM10* geninde homozigot mutasyon saptamışlardır. *MCM10* doğal öldürücü (NK) hücrelerin terminal matürasyonu için gerekli olup eksikliğinde hafif lenfopeni, azalmış doğal öldürücü hücre sayısı ve fonksiyonu ve azalmış B hücre sayısı görülür.

2. Sendromik ve Ek Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikler

ZNF341 eksikliği: *ZNF341*, *STAT3*’ün (“*Signal transducer and activator of transcription 3*”) transkripsiyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. *ZNF341* geninde otozomal resesif mutasyon hastalığa neden olur. Yüzde hafif

düzeyde dismorfizm, erken başlangıçlı egzema, mukokutanöz kandidiyazis, bakteriyel cilt enfeksiyonları, tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, akciğer apseleri ve pnömatoseller, kemik kırıkları ve süt dişlerinin retansiyonu görülür. T *helper* 17 (Th17), NK hücreler ve hafıza B hücreleri azalmış, IgE ve IgG düzeyleri artmıştır. Aşı yanıtları azalmıştır.

ERBIN eksikliği: 2017 yılında Lyons ve arkadaşları, ERBIN proteinini kodlayan *ERBB2IP* geninde otozomal dominant fonksiyon kaybı mutasyonu olan bir aile bildirmiştir. Bu hastaların alerjik ve bağ doku özellikleri (artmış IgE düzeyi, eozinofilik özofajit, eklemlerde artmış mobilite, ve vasküler anomaliler) STAT3 fonksiyon kaybı mutasyonu olan olgular ile benzerlik göstermekte ancak ERBIN eksikliği olan olgularda mukozal *Candida* enfeksiyonlarına duyarlılık gözlenmemektedir. Bu iki hastalık arasındaki benzerliğin; STAT3 aktivasyonunun ERBIN ekspresyonunu artırması ve STAT3/ERBIN/SMAD2/3 kompleksi oluşturarak “*transforming growth factor β* ” (TGF β) aktivitesini inhibe etmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. ERBIN eksikliği olan hastalarda TGF β yolağının aktivasyonu sonucunda düzenleyici T hücrelerin sayısı ve naif T lenfositlerde IL4R α ekspresyonu artmaktadır.

İnterlökin 6 reseptör eksikliği: Hücre yüzeyindeki IL6 reseptörü ligand bağlayan IL6 reseptörü ve sinyal ileten gp130 (IL6ST) şeklinde iki transmembran zincirden oluşur. İnterlökin 6, IL6 reseptörüne bağlandığında sinyal iletimi başlar, Janus kinazlar gp130’a dahil edilir ve sonuç olarak STAT1 ve STAT3 aktivasyonuna aracılık edilir. *IL6R* genindeki otozomal resesif mutasyon hastalığa neden olur. T hücre sayıları ve doğal öldürücü hücre sayıları normal veya artmıştır. Toplam B hücre sayısı normal iken “*class switched*” hafıza B hücreleri azalmıştır. İmmünglobulin M düzeyi değişken olup, IgG ve IgA düzeyi normal veya düşüktür. İmmünglobulin E düzeyi çok yüksektir. Tekrarlayan piyogenik enfeksiyonlar, soğuk apseler, ağır egzema ve serumda artmış IL6 seviyesi görülür.

İnterlökin 6 signal transducer (IL6ST) eksikliği: Gp130 koreseptörünü kodlayan gende (*IL6ST*) otozomal resesif mutasyon immün yetmezlik tablosuna ve kraniosinostoza yol açmaktadır. Th17 hücre ve hafıza B hücre sayısı azalmıştır. İmmünglobulin E düzeyi yüksek olup; aşı yanıtları değişken düzeyde etkilenmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar, egzema, akciğer apsesi, pnömatosel, kemik kırıkları, skolyoz ve süt dişlerinin retansiyonu görülür.

Ligaz 1 eksikliği: Maffucci ve arkadaşları, 2018 yılında DNA Ligaz 1'i kodlayan *LIG1* geninde biallelik mutasyon saptadıkları üçü akraba olan beş olgunun moleküler, hücresel ve klinik özelliklerini bildirmiştir. Bu hastalarda lenfopeni, dolaşımda artmış oranda $\gamma\delta$ T hücreleri, T hücrelerinde mitojenlere azalmış yanıt, hipogamaglobulinemi ve azalmış aşı yanıtları, makrositik eritrositler, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, büyüme geriliği, güneş ve radyasyon duyarlılığı saptamışlardır.

FOXN1 haplo yetersizliği: Timus adaptif immünitenin ana organıdır ve kemik iliği kökenli erken timik öncüllerden, periferik dolaşıma çıkmaya hazır matür T hücrelerine kadar olan tüm T hücre farklılaşması timusta gerçekleşir. Fonksiyonel bir timusun gelişimi, FOX transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesi olan ve timus ve ciltte epitelyal hücrelerin gelişimini düzenleyen FOXN1'e tam anlamıyla bağımlıdır. 2019 yılında Bosticardo ve arkadaşları *FOXN1* geninde otozomal dominant mutasyonu olan olgularında; doğumdan itibaren düşük TREC sayısı ve özellikle CD8+ T hücreleri etkileyen lenfopeni, normal veya düşük sayıda B hücreleri, tekrarlayan viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, egzema ve dermatit ile seyreden cilt tutulumu ve tırnak distrofisi olduğunu bildirmiştir.

Loeys-Dietz sendromu (TGFB reseptör 1 ve 2 eksikliği): Loeys-Dietz sendromu ilk defa 2005 yılında otozomal dominant geçişli bir bağ doku hastalığı olarak tanımlanmıştır. Tipik bulguları vasküler tortiozite, özellikle aort kökünü tutan anevrizmalar ve iskelet bulgularıdır. TGFB reseptör 1 (TGFB1) ve 2'yi (TGFB2) kodlayan genlerdeki mutasyonların Loeys-Dietz sendromuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda T ve B hücre sayısı normaldir, IgE düzeyi artmıştır. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, egzema, besin alerjisi, skolyoz, süt dişlerinin retansiyonu ve aort anevrizmaları saptanmıştır.

“Caspase activation and recruitment domain 11” (CARD 11) eksikliği: *CARD11* geni, membranla ilişkili guanilat kinaz ailesinden bir proteini kodlamaktadır. Bu protein ile BCL10 ve MALT1 bir kompleks oluşturur ve bu yapı lenfosit reseptör ilişkisinde “inhibitör of $K\beta$ kinase” (IKK) ve NK- $K\beta$ aktivasyonu için gereklidir. 2017 yılında Zhang ve arkadaşları, ağır atopik dermatiti olan sekiz olguda heterozigot hipomorfik *CARD11* mutasyonu saptamışlardır. Bu olguların immünolojik olmayan bulguları STAT3 ve DOCK8 eksikliğinden daha az belirgindir. Ağır atopik dermatit, eozinofili ve yüksek

IgE düzeyleri benzerdir. T hücrelerin aktivasyonu ve çoğalması azalmış olup, B hücrelerin özellikle de hafıza B hücrelerinin sayısı azalmıştır. Bu hastalarda düşük IgM, normal düzeyde IgG ve artmış düzeyde IgA bildirilmiştir. Hem NF-KB hem de mTOR 1 yolağında aktivasyon bozulmuştur. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kutanöz viral enfeksiyonlar, lenfoma görülür.

“Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta” (IKBKB) fonksiyon kazanımı mutasyonu sonucunda anhidrotik ektodermal displazi: NF-KB, bir transkripsiyon faktörü ailesidir ve birçok dokuda gen ekspresyonunu düzenlemektedir. Ayrıca lenfosit hemostazisi ve aktivasyonunda, self toleransın devamında önemli fonksiyonları vardır. *IKBKB* geni, *IKK2*’yi (“*inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta*”) kodlar ve *IKK2* NF-KB sinyali aktive eder. *IKBKB* geninde fonksiyonel mutasyon sonucunda hem NF-KB sinyali artar hem de T ve B hücrelerinin fonksiyonları bozulur. Bu olgularda T hücre sayısı azalmış ve TCR aktivasyonu zayıflamıştır. B hücreler normal sayıdadır ancak fonksiyonlarında azalma vardır ve hipogamaglobulinemi görülür. Tekrarlayan bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar ve değişken düzeyde ektodermal defektler izlenir.

Triko-hepato-enterik sendrom: Triko- hepato-enterik sendrom (sendromik diyare) nadir bir hastalıktır ve inatçı ishal, yüzde dismorfizm, intrauterin gelişme geriliği, saç anomalileri ve immün yetmezlikle karakterizedir. İlk defa 1977’de Verloes ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Fabre ve arkadaşları tarafından 2010 yılında *TTC37* mutasyonu saptanan olgular bildirilmiştir. Ancak bu grubun bazı vakalarında klinik uyumlu olmasına rağmen mutasyon saptanmamıştır. *TTC37*’nin Ski-3p’nin homoloğu olması nedeniyle bu olgularda diğer Ski-kompleks proteinlerinin sorumlu olabileceği düşünülmüş ve *SKIVL2* geninde mutasyon saptanmıştır. Bu olgularda IFN γ üretimi bozulmuş ve hafıza B hücre sayısı azalmıştır. Hipogamaglobulinemi izlenmektedir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, karaciğer sirozu, erken başlangıçlı ve inatçı diyare diğer klinik bulgularıdır.

STAT5B eksikliği (otozomal dominant): *STAT5B* büyüme hormonun anahtar sinyal ileticisi olup otozomal resesif mutasyonlarında ağır büyüme hormonu duyarsızlığı ile birlikte akciğer komplikasyonları ve immün yetmezlik meydana gelir. 2018 yılında Klammt ve arkadaşları boy kısalığı nedeniyle araştırılan ve akraba olmayan üç ailede *STAT5B* geninde otozomal dominant

negatif mutasyon saptamışlardır. Bu olgularda egzema ve yüksek IgE seviyesi mevcuttur. Otozomal resesif mutasyonunda gözlenen ağır immün yetmezlik kliniği bu hastalarda saptanmamıştır.

Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili aktive edici mutasyonlar: Hücrelerin hayatta kalabilmesi; oksidatif stres, hipoksi, toksin, infeksiyon gibi stres durumlarına verdiği ani yanıtlara bağlıdır. Bu savunma mekanizmasında geniş bir gen grubu yer alır ve bunlar düzenleyici bölgelerinde bir antioksidan yanıt elementini (ARE) paylaşırlar. ARE, nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (NRF2) ile tanınır. NRF2 bir transkripsiyon faktörüdür ve stresli durumlarda nükleusa giderek ARE'ye bağlanır ve hedef genlerin ekspresyonu sağlar. *NFE2L2* geninde meydana gelen otozomal resesif mutasyon sonucunda klinik tablo meydana gelir. Bildirilen olgularda hafıza B hücreleri ve aşı yanıtları azalmış, hipogamaglobulinemi saptanmıştır. Tekrarlayan solunum yolu ve cilt enfeksiyonları, büyüme ve gelişme geriliği, artmış homosistein düzeyi ve beyinde beyaz cevher lezyonları diğer klinik bulgularıdır.

3. Baskın olarak antikor eksiklikleri

PI10 delta eksikliği: Fosfoinositid 3 kinazlar (PI3Ks); inaktif fosfotidilinozitol-4,5 bifosfanatı (PIP2) biyolojik aktif formu olan PIP3'e fosforilasyonunu katalizler. Bu sinyal ile hücre gelişimini, hayatta kalmasını ve metabolizmasını düzenler. 2019 yılında Cohen ve arkadaşları *PIK3CD* geninde otozomal resesif mutasyonu olan ve ağır bakteriyel enfeksiyon sonucu ölen, agamaglobulinemisi ve çok azalmış B hücreleri olan bir olgu tanımlamıştır.

E47 transkripsiyon faktörü eksikliği: Otozomal resesif agamaglobulinemi, erken B hücre gelişiminde ve fonksiyonlarında sorumlu olabilecek genlerdeki mutasyonlarla karakterize nadir primer immün yetmezliklerdir. Bu genlerden biri de *TCF3* olup immünglobulin gen ekspresyonu için önemli bir transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Quareshi ve arkadaşları 2018 yılında dokuz yaşında, ishal ve tekrarlayan pnömoni öyküsü olan bir kız hastada ilk defa *TCF3* mutasyonunu bildirmişlerdir. Hastada belirgin düşük CD19+ B hücre sayısı ve agamaglobulinemi saptanmıştır.

SLC39A7 (ZIP7) eksikliği: Anzilotti ve arkadaşları 2019 yılında B hücreleri olmayan, agamaglobulinemisi olan ve erken başlangıçlı enfeksiyonları olan,

beş farklı akraba olmayan ailedeki olgularında *SLC39A7* geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. *SLC39A7* genindeki hipomorfik mutasyon hastalığa neden olmaktadır. *SLC39A7* geni endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya çinko taşıyan ZIP7'yi kodlamaktadır.

Hoffman sendromu (TOP2B eksikliği): *TOP2B* geni topoizomeraaz 2β'yı kodlamaktadır. Topoizomeraaz 2β, DNA replikasyonu ve gen transkripsiyonu esnasında topolojik stresi azaltmak için zorunludur. 2001 yılında Hoffman ve arkadaşları etiyolojisi bilinmeyen, otozomal dominant geçişli, sendromik B hücre immün yetmezliği tablosu tanımlamış ve 2019 yılında bu kliniğe *TOP2B* gen mutasyonunun neden olduğunu bildirmişlerdir. Hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlar, yüzde dismorfizm ve bacaklarda anomaliler mevcuttur.

ARHGEF1 eksikliği: Bouafia ve arkadaşları 2019 yılında, iki primer antikör eksikliği olan kardeşte *ARHGEF1* genindeki mutasyon sonucunda ARHGEF1 proteinin ekspresyonunun olmadığını bildirmiştir. Her iki olguda da marjinal zon ve hafıza B hücreleri saptanmazken, transizyonel B hücrelerinde artış olduğu görülmüştür. Mediastinel lenf nodu incelemesinde germinal merkezlerin boyutlarının küçük olduğu ve normalden fazla sayıda plazma hücresi içerdiği saptanmıştır.

SH3KBP1 (CIN85) eksikliği: Keller ve arkadaşları 2018 yılında, erken başlangıçlı ağır bakteriyel enfeksiyon öyküsü olan ve normal B ve T hücre düzeylerine rağmen hipogamaglobulinemisi ve zayıf aşı yanıtları olan iki erkek kardeşte X kromozomunda *CIN85 (SH3KBP1)* geninde mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Her iki olguda da IgG2, G4 ve M düşüklüğü saptanmıştır.

SEC61A1 (Sec61 translocon alfa 1 alt birim) eksikliği: Sec61 translocon alfa 1, Sec61 kompleksinin ana alt birimidir ve endoplazmik retikulum membranına polipeptit ileten ana kanaldır. Plazma hücre farklılaşması esnasında kuvvetle uyarılır. Schubert ve arkadaşları, akraba olmayan iki aileden antikör eksikliği ve ağır tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan 11 olguda *SEC61A1* geninde otozomal dominant mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu olguların B hücre alt grupları normal saptanmıştır ve hepsi intravenöz immunglobulin tedavisine iyi yanıt vermiştir.

RAC2 fonksiyon kaybı mutasyonu: *RAC2* geni, Rho ailesinden guanozin trifosfataz olan (Rho GTPaz) olan ve hücre sinyalizasyonu ve aktin iskeletinin düzenlenmesinde çok önemli olan RAC2'yi (Ras ilişkili C3 botulinum toksin

substrat 2) kodlamaktadır. Alkhairy ve arkadaşları tarafından *RAC2* geninde otozomal resesif mutasyonu olan ve tekrarlayan pnmoni, akut poststreptokoksik glomerulonefrit, faktör XI eksikliği, güneş ışığına maruziyetle artan ürtiker, besin alerjisi ve böbrek yetmezliği olan iki kardeş bildirilmiştir. Her iki olguda ağır B hücre lenfopenisi, tersine dönmüş CD4/CD8+ T hücre oranı ve düzenleyici T hücre sayısında azalma saptanmıştır.

FNIP1 (“folliculin interacting protein 1”) eksikliği: Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) enerji tüketiminin ana sensörü olup açlık, enfeksiyon gibi enerji yoksunluğu durumlarında aktive olur ve konağın savunmasını güçlendirir. AMPK follikülin ve FNIP1 ile etkileşime girmektedir. Niehue ve arkadaşları tarafından *FNIP1* geninde homozigot mutasyon saptanan akraba olmayan beş aileden altı hastada, erken başlangıçlı sinopulmoner enfeksiyonlar, B hücre lenfopenisi, agamaglobulinemi/hipogamaglobulinemi ve konjenital kalp hastalığı (dilate kardiyomiyopati) olduğu bildirilmiştir.

PIK3CG (fosfatidil inositol-4,5 bifosfat 3-kinaz katalitik alt birim gamma) eksikliği: PI3K-AKT-mTOR sinyal yolağı birçok hücresel süreci düzenlemektedir. Fosfatidil inositol 3 kinazlar (PI3K) hücre aktivasyonu, polarizasyonu ve morfolojik adaptasyonu için anahtar sinyal yolağıdır. Ağır hipotoni ve uzamış ateş nedeniyle tetkik edilen, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve akut faz belirteçlerinde artış saptanmayan olgunun hipertrigliseritemisi, trombositopenisi, artmış laktat dehidrogenaz (LDH) ve ferritin düzeyi olması nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz saptanmıştır. 2020 yılında Thian ve arkadaşları olgunun genetik analizinde PI3K γ kompleksinin katalitik alt grubu olan P110 γ 'yı kodlayan *PIK3CG* geninde birleşik heterozigot mutasyon saptamışlardır. Hastaların düzenleyici T hücre, CD8+ T hücre ve hafıza B hücre sayıları azalmış olup akut faz belirteçlerinde tekrarlayan hemofagositik lenfositosis benzeri artış görülmektedir.

CTNNB1 (“ β catenin like protein 1”) eksikliği: Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz (AİD) somatik hipermutasyonu ve sınıf çevirimi (“*class switch*”) kombinasyonunu yönetir ve yüksek afiniteli antikörlerin oluşmasını sağlar. CTNNB1, AİD ile etkileşime girmekte ve mutasyonu AİD'in daha az nükleer translokasyonuna neden olmaktadır. Olguların azalmış hafıza B hücreleri ve ilerleyici hipogamaglobulinemi ve otoimmün sitopeni ile seyreden yaygın değişken immün yetmezlik benzeri kliniği mevcuttur.

APRIL (“a proliferation inducing ligand”) eksikliği: Tümör nekroz faktörü (TNF) ligand süper ailesi ile TNF reseptör süper ailesi arasındaki etkileşim B hücre gelişimi ve matürasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. APRIL, TNF ligand süper ailesinin bir üyesidir ve hafıza B hücrelerinin plazmositlere farklılaşmasını indüklediği bilinmektedir. APRIL’i kodlayan *TNFSF13* geninde homozigot mutasyonu saptanan erişkin bir olguda hipogamaglobulinemi, periferik kanda belirgin azalmış plazma hücre sayısı ve artmış marginal zon B hücresi saptanmıştır.

4. İmmün Disregülasyon Hastalıkları

SLC7A7 eksikliği: Lizinürik protein intoleransı; katyonik aminoasit taşıyıcısının y+LAT1 alt birimini kodlayan *SLC7A7* genindeki otozomal resesif mutasyon sonucunda meydana gelen nadir metabolik bir hastalıktır. Üre siklus bozukluğuna bağlı olarak proteinden zengin gıdalara intolerans ile karakterizedir. y+LAT1 akciğer, dalak, monosit ve makrofajlarda da eksprese edilmektedir. Vaskülit, fagositoz defektleri ve hemofagositik lenfohistiyoitoz gibi immün komplikasyonlar lizinürik protein intoleransı olan olgularda gözlenebilmektedir.

CD122 (IL2RB) eksikliği: IL2’nin reseptörünün IL2R α (CD25), IL2R β (CD122) ve IL2R γ (CD132) şeklinde üç alt birimi bulunmaktadır ve bunların kombinasyonu ile heterotrimer reseptör yapısı oluşur. Bu üç alt birim yüksek afiniteli IL2R’yi oluşturmak için birleşir ve oluşan reseptör CD4+ düzenleyici T hücrelerde eksprese edilir. CD4+ T hücre, CD8+ T hücre, B hücre ve bazı miyeloid kökenli hücrelerin aktivasyonu ile ekspresyonu artar. IL2 reseptörüne ligand bağlandığında IL2R β ve γ alt birimleri fosforilasyona uğrar ve sırasıyla JAK1,3 (Janus tirozin kinaz) ve STAT5’i fosforile eder. STAT5 ise çekirdeğe giderek hücrenin çoğalmasıyla ilgili genlerin transkripsiyonunu uyarır. IL2, T hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve sitolitik aktivitesini güçlü bir şekilde uyarır. Self antijenlere özgü periferik T hücre klonlarının ortadan kaldırılmasını, düzenleyici T hücrelerinin oluşumunu ve devamlılığını sağlayarak periferik toleransın idamesinde anahtar rol oynar. Zhang ve arkadaşları, *IL2RB* geninde otozomal resesif mutasyon bulunan sekiz olgu bildirmişlerdir. Bu olguların hepsinde enteropati, dermatit, otoimmün hemolitik anemi, hipergamaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar (CMV veya EBV viremisi) mevcuttur. Bir olgunun endoskopisinde kolon ve duodenumda kronik infla-

matuar infiltrasyon ve villus atrofi saptamışlardır. Hastaların CD4 + T hücre sayısı normal, CD8+ T hücre ve düzenleyici T hücre sayısı düşük, doğal öldürücü hücre sayısı ise artmış bulunmuştur.

DEF6 eksikliği: Serwas ve arkadaşları otoimmün bulguları olan üç olguda DEF6 geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını ve bunun sistemik otoimmüniteye neden olduğunu bildirmişlerdir. DEF6, CTLA4'ün T hücre yüzeyinde bulunmasını sağlayarak immün homeostazı sağlamaktadır. Serwas ve arkadaşlarının olgusu yaşamın ilk ayında ağır ve sulu ishal ile başvurduğunda yapılan endoskopide gastrik mukozada atrofi ve kolon ve duodenumda T hücre ve eozinofil infiltrasyonu saptanmıştır. Ayrıca hastada, karaciğer ve dalak büyüklüğü, dilate kardiyomiopati ve viral ve bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık olduğu görülmüştür. Olgunun immünolojik değerlendirilmesinde; düşük sayıda CD8+ T hücreleri, düzenleyici T hücreleri ve sınıf çevirimi yapmış B hücreleri, normal aralıkta immünglobulin seviyesi, azalmış aşı yanıtları ve otoantikor pozitifliği (ANCA, antikardiyolipin, anti düz kas antikoru) saptamışlardır. Hastaya 15 aylık iken abatasept ve düzenli intravenöz immünglobulin tedavisi başlanmış, hastanın dört yıllık takibinde otoimmünitenin hiçbir bulgusuna rastlanmamış ve bağırsak inflamasyonu önemli ölçüde azalmıştır.

FERMT1 eksikliği: FERMT1 geni, bir adezyon proteini olan kindlini kodlamaktadır. Kindlin epitele özgü bir protein olup, cilt, periodontal dokular ve kolonda eksprese edilir. Eksikliği ciltte atrofi, fotosensitivite, ilerleyici poikiloderma ve cilt kanserine eğilimle giden klinik tabloya neden olur.

TGFBI eksikliği: TGFBI tarafından kodlanan TGFβ1, TGFβ ailesinin 33 proteininden biridir. Katlarz ve arkadaşları TGFBI geninde otozomal resesif mutasyon saptadıkları üç olguda, ağır inflamatuvar bağırsak hastalığı, epilepsi, beyin atrofi ve posterior lökoensefelopati olduğunu bildirmişlerdir. Olgularının yaşamın ilk ayında kanlı ishali başlamış; kolonoskopide kronik aktif pankolit, difüz eritem, yüzeysel erozyonlar ve birçok pseudo polip saptanmış ve eozinofilik özafajit olduğu gösterilmiştir. Birçok anti inflamatuvar tedaviye yanıtızsız olması üzerine dört yaşında total kolektomi yapılmıştır. Gelişme geriliği de mevcut olan hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesinde beyinde atrofi ve posterior lökoensefelopati olduğu görülmüştür. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve kronik CMV retinitide olan hastanın immünolojik değerlendirmesinde lökositoz, trombositoz, artmış IgG ve E düzeyleri,

azalmış sayıda düzenleyici T ve Th17 hücreleri saptanmıştır ve anti CD3 ile lenfosit proliferasyonu düşüktür.

RIPK1 eksikliği: RIPK1 (“*Receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1*”) inflamasyon ve hücre ölümünün kontrolünde anahtar bir sinyal molekülüdür. Yue Li ve arkadaşları, *RIPK1* geninde biallelik mutasyonu olan sekiz olguda immün yetmezlik ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olduğunu bildirmişlerdir. *RIPK1* mutasyonu; azalmış NF-KB aktivitesi, T ve B hücrelerde bozulmuş farklılaşma, artmış inflazom aktivitesi ve intestinal epitelyal hücrelerde bozulmuş TNFR1 aracılı hücre ölümü ile ilişkilidir.

CD137 (4-1BB) eksikliği: CD137 (4-1BB) TNF reseptör ailesi üyesidir ve TNFRSF9 geni tarafından kodlanır. Aktive T hücrelerde eksprese edilen CD137, CD8+ T hücrelerin sağkalımını, sitotoksitesini ve mitokondrial aktivitesini artırır. Böylece virüslere ve tümörlere karşı bağışıklığı desteklemektedir. 4-1BB için ligand antijen sunan hücrelerde ve EBV ile enfekte olmuş B hücrelerde eksprese edilir. Alosaimi ve arkadaşlarının 2019 yılında bildirdikleri iki olguda; CD8+ T hücrelerin çoğalmasının azaldığı, IFN γ ve perforin ekspresyonunun bozulmuş olduğu ve EBV ile enfekte hücrelere karşı sitotoksitenin azaldığı gösterilmiştir. Hastaların aktive T lenfositlerinde mitokondrial biyogenez, membran potansiyeli ve fonksiyonları belirgin düzeyde azalmıştır. Yazarlar, bu yeni immün yetmezliğin konağın EBV’ye karşı bağışıklığındaki 4-1BB kostimülasyonun kritik önem gösterdiğini vurgulamışlardır.

5. Fagositer Sistem Sayı ve/veya Fonksiyon Bozuklukları

SRP54 eksikliği: Konjenital nötropeniler nadir heterojen bozukluklardır ve olguların yaklaşık %25’inde genetik neden bilinmemektedir. Chantelot ve arkadaşları tüm ekzom dizileme analizinde 23 olguda *SRP54* geninde heterozigot mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. *SRP54* “*signal recognition particle 54 GTPaz*” proteinini kodlamaktadır. SRP54 proteini ribonükleoprotein kompleksinin anahtar parçasıdır ve endoplazmik retikulum sekretuar proteinlerin ve membran proteinlerinin taşınmasını yönetir. SRP54 özellikle *in vitro* granülosit farklılaşmasında artmaktadır. *SRP54* mutasyonları granülositik hücrelerin proliferasyonunun azalmasına ve p53 ilişkili apoptozun artmasına neden olmaktadır. Bildirilen tüm olgularda derin ve kronik nötropeni ve ke-

mik iliği incelemesinde promiyelositik matürasyon arresti saptanmıştır. Uzun dönem granülosit koloni stimüle edici faktör ihtiyaçları olmuştur. Beş olguda nötropeni ile birlikte nörolojik gelişme geriliği ve iki olguda enzim desteği gereken ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır.

Shwachman-Diamond sendromu, DNAJC21 mutasyonu ile birlikte: Shwachman-Diamond sendromu (SDS) nadir ve birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Çoğu olguda *SBDS* geninde mutasyon saptanmıştır. Dhanroj ve arkadaşları SDS kliniği olan ve *SBDS* geninde mutasyon saptanmayan dört olguda *DNAJC21* geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Hastalarda SDS kliniğine ek olarak kaba ve ince motor gelişme geriliği ve bilateral retinal distrofi saptamışlardır. *DNAJC21*, yaygın izoformu 531 amino asitten oluşan bir protein kodlamaktadır ve ribozom biyogenezi için gereklidir.

Otozomal resesif kronik granülatöz hastalık, CYBC1 eksikliği: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz kompleksinin alt birimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların kronik granülatöz hastalığa neden olduğu bilinmektedir. *CYBC1* mutasyonu sonucunda NADPH'nin ana alt birimlerinden gp91^{phox}'un ekspresyonunda azalma meydana gelmektedir. Bildirilen olgularda kolit, enfeksiyonlar ve bozulmuş nötrofil oksidatif patlaması saptanmıştır.

6. Yapısal ve Doğal İmmünite Bozuklukları

IL12Rβ2 ve IL23R eksikliği: Mikobakteriyel hastalıklara mendelien duyarlılık (MSMD), *Mycobacterium bovis* (Bacille-Calmette-Guerin suşu), çevresel mikobakteriler, *M. tuberculosis*, *Salmonella* ve daha nadir olarak diğer hücre içi bakteri, mantar ve parazitlere artmış duyarlılık ile karakterize bir hastalık grubudur. Tüm bilinen MSMD etiyolojilerinde IFNγ aracılı bağışıklık etkilenmiştir. En yaygın bilinen genetik defekt ise IL12Rβ1 eksikliğidir. Barricarte ve arkadaşları iki Türk aileden beş olguda IL12RB2 ve IL23R geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu olgularda kandidiyazis olmaksızın mikobakteriyel enfeksiyonlar görüldüğünü raporlamışlar ve hem IL12 hem de IL23 bağımlı sinyal yollarının, IFNγ üretiminin indüklenmesi aracılığıyla mikobakterilere karşı bağışıklıkta kritik rol oynadığını belirtmişlerdir.

SPPL2a eksikliği: *SPPL2a* geni bir transmembran proteazı kodlar ve bu proteaz antijen sunan hücrelerde CD74'ün N terminal kısmını (NTF) yıkar. *SPP*-

L2a geninde fonksiyon kaybı mutasyonu olan olgularda; CD74 NTF, HLA sınıf 2 miyeloid ve lenfoid hücrelerde birikmektedir. Bu toksik kısım seçici olarak IL12 ve IL23 üreten dendritik hücreleri ve dolaşımdaki öncüllerini azaltmaktadır. Ayrıca *in vitro* SPPL2a eksikliği olan olgularda hafıza Th1 hücrelerde IFN γ üretiminin bozulduğu gösterilmiştir. SSPL2a eksikliği olan olgularda klinik tabloya dendritik hücrelerin azalmasının ve mikobakteriye özgü hafıza Th1 hücrelerindeki bozulmuş IFN γ üretiminin neden olduğu düşünülmektedir.

***CIB1* eksikliği:** Epidermodisplazia verrüsiformis (EV) nadir bir genodermatozudur. EV olguları insan papilloma virusunun (HPV) β cinsiyle cilt hastalıkları geçirmeye duyarlıdır. Bu olgularda, erken çocukluk çağında β -HPV'nin neden olduğu inatçı ve yaygın yassı siğiller ve pitriazis versicolor benzeri lezyonlar görülür. Bazı hastalarda ise özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde melanom olmayan cilt kanseri görülebilir. *CIB1* geni kalsiyum ve integrin bağlayıcı protein 1'i (CIB1) kodlamaktadır. Jhong ve arkadaşları EV tanısıyla takipli olan olgularında, *CIB1* geninde homozigot mutasyon saptadıklarını ve bu olguların keratinositlerinde CIB1 proteini eksprese etmediğini göstermişlerdir. CIB1 proteini keratinositlerde HPV E5 ve E8 proteinleriyle etkileşime girmekte ve HPV'ye karşı kısıtlayıcı bir faktör olarak görev yapmaktadır.

***IRF9* eksikliği:** Hernandes ve arkadaşları tekrarlayan mekanik ventilasyon gerektiren viral solunum yolu enfeksiyonları geçirme öyküsü olan hastalarında *IRF9* geninde homozigot mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Hastanın hücrelerinin IFN α ve β 'ya yanıt olarak; STAT1 homodimerlerini aktive edebildiklerini ancak IFN- ile uyarılmış gen faktör 3 (ISGF3) trimerlerini (STAT1/STAT3/IRF9) aktive edemediğini göstermişlerdir. Ayrıca hasta hücrelerinin *in vitro* ortamda influenza A, parainfluenza ve respiratuar sinsityal virüslerini kontrol altına alamadığını saptamışlardır.

***IFNAR1* eksikliği:** Dünya genelinde on bir zayıflatılmış canlı virüs aşısı kullanılmakta ve bunlar nadir olgularda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olmaktadır. Günümüze kadar üç canlı aşı ile reaksiyonlar bildirilmiştir. Oral polio aşısı sonrası agamaglobulinemisi olan olgularda paralitik poliomyelit, oral rota virüs aşısı sonrası ağır kombine immün yetmezliği olan olgularda hayatı tehdit eden düzeyde dehidratasyona neden olan diyare ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı sonrası IFNAR1, STAT1 ve STAT2 eksikliği olan olgularda yaygın aşı suşu ile enfeksiyonlar ve ölüm bildirilmiştir. Hernandes

ve arkadaşları kızamık ve sarı humma aşısı sonrası, aşı suşu ile yaygın enfeksiyonu olan iki olguda *IFNAR1* geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir.

RNA polimeraz 3 eksikliği: Doğal immün sistem patern tanıma reseptörlerini (PRRs); patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMPs) saptamak ve interferon ve sitokin üretimini gibi koruyucu immün yanıtlar oluşturmak için kullanır. Virüsleri tanımak için farklı çeşitlerde PRR'ler bulunmakta olup bunlardan biri de DNA sensörleridir. RNA polimeraz 3 de DNA sensörlerinden biridir. Ogunjimi ve arkadaşları öncesinde sağlık sorunu olmayan ve Varicella zoster virüsü (VZV) ile merkezi sinir sistemi ve akciğer enfeksiyonu geçiren dört olgudan birinde *POLR3A*, birinde *POLR3C* ve kalan iki olguda ise her iki gende mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. *POLR3A* ve *POLR3C* RNA polimeraz 3'ün alt birimlerini kodlamaktadır. Olguların tümünde, lökositlerinin VZV DNA'sına karşı interferon üretiminin zayıf olduğu gösterilmiştir.

DBR1 eksikliği: Santral sinir sisteminde viral enfeksiyon sıklığı yılda yaklaşık 1-2/100.000 olup en az yirmi virüsün ensefalit etkeni olduğu bilinmektedir. Zhang ve arkadaşları, ensefalit geçirme öyküsü olan yedi olgunun (etkenler: HSV1, influenza B ve norovirus) tüm ekzom dizileme analizinde; *DBR1* geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını, hastalarda DBR1 proteinin ekspresyonunun azaldığını ve enzim aktivitesinin %1'den az olduğunu bildirmişlerdir. *DBR1* geni insanlarda bilinen tek RNA "lariat-debranching" enzimini kodlamaktadır. Eksikliğinde klinik tablonun interferon yapımının bozulmasına bağlı meydana geldiği düşünülmektedir.

7. Otoinflamatuvar Hastalıklar

DNAaz 2 eksikliği: Rodero ve arkadaşları; ağır neonatal anemi, membranoproliferatif glomerulonefrit, karaciğer fibrozisi, artrit tanıları olan ve anti DNA antikorları artmış olan iki kardeşte DNAaz2 endonükleaz aktivitesinin kaybı ile ilişkili olan *DNAaz2* geninde biallelik mutasyon bildirmişlerdir. Bu olgularda artmış *IFN α* düzeyi, lenfositlerde ve monositlerde artmış fosforile STAT1 ve STAT3 düzeyi ve periferik kanda artmış sayıda eritroblast saptamışlardır. DNAaz 2 apoptozis ve olgunlaşan eritroblastların çekirdelerinin fagositozu esnasında oluşan nükleik asitlerin temizlenmesinde görev almaktadır

ve bu nedenle kaybında tip 1 interferon sinyalinde kronik aktivasyon olduğu düşünülmektedir.

DNAaz 113 eksikliğine bağlı pediatrik sistemik lupus eritematozus: *DNA-az1L3* geni tarafından kodlanan protein, üç insan DNAaz 1'inden biri olup hem tek hem de çift zincir DNA'yı yıkma yeteğine sahip bir endonükleazdır. Hücre dışı DNA'yı yıkmakta ve eksikliğinde apoptotik hücrelerin temizlenmesi azalmaktadır. Eksikliğinde çok erken başlangıçlı sistemik lupus eritematozus, azalmış kompleman düzeyleri, otoantikor pozitifliği (anti-dsDNA, ANCA), lupus nefriti ve hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit meydana gelmektedir.

OAS1 eksikliği: Akciğer sürfaktanı alveolar tip 2 epitelyal hücrelerde sentezlenir ve depolanır. Sürfaktan alveolar boşluğa salınarak yüzey geriliminin azaltılması sağlanır. Sekrete edilen sürfaktanın bir kısmı tip 2 epitelyal hücreler tarafından bir kısmı da alveolar makrofajlar tarafından katabolize edilir. Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) akciğer sürfaktan katabolizması için gerekli olduğu kadar alveolar makrofajların çoğalması ve olgunlaşması için de gereklidir. Pulmoner alveolar proteinozis (PAP) sürfaktan metabolizması bozukluğunda meydana gelmektedir. Cho ve arkadaşları infantil başlangıçlı PAP ve hipogamaglobulinemi tanılarıyla takip ettikleri beş hastada *OAS1* geninde otozomal dominant fonksiyonel mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. *OAS1* 2¹,5¹-oligodenilat sentetaz 1'i kodlamaktadır. Klinik tablonun alveolar makrofaj disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan iki olguda PAP'ın tamamen iyileştiği görülmüş ancak hastalar nakil komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.

NLRP1 fonksiyonel mutasyonu: Zhang ve arkadaşları kendiliğinden iyileşen birçok palmo plantar karsinom ve ailesel keratinozis likenoides kronika olan iki olguda *NLRP1* geninde fonksiyonel mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastaların keratinositlerinde, spontan inflamazom aktivasyonu ve artmış IL1 sentezi olduğunu göstermişlerdir. NLRP1 ("pyrin domain containing protein-1") NLR ailesinden bir inflamazom sensör proteindir. Doğal immün sistemin uygun zamanda aktivasyonu ve rezolüsyonu, konak savunması ve doku homeostazında gerekli olup anahtar yollarından biri inflamazom kompleksleridir. İnflamazom kompleksleri patojenlerin temizlenmesinde görev alır ve anormal inflamazom kompleksi aktivasyonu olan olgularda

spontan makrofaj aktivasyonu sonucunda pirojenik sitokinlerin salınımla tekrarlayan ateş ve steril inflamasyon meydana gelir.

ALPI eksikliği: *ALPI* geni bağırsağın fırçamsı kenarında bulunan bir metallo-enzim olan intestinal fosfatazi kodlamaktadır. Bu enzim fosfatı, lipopolisakkaritlerin lipit A kısmından hidrolize ederek Toll-*like* reseptör 4'ün aktivitesini büyük ölçüde azaltır. *ALPI* mutasyonları, *ALPI*'nin katalitik aktivitesini ve stabilitesini bozmaktadır. Parlato ve arkadaşları inflamatuvar bağırsak hastalığı olan iki olguda; *ALPI* geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını ve hastaların biyopsi örneklerinde azalmış *ALPI* ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir. Konağın mikrobiyota ile ilişkisi ve konağın inflamatuvar yanıtını kısıtlamada *ALPI*'nin çok önemli bir rolü olduğunu vurgulamışlardır.

TRIM22 (Tripartite motif containing 22) eksikliği: *TRIM 22* bir E3 ubiquitin ligazdır ve bağırsaklarda ve makrofajlarda eksprese edilir. Lenfosit farklılaşmasında rol oynar, NF-KB'yi aktive eder. Qi Li ve arkadaşları granülatöz kolit, ağır perianal hastalık, tekrarlayan viral ve bakteriyel hastalığı olan infant olgularının tüm ekzom dizileme analizinde *TRIM22* geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu olgu iki yaşında kilo kaybı ve ishal ile başvurduğunda intestinal biyopsisinde artmış duodonal intraepitelyal lenfosit ve hafif villus atrofi saptanmıştır. Tetkiklerinde anti doku transglutaminaz IgA ve IgG yüksekliği saptanması üzerine glutensiz diyet başlanmıştır. Bir yıl boyunca diyetle şikayeti olmayan hasta üç yaşında iken karın ağrısı, rektal kanama ile başvurmuş ve pankolit olduğu saptanmıştır. Yapılan fonksiyonel çalışmalarda; *TRIM22* mutasyonun, *TRIM22*'nin NOD2 ("*nucleotide binding oligomerization domain containing 2*") bağımlı IFN β sinyalini ve NF-KB'yi aktive etme yeteneğini bozduğu gösterilmiştir.

CANDLE (lipodistrofi ile birlikte kronik atipik nötrofilik dermatit): *CANDLE* veya proteozom ilişkili otoinflamatuvar sendrom nadir, proteozom genlerindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelen bir interferonopatidir. Jesus ve arkadaşları *CANDLE* ile uyumlu klinik özellikleri olan ve bir hemolitik anemi atağı geçirmiş olan olguda *PSMG2* geninde otozomal resesif mutasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. *PSMG2* geni PAC2'yi ("*proteozom assembly chaperon 2*") kodlamaktadır. Ubikutin-proteozom sistemi, ubikutinlenmiş proteinlerin esas yıkım sistemidir ve klinik tablo proteozom disfonksiyonu sonucunda meydana gelmektedir. Hastanın yedi aylık iken alt ve üst extre-

mitelerinde mor renkli nodüller oluşmuş ve hasta pannikülit tanısı almıştır. İki yaşında iken tekrarlayan ateş atakları esnasında hastaneye yatırıldığında; yaygın lipodistrofi, hafif motor gerilik ve konuşma geriliği, artmış akut faz reaktanları, karaciğer ve dalak büyüklüğü ve yaygın lenfadenopatiler saptanmıştır. Beş yaşında hemoglobin düzeyinin 3,1g/dL'ye kadar düşmesine neden olan Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi atağı geçirmiş ve sonrasında pulse steroid, dört doz rituksimab ve 19 ay boyunca IVIG ve azatioprin tedavisi verilmiş, yedi yaşında çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde bazal ganglionlarda kalsifikasyonu görülmesi üzerine CANDLE tanısı almıştır.

Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (TIM3 eksikliği): Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (SPTLC) nadir görülen periferik T hücreli lenfomadır ve hemofagositik lenfositosis (HLH) ile ilişkilidir. SPTLC hastaları birçok subkutan nodül ve bazen de HLH ile başvururlar. Polprasert ve arkadaşları SPTLC'li 13 olgunun tüm ekzom dizileme analizinde *HAVCR2* geninde otozomal resesif mutasyon saptamıştır. *HAVCR2*, TIM3'ü (T hücre immünglobulin musin 3) kodlamaktadır. TIM3 CD8+ T hücreler ve doğal öldürücü hücreler tarafından eksprese edilen transmembran bir proteindir. Olgularda artmış inflamazom aktivitesi saptanmıştır.

SOCS1 (“suppressor of cytokine signaling 1”) eksikliği: SOCS1 tip 1 ve 2 interferonun negatif düzenleyicisidir. SOCS1, JAK1 ve 2'ye yüksek afinite ile bağlanmakta ve STAT1 ve 2'nin fosforillenmesini inhibe etmektedir. Eksikliğinde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve ağır multi sistemik otoimmünite meydana gelmekte ve olgularda düşük CD4+ T ve CD8+ T hücre sayısı, hipogamaglobulinemi ve otoantikör pozitifliği görülmektedir.

TET2 (ten-eleven translocation methycytosine dioxygenase 2) eksikliği: TET2, enzimatik işlevi 5-metilsitozini 5-hidroksimetilsitozine dönüştürmek olan, epigenetik düzenleyici TET ailesinin bir üyesidir. Mutant TET2 proteinin 5-hidroksi metilasyon aktivitesi ya bozulmuş ya da tamamen kaybolmuştur. Bu durum tüm kanda hipermetilasyona sebep olur. TET2 eksikliği olan B hücrelerinde bozulmuş sınıf çevrimi görülürken, T hücrelerinde ise Fas bağımlı apoptozisin bozulduğu ve çift negatif T hücrelerinin arttığı görülür. TET2 eksikliği saptanan olgularda lenfomaya yatkınlık yaratan otoimmün lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeni ve tekrarlayan viral enfeksiyon kliniği görülmektedir.

C/EBPε (CCAAT enhancer binding protein epsilon) eksikliği: CEBPE tarafından kodlanan C/EBPε, miyeloid ve lenfoid seride ifade edilen bir transkripsiyon faktörü olup geç miyeloid serinin farklılaşması ve hücresel fonksiyonlarında rol alır. Ayrıca hem inflamazom hem de interferon için düzenleyici fonksiyonları vardır. CEBPE geninde, otozomal resesif fonksiyon kazanımı mutasyonu sonucunda tekrarlayan karın ağrısı, ateş, sistemik inflamasyon, apseler ve hafif kanama diyatezi ile seyreden klinik tablo meydana gelmektedir.

CDC42 (“cell division control protein 42”) eksikliği: CDC42, RHO ve RAC aktin dinamiklerini kontrol ettiği en iyi bilinen sinyal molekülleridir. Bu protein ailesi hematopoetik hücre şeklini, polaritesini, adezyonunu ve migrasyonunu düzenlemektedir. CDC42 mutasyonu, primer insan hematopoetik kök hücrelerin CXCL12/SDF-1 gibi anahtar hematopoetik kemokinlere yanıt olarak göç etme kabiliyetini ve hematopoetik hücrelerin mikroçevre ile etkileşimini bozmaktadır. Eksikliğinde neonatal başlangıçlı pansitopeni, ateş, döküntü ve multisistemik inflamatuvar hastalık ile seyreden klinik tablo meydana gelmektedir.

LSM11 (“U7 small nuclear RNA associated”) eksikliği: Tip 1 interferon yanıtının uygunsuz uyarımı veya bozulmuş negatif regülasyonu otoinflamasyona yol açabilmektedir. Son çalışmalarda, mikronükleus içindeki hasarlı DNA’nın doğal immün sistem yanıtını uyarabileceği gösterilmiştir. Nükleer membran tarafından, sitoplazmik nükleik asit sensörlerinden korunmasına rağmen çift iplikli DNA sensörü olan c GAS; mitoz esnasında nükleer membran parçalandığında nükleusa girerek kromatin ile temas etmektedir. c GAS’ın DNA’ya yanıt verebilirliğini korurken otoinflamasyon riskini nasıl düzenlediği araştırıldığında DNA ekzonukleazı kodlayan birçok genin mutasyonlarının Aicardi Goutieres sendromu dahil olmak üzere bir dizi tip 1 interferonopatide neden olduğu saptanmıştır. Tip 1 interferonopati kliniği ile başvuran, kardeş iki olguda replikasyon bağımlı histon- pre mRNA işleme kompleksinin bileşenlerini kodlayan LSM11 ve RNU7-1’de biallelik mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar histon mRNA transkriptlerinin disregülasyonuna ve histon protein içeriğinin bozulmasına sebep olmakta ve STING (“c-RAS stimulator of interferon genes”) yolağı aracılığıyla interferon yanıtını uyarmaktadır.

STAT2 fonksiyon kazanım mutasyonu: Tip 1 interferonlar, 19 güçlü antiviral ve proinflamatuvar sitokinden oluşmaktadır. Tip 1 interferonlar özellikle viral

ana ve yan ürünlerin uyarısına yanıt olarak hemen hemen her hücre tipinde üretilirler. Tip 1 interferon salgılandığında, IFN1 reseptör 1 ve 2 (IFNAR 1 ve IFNAR 2) olmak üzere iki alt birimi olan IFN1 reseptörüne bağlanır. Hücrelerin tümü olmasa da çoğu IFN1 reseptörünü eksprese etmektedir. Ligandın bağlanmasından sonra IFN1-IFNAR kompleksi daha sonra STAT1 ve STAT2'yi fosforile eden kinazlar olan JAK1 ve TYK2'nin transfosforilasyonu ile bir sinyal kaskadı başlatır. IRF9, STAT1 ve STAT2; “*IFN stimulated gene factor 3*” (ISGF3) kompleksini oluşturur. Bu kompleks çekirdeğe giderek IFN1'in uyardığı yüzlerce genin transkripsiyonunu başlatır. IFN1'in uyardığı genlerden ikisi olan *ISG15* ve *USP18* bir kompleks oluşturur ve tip 1 interferona yanıtı negatif olarak düzenler. USP18, ISG15 ile bağlandığında daha stabil olur ve JAK1'i IFNAR2'den ayırarak tip 1 interferona verilen yanıtları sonlandırır. Otozomal resesif IFNAR1, IFNAR2, TYK2, STAT1, STAT2 ve IRF9 eksikliği olan hastalarda şiddetli viral enfeksiyonlar meydana gelirken, tip 1 interferonopatilerde bunun tersine; IFN1'in aşırı aktivitesinin neden olduğu otoinflamasyon kliniği meydana gelmektedir. IFN1 üretimi, self DNA ve RNA'yı sindiren enzimlerin fonksiyon kaybı mutasyonundan veya sitoplazmik DNA ve RNA sensörlerinin fonksiyon kazanımı mutasyonundan dolayı aşırı olabilir. IFN1'in negatif düzenleyicisi olan *ISG15* ve *USP18*'de fonksiyon kaybı mutasyonu ve *JAK1* ve *STAT1*'in fonksiyon kazanımı mutasyonlarında ise IFN1'e karşı artmış yanıt görülmektedir. 2020 yılında Gruber ve arkadaşları erken başlangıçlı şiddetli otoinflamasyon kliniği ile başvuran üç olguda homozigot *STAT2* fonksiyon kazanımı mutasyonu saptadıklarını bildirmişlerdir.

***NCKAP1L* (“the NcK- associated protein 1- like”) eksikliği:** Kontrolsüz immün yanıt lenfoproliferasyon, otoimmünite, hiperinflamasyon ve/veya immün yetmezlik ile sonuçlanabilir. Hemofagositik lenfohistiyoitiz (HLH), yaşamı tehdit edebilen ve kontrolsüz T hücre, NK ve/veya makrofaj aktivasyonu ve aşırı inflamatuvar sitokin salınımı ile seyreden bir klinik tablodur. Klasik olarak birincil (ailesel) ve ikincil olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Birincil HLH lenfosit sitotoksitesindeki genetik bozukluklar ile ilişkilidir. İkincil HLH viral enfeksiyonlar, otoimmün veya malign hastalıklar tarafından tetiklenebilir. Ancak bu sınıflama sitotoksik bozuklukların yokluğunda HLH'ye yatkınlık oluşturan immün yetmezliklerin giderek artması nedeniyle karmaşık hale gelmektedir. *NCKAP1L* (diğer adı HEM1; hematopoetik protein 1), *WAVE*

kompleksinin (WASP ailesi verprolin homolog protein) hematopoetik seriye kısıtlı bir üyesidir. B hücre reseptörü, TCR ve sitokin reseptörleri gibi birçok immün reseptörün aktivasyonuna yanıt olarak aktive olmuş Rac'ın F-aktin polimerizasyonunu uyarması sinyalini iletir. Aktin hücre iskeleti mekanizmasının önemli bir bileşenidir ve homozigot mutasyonunda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, cilt döküntüsü ve apseleri ile seyreden klinik tablo görülür.

VEXAS sendromu (vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı geçişli, otoinflamatuvar, somatik sendrom): Ubikütinasyon; otofaji, lizozom sistemi veya proteozom aracılı protein yıkımı ve hücre içi sinyalizasyonu içeren, hücre biyolojisi düzenlemede kullanılan bir post translasyonel modifikasyondur. *UBA1* geni ubikutin aktive edici enzimi kodlar ve X kromozomunda yer alır. *UBA1* proteini ubiquitinasyonun başlaması için gereklidir. VEXAS sendromunun ana nedeni hematopoez esnasında ubikütinasyon aktivasyonunu düzenleyen *UBA1*'in sitoplazmada azalmasıdır. Beck ve arkadaşları tarafından *UBA1* geninde somatik mutasyon saptanan yirmi beş olguda geç yetişkinlikte gelişen ve sıklıkla ölümcül olan ateş, sitopeniler, myeloid ve eritoid öncül hücrelerde karakteristik vakuoller, displastik kemik iliği, ciltte ve akciğerde nötrofilik inflamasyon ile seyreden tedaviye dirençli bir otoinflamatuvar sendrom geliştiği bildirilmiştir.

8. Kompleman Eksiklikleri

C1S ve C1R periodontal Ehler-Danlos sendromu: Ehler-Danlos sendromu (EDS), eklemlerde gevşeklik, kolay morarma ve ciltte skar oluşumu ile karakterize heterojen bir grup bağ doku hastalığıdır. Periodontal EDS ise hastalığın otozomal dominant geçişli, ilk defa Stewart ve arkadaşları tarafından 1977 yılında tanımlanmış bir alt tipidir. Ağır, erken başlangıçlı periodontal inflamasyon erken diş kayıplarına neden olabilir. Pretibial hiperpigmentasyon, cilt ve diş etinde kırılabilirlik ve travma şiddetiyle uyumsuz morarma diğer bulgulardır. Seebacher ve arkadaşları periodontal EDS tanısıyla izledikleri olgularında *C1S* ve *C1R* genlerinde otozomal dominant fonksiyonel mutasyon saptadıklarını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Alkhairy OK, Rezaei N, Graham RR, et al. RAC2 loss-of-function mutation in 2 siblings with characteristics of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1380-1384.
2. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2011;43(12):1186-1188.
3. Alosaimi MF, Hoenig M, Jaber F, et al. Immunodeficiency and EBV-induced lymphoproliferation caused by 4-1BB deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(2):574-583.
4. Anzilotti C, Swan DJ, Boisson B, et al. An essential role for the Zn(2+) transporter ZIP7 in B cell development. *Nat Immunol*. 2019;20(3):350-361.
5. Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):4447.
6. Beaussant-Cohen S, Jaber F, Massaad MJ, et al. Combined immunodeficiency in a patient with c-Rel deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):606-608.
7. Bellanne-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, et al. Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-diamond like syndrome. *Blood*. 2018;132(12):1318-1331.
8. Bosticardo M, Yamazaki Y, Cowan J, et al. Heterozygous FOXP1 variants cause low TRECs and severe T cell Lymphopenia, revealing a crucial role of FOXP1 in supporting early Thymopoiesis. *Am J Hum Genet*. 2019;105(3):549-561.
9. Bouafia A, Lofek S, Bruneau J, et al. Loss of ARHGEF1 causes a human primary antibody deficiency. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1047-1060.
10. Boutboul D, Kuehn HS, Van de Wyngaert Z, et al. Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3071-3087.
11. Broderick L, Yost S, Li D, et al. Mutations in topoisomerase IIbeta result in a B cell immunodeficiency. *Nat Commun*. 2019;10(1):3644.
12. Calzoni E, Platt CD, Keles S, et al. F-BAR domain only protein 1 (FCHO1) deficiency is a novel cause of combined immune deficiency in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2317-2321.
13. Cardinez C, Miraghadzadeh B, Tanita K, et al. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. *J Exp Med*. 2018;215(11):2715-2724.
14. Cho K, Yamada M, Agematsu K, et al. Heterozygous mutations in OAS1 cause infantile-onset pulmonary alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet*. 2018;102(3):480-486.

15. Cohen SB, Bainter W, Johnson JL, et al. Human primary immunodeficiency caused by expression of a kinase-dead p110delta mutant. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):797–799.
16. Comrie WA, Faruqi AJ, Price S, Zhang Y, et al. RELA haploinsufficiency in CD4 lymphoproliferative disease with autoimmune cytopenias. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1507–1510.
17. Conde CD, Petronczki OY, Baris S, et al. Polymerase delta deficiency causes syndromic immunodeficiency with replicative stress. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4194–4206.
18. de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1939–1943.
19. de Jong SJ, Crequer A, Matos I, et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to beta-papillomaviruses. *J Exp Med.* 2018;215(9):2289–310.
20. Dhanraj S, Matveev A, Li H, et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-diamond syndrome. *Blood.* 2017;129(11):1557–1562.
21. Fabre A, Charroux B, Martinez-Vinson C, et al. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;90(4):689–692.
22. Frey-Jakobs S, Hartberger JM, Fliegauf M, et al. ZNF341 controls STAT3 expression and thereby immunocompetence. *Sci Immunol.* 2018;3:24.
23. Has C, Castiglia D, del Rio M, et al. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat.* 2011;32(11):1204–1212.
24. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med.* 2019;216(9):2057–2070.
25. Hernandez N, Melki I, Jing H, et al. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med.* 2018;215(10):2567–2585.
26. Hoffman, H, Bastian, J, Bird, L. Humoral immunodeficiency with facial dysmorphism and limb anomalies: a new syndrome. *Clin. Dysmorphol* 2001; 10, 1–8.
27. Huppke P, Weissbach S, Church JA, et al. Activating de novo mutations in NFE2L2 encoding NRF2 cause a multisystem disorder. *Nat Commun.* 2017;8(1):818.
28. Kapferer-Seebacher I, Pepin M, Werner R, et al. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome is caused by mutations in C1R and C1S, which encode subcomponents C1r and C1s of complement. *Am J Hum Genet.* 2016;99(5):1005–1014.
29. Keller B, Shoukier M, Schulz K, et al. Germline deletion of CIN85 in humans with X chromosome linked antibody deficiency. *J Exp Med.* 2018;215(5):1327–1336.
30. Klammt J, Neumann D, Gevers EF, et al. Dominant-negative STAT5B mutations cause growth hormone insensitivity with short stature and mild immune dysregulation. *Nat Commun.* 2018;9(1):2105.

31. Kong XF, Martinez-Barricarte R, Kennedy J, et al. Disruption of an antimycobacterial circuit between dendritic and helper T cells in human SPPL2a deficiency. *Nat Immunol.* 2018;19(9):973–985.
32. Kotlarz D, Marquardt B, Baroy T, et al. Human TGF-beta1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. *Nat Genet.* 2018;50(3):344–348.
33. Li Q, Lee CH, Peters LA, et al. Variants in TRIM22 that affect NOD2 signaling are associated with very-early-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1196–1207.
34. Li Y, Fuhrer M, Bahrami E, et al. Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(3):970–975.
35. Lyons J, Liu Y, Ma C, et al. ERBIN deficiency links STAT3 and TGF-beta pathway defects with atopy in humans. *J Exp Med.* 2017;214(3):669–680.
36. Ma C, Stinson J, Zhang Y, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet.* 2017;49(8):1192–1201.
37. Maffucci P, Chavez J, Jurkiw TJ, et al. Biallelic mutations in DNA ligase 1 underlie a spectrum of immune deficiencies. *J Clin Invest.* 2018;128(12):5489–5504.
38. Martinez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, et al. Human IFN-gamma immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23. *Sci Immunol.* 2018;3(30).
39. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on Lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):3.
40. Nahum A, Sharfe N, Broides A, et al. Defining the biological responses of IL-6 by the study of a novel IL-6 receptor chain (IL6R) immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019.
41. Ogunjimi B, Zhang SY, Sorensen KB, et al. Inborn errors in RNA polymerase III underlie severe varicella zoster virus infections. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3543–3556.
42. Parlato M, Charbit-Henrion F, Pan J, et al. Human ALPI deficiency causes inflammatory bowel disease and highlights a key mechanism of gut homeostasis. *EMBO Mol Med.* 2018;10(4).
43. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J. Clin. Immunol.* 38:96–128.
44. Polprasert C, Takeuchi Y, Kakiuchi N, et al. Frequent germline mutations of HAVCR2 in sporadic subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2019;3(4):588–595.
45. Qureshi S, Sheikh MDA, Qamar FN. Autosomal recessive Agammaglobulinemia - first case with a novel TCF3 mutation from Pakistan. *Clin Immunol.* 2019;198:100–101.
46. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun.* 2017;8(1):2176.

47. Roussel L, Landekic M, Golizeh M, et al. Loss of human ICOSL results in combined immunodeficiency. *J Exp Med*. 2018;215(12):3151–3164.
48. Schepers D, Tortora G, Morisaki H, et al. A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. *Hum Mutat*. 2018;39(5):621–634.
49. Schubert D, Klein MC, Hassdenteufel S, et al. Plasma cell deficiency in human subjects with heterozygous mutations in Sec61 translocon alpha 1 subunit (SEC61A1). *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1427–1438.
50. Schwerd T, Twigg SRF, Aschenbrenner D, et al. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GPI30 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J Exp Med*. 2017;214(9):2547–2562.
51. Serwas NK, Hoeger B, Ardy RC, et al. Human DEF6 deficiency underlies an immunodeficiency syndrome with systemic autoimmunity and aberrant CTLA-4 homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):3106.
52. Sharapova SO, Haapaniemi E, Sakovich IS, et al. Heterozygous activating mutation in RAC2 causes infantile-onset combined immunodeficiency with susceptibility to viral infections. *Clin Immunol*. 2019;205:1–5.
53. Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. 2019. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol*, 40:24–64.
54. Zhang SY, Clark NE, Freije CA, et al. Inborn errors of RNA lariat metabolism in humans with brainstem viral infection. *Cell*. 2018;172(5):952–965.
55. Zhang Z, Gothe F, Pennamen P, et al. Human interleukin-2 receptor beta mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance. *J Exp Med*. 2019;216(6):1311–1327.
56. Zhong FL, Mamai O, Sborgi L, et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and Cancer susceptibility syndromes via Inflammasome activation. *Cell*. 2016;167(1):187–202

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN TANISINDA KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ

Dr. Melike OCAK*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemle ilgili enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz hastalıklara yatkınlığın arttığı kalıtsal hastalıklardır. Prevalansının 2000 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir ve bugüne kadar 300’den fazla bozukluk tanımlanmıştır.

Primer immün yetmezliklerin değerlendirilmesi sırasında detaylı bir öykü alınmalı ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde, enfeksiyonların başlangıç yaşı, sıklığı, şiddeti ve tedaviye cevabı, geçmişte tespit edilebilen mikroorganizmalar ve klinik seyirleri ve aile öyküsü gözden geçirilmelidir. Ayrıca tekrarlayan ve fırsatçı enfeksiyonlar dışında; otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar; inflamatuvar barsak hastalıkları, artrit gibi inflamatuvar hastalıklar; lenfadenopati (LAP), splenomegali gibi non-malign lenfoproliferasyon; lenfoma gibi malignansiler; atopik dermatit, besin alerjisi, astım gibi alerjik hastalıklar da PİY’de sık olarak görülmektedir. Primer immün yetmezlik düşünülen hastalarda ilk basamak testlerin (tam kan sayımı, periferik kan yayması, serum immünglobulin düzeyleri gibi) ardından olası tanıya yönelik ayrıntılı testlere geçilir (*Tablo I*).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Tablo I. Primer immün yetmezlik tanısında kullanılan laboratuvar testleri

	Tarama Testleri	İleri Testler	Özel Testler
B hücre yetmezliği	✓ Serum Ig A,G,M düzeyleri ✓ İzohemaglütinin titresi ✓ Aşı antijenlerine antikor yapımı (tetanus, difteri, pnömokok, gibi)	✓ B-hücre sayımı (CD19, CD20) ✓ Aşı spesifik antikor yanıtları ✓ Spesifik (polisakkarit) antikor yanıt ölçümü	✓ İleri B hücre fenotiplendirme ✓ Moleküler ekspresyon testleri ✓ Biyopsiler (örn. lenf nodları) ✓ Özel antijenlere antikor yanıtları (bakteriyofaj φX174), ✓ Genetik analizler
T hücre yetmezliği	✓ Total lenfosit sayısı ✓ Timus boyutu için akciğer grafisi çekilmesi ✓ TREC	✓ T-hücre sayımı (CD3, CD4, CD8) ✓ Mitojen, antijen, ve allojenik hücrelere proliferasyon yanıtları ✓ 22q11.2 delesyon analizi	✓ İleri T hücre fenotiplendirme ✓ Moleküler ekspresyon testleri ✓ Enzim düzeylerinin ölçümü (örn. ADA, PNP) ✓ T hücre proliferasyon ve aktivasyon çalışmaları ✓ Genetik analizler
Fagositer sistem hastalıkları	✓ Beyaz küre sayımı ve morfolojisi ✓ NBT, DHR	✓ Adezyon molekülü ölçümleri (CD11b/CD18, selectin ligand) ✓ Mutasyon analizleri	✓ Moleküler ekspresyon testleri ✓ Kemotaksis testleri ✓ Genetik analizler
Kompleman eksiklikleri	✓ CH 50 aktivitesi	✓ AH50 aktivitesi	✓ serum Spesifik kompleman komponentlerinin ölçümleri ✓ Genetik analizler

*19 nolu kaynaktan alınmıştır.

**AH50, Alternatif kompleman aktivitesi; CH 50, Komplemanın total hemolitik aktivitesi; DHR, Dihidrorodamin 123 testi; NBT, Nitroblue tetrazolium testi; TREC, T hücre reseptör ekspresyon halkacıkları.

Tam kan sayımı

Primer immün yetmezlik düşünülen hastalarda tam kan sayımı (CBC) değerlendirilmesi, PİY tipinin karakterizasyonunda önemlidir. Örneğin otoimmün sitopeniler otoimmün lenfoproliferatif hastalığın bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Pernisiyöz anemi otoimmünite bulgusu olabilir.

Beyaz küre, nötrofil, lenfosit, eozinofil ve trombosit sayısı değerlendirilir. Bu hücrelerdeki anormal değerler yaşa özgü aralıklar kullanılarak belirlenmelidir. Bu testle lökositoz, nötropeni, lenfopeni ve beyaz küre morfolojisindeki anormallikler tespit edilebilir.

Lökositoz kronik enfeksiyon durumlarında saptanabilir. Ancak bir infantın lökosit sayısının herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmadan sürekli olarak yüksek seyretmesi durumunda, lökosit adezyon defektinden şüphelenilmelidir.

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi olarak tanımlanır. Nötropeni, primer fagositer sistem hastalıklarında olduğu gibi konjenital nötropeni sendromlarında, X'e bağlı agammaglobulinemide ve bazı kombine immün yetmezliklerde bulunabilir.

Lenfopeni, kombine immün yetmezliklerin karakteristik bulgusu olmakla birlikte bazen intermitandır, bazen bulunmaz. Normal lenfosit sayıları bebeklik ve erken çocukluk döneminde yaşamın ilerleyen dönemlerinden daha yüksektir. Bu nedenle, bebeklik ve çocukluk döneminde mutlak lenfosit sayıları için normal değerlerin bilinmesi, T hücre kusurlarının saptanmasında çok önemlidir. Süt çocukluğunda bu değer $3000/\text{mm}^3$ 'ün altıdır. Çocuklarda ve yetişkinlerde ise $1500/\text{mm}^3$ 'ün altı lenfopeniyi tanımlar. Nadir durumlarda, ciddi immün yetmezlik varlığında lenfosit sayısı normal olabilir. Ancak klinik tablo altta yatan bir immün yetmezliği düşündürüyorsa (örneğin, Pneumocystis pnömonisi ve invaziv candidalı bir hasta), o zaman lenfosit sayısı normal olsa bile, lenfosit alt grupları için akım sitometrisi yapılmalıdır.

Trombosit sayıları kemik iliği yetmezliği, otoimmün hastalık ve hiperimmünglobulin M sendromunda düşük olabilir. Ayrıca Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) çocuklarda trombosit sayısı azalmış ve morfolojik açıdan küçük olacaktır. GATA2 eksikliğinde monositopeni görülür. Eozinofili, primer atopik bozukluklarda ve Wiskott-Aldrich sendromu ve hiperimmünglobulin E sendromunda gibi bir dizi primer immün yetmezlikte görülebilir.

Periferik kan yayması

İmmün sistemdeki hücrelerin morfolojileri ve dağılımları hakkında bilgi edinmek için mutlaka CBC ile birlikte değerlendirilmelidir. Wiskott-Aldrich sendromlu hastalarda periferik yaymada az sayıda ve küçük trombositler saptanır. Konjenital asplenide Howell-Jolly cisimleri, Chediak- Higashi sendromunda ise nötrofillerde dev granüller gözlenir. Ayrıca otoimmün sitopenilerde hemoliz bulguları açısından ayrıntılı periferik yayma incelemesi önem taşımaktadır.

Biyokimyasal testler ve diğer tetkikler

Biyokimya testleri, sekonder immün yetmezliğe neden olan diabetes mellitus, böbrek hastalığı gibi metabolik bozuklukları saptamak için kullanılır. Ayrıca immün yetmezlikle ilişkili enfeksiyonlar veya otoimmünitenin neden olduğu organ yetmezlikleri hakkında bilgi verir. Düşük protein seviyeleri, hipogamaglobulinemiye neden olabilecek malnutrisyon ve protein kayıpları ile ilişkili durumları gösterir. Gammopatilerde veya kronik enfeksiyonlarda belirgin şekilde yüksek globulin seviyeleri görülebilir.

HIV enfeksiyonu, ELISA yöntemi veya hızlı HIV testi ile anti-HIV antikor düzeyleri bakılarak dışlanmalıdır. Ayrıca şüpheli humoral immün yetmezliği olan ve 18 aylıktan küçük çocuklarda, yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak ve HIV viremisini saptamak için polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi yapılmalıdır.

İdrar tahlili, hipogamaglobulinemiye neden olabilecek glomerülonefrit, amiloidoz gibi bir durumun neden olduğu proteinüriyi gösterir.

Postero-anterior ve lateral göğüs grafilerinde timüs gölgesinin değerlendirilmesi önemlidir, çünkü timüs yokluğunda T hücre gelişimi engellenir. Ancak bu durum sadece infantlarda geçerlidir, çünkü timus kütlesi yaşla birlikte azalır. Ek olarak, timus kütlesi cerrahiye, enfeksiyona ve yüksek doz steroid tedavisine bağlı olarak da küçülebilir.

Serumda kantitatif immünooglobulin düzeyleri

İmmün yetmezlikten şüphelenildiğinde, serum IgG, IgA, IgM ve IgE seviyelerine bakmak yararlı bir stratejidir, çünkü antikor kusurları en yaygın PİY nedenidir. Çocuklarda yaşla birlikte serum Ig'lerinin normal aralıkları değişir

ve IgA ve IgG alt sınıf seviyeleri, 6 yaşına kadar normal yetişkin referans aralıklarına ulaşamayabilir, bu nedenle immünoglobulin düzeyleri yaşa özgü normal aralıklar ile değerlendirilmelidir. Serum immünoglobulin düzeylerinin kantitatif ölçümü için çeşitli yöntemler vardır ve laboratuvarlar da farklı sistemler kullanılır. Bu işlem için en sık nefelometrik ve turbidimetrik yöntemler kullanılır. Her iki yöntemde de antijen-antikor kompleksi oluşuktan sonra, reaksiyonun gerçekleştiği sıvı ortamın fotometrik değerleri ölçülmektedir. Ayrıca radyal immün difüzyon (RID) yöntemi de serum immünoglobulin değerlerinin saptanmasında uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Hipogamaglobulinemi IgG'nin 2 standart deviasyonun altında olması ve agammaglobulinemi ise IgG'nin 100 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlanır. Panhipogamaglobulinemi (yani düşük IgA, IgG ve IgM seviyeleri), primer antikor eksikliklerinin yanı sıra kombine immün yetmezlik formlarında da görülebilir. Bu nedenle, bu hastalarda, akış sitometrisi yapılarak B ve T hücre alt gruplarına bakılmalıdır.

Hipogamaglobulinemi saptandığında, primer mi yoksa sekonder mi olduğunu belirlemek önemlidir. Kortikosteroid veya rituksimab kullanan veya protein kaybeden durumları (nefrotik sendrom, protein kaybeden enteropati, yaygın cilt lezyonları gibi) olan hastalar genellikle düşük serum IgG konsantrasyonlarına sahiptir, ancak bu hastaların aşı yanıtları normaldir. Bu nedenle Ig seviyeleri düşükse, immün globulin replasman tedavisine başlamadan önce aşılara karşı antikor titrelerinin ölçülmesi çok önemlidir.

IgA düzeyi, tüm agammaglobulinemi tiplerinde ve selektif IgA eksikliğinde de düşük olmasından dolayı özellikle yararlıdır. IgE ölçümü, atopik dermatit, alerjik rinit gibi altta yatan alerjik hastalıklarda yardımcıdır. Ayrıca hiperimmunoglobulin E sendromu gibi bir dizi monogenik nedeninin tanımlanması açısından da faydalıdır (örn. STAT3, IL21R, IL6R, ve IL6ST eksiklikleri). İzotip dönüşümükusurundan dolayı defektif B hücre olgunlaşması olan hastalar normalde IgA ve IgG üretemezler, ancak bu hastalarda Ig M düzeyi normal veya yüksektir. Bir veya daha fazla Ig sınıfının çok yüksek serum konsantrasyonları ise HIV enfeksiyonu, kronik granülomatöz hastalık, kronik inflamasyon, veya otoimmün lenfoproliferatif sendromu düşündürülebilir.

İmmün yetmezlik taramasında rutin olarak IgG alt grup seviyelerini bakmak yerine, normal IgG seviyesi olan ancak antikor eksikliklerini düşündüren

klirik bulguları olan hastalarda bakılmalıdır. Çünkü IgG alt grup ölçümleri, tekrarlayan enfeksiyonları olan küçük çocuklarda bağışıklık fonksiyonunun değerlendirilmesinde nadiren yardımcı olur. Birçok sağlıklı çocuğun düşük IgG2 seviyelerine sahip olduğu, ancak aşılandığında polisakkarit antijenlerine normal cevap verdiği görülmüştür. Bu nedenle spesifik aşı cevapları, genellikle IgG alt grup ölçümlerinden çok daha yararlıdır. Ancak şunu da unutmamak gerekir ki daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde, düşük IgG2 düzeyi, yaygın değişken immün yetmezliğe (YDİY) dönüşmeden önce öncü bir bulgu olabilir. IgA alt grup (IgA1, IgA2) düzeylerinin düşüklüğü herhangi bir spesifik immün yetmezlikle ilişkili değildir ve ölçülmesine gerek yoktur.

Spesifik antikor yanıtlarının ölçülmesi

B hücre fonksiyonunu uygun şekilde değerlendirmek için spesifik antikor üretimi ölçülmelidir. Ig ve Ig alt grup düzeyleri normal olan hastalar, antijene yetersiz antikor yanıtları gösterebilirler. Antikor üretiminin değerlendirilmesinde ilk basamak izohemaglutinin düzeyinin ölçülmesidir. İzohemaglutininler AB kan grubu olan hastalar haricinde tüm hastalarda kanda ölçülebilir. İzohemaglutininler, polisakkarid kan grubu antijenleri A ve/veya B'ye karşı doğal IgM yapısındaki antikorlardır. Kan grubu A olan hastalarda anti-B IgM, B olan hastalarda anti-A IgM ve 0 olan hastalarda ise anti-A ve anti-B IgM antikorları bulunmalıdır. Bu antikorlar normalde 1:10'dan daha yüksek titrelerde bulunurlar ancak antikor üretimi zayıf olan hastalarda daha düşük düzeylerde bulunabilir veya hiç olmayabilirler. Bir çocukta çok düşük titreler zayıf antikor üretimini gösterir. Ancak İzohemaglutinin ilk 2 yaşta normal olarak saptanamayacağı ya da düşük olacağı da mutlaka akılda tutulmalıdır.

Antikor üretimi ayrıca aşılama veya doğal enfeksiyona yanıt olarak spesifik antijenlere karşı antikor titrelerinin (genellikle IgG izotipi) ölçülmesiyle değerlendirilebilir. Spesifik IgG antikor üretimi, *Tetanus* ve *Diphtheri* organizmalarından elde edilen toksoidler gibi protein antijenleri ve pnömokok, *Haemophilus influenzae* tarafından üretilen polisakkarid antijenleri içeren aşılama sonrasında ölçülebilir. Aşı yanıtlarını ölçmenin iki ana hedefi vardır: birincisi, naif B hücrelerinin yeni bir antijene yanıt verip veremeyeceğini değerlendirmek; ikincisi ise hafıza B hücrelerinin geçmişte karşılaşılan bir antijene uygun yanıt verip vermediğini değerlendirmektir. Ancak hasta son altı ay içinde

immün globulin almışsa antikor fonksiyonunun ölçülmesi zordur, çünkü aşı antijenlerinin çoğuna yönelik antikorlar immünoglobulin preparatlarında bol miktarda bulunurlar. Çoğu bebek ve çocuk difteri-tetanoz-boğmaca (dTP), konjuge *Haemophilus influenzae* tip b, hepatit B ve konjuge pnömokok aşısı ile aşılandığından, bu aşılarla özgü antikorları test etmek genellikle bilgilendiricidir. Titreleler düşükse, bir pediatrik difteri-tetanoz-boğmaca veya difteri-tetanoz aşısından önce ve 2-3 hafta sonra difteri veya tetanoz toksoidlerine karşı antikorların ölçümü, protein antijenlerine IgG antikorlu oluşturma kapasitesinin değerlendirilmesinde yardımcı olur. Pnömokok aşılması için, ayırt edilmesi gereken 2 farklı aşı tipi vardır. 13 farklı pnömokokal serotip (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F) içeren konjuge aşı (Prevenar13), bebekler ve küçük çocuklar için evrensel aşılama programına dahil edilmiştir ve T hücrelerine bağlı güçlü bir immün yanıtı neden olmaktadır. 23 valanlı konjuge olmayan polisakkarid aşı (Pneumovax) ise, konjuge aşı içinde bulunmayan 11 serotipe (2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F) sahiptir ve 2 yaşından büyük çocuklar ve erişkin aşılamasında uygundur. Bu aşının immün cevabının, T hücrelerine daha az bağımlı olduğu ve ayrıca konjuge aşıdan daha az kalıcı olduğu düşünülmektedir. Konjuge olmayan aşı kullanarak yapılan pnömokokal antijen cevabının değerlendirilmesi, 2 yaşından küçük çocuklarda önerilmemektedir, çünkü sağlıklı çocukların bu yaşta konjuge olmayan pnömokok antijenine güvenilir şekilde yanıt vermediği düşünülmektedir.

Bir hastanın polisakkarit antijenlerine yanıt verme yeteneğini değerlendirmek için, antipnömokok antikorları, 2 yaşından büyük hastalarda 23 valanlı konjuge olmayan pnömokok polisakkarit aşısı ile aşılamadan önce ve 4-6 hafta sonra ölçülmelidir. Bu testlerde saptanan antikorlar IgG izotipindedir. Bu antikor çalışmaları birkaç farklı laboratuvarla yapılabilir, ancak güvenilir bir laboratuvar seçmek ve aynı laboratuvarı aşılama öncesi ve sonrası titrasyonlar için kullanmak önemlidir. Antikor yanıtlarına indirekt eliza yöntemiyle bakılmaktadır. Çeşitli pnömokok serotiplerinin (3, 6B, 7F, 14, 19F, 23F gibi) antijenleriyle kaplanmış plaklar çalışmada kullanılır. Normal antikor cevabı, protein antijenleri için spesifik antikor seviyelerindeki iki katın üzerindeki artışla gösterilmektedir. Agamaglobülinemili hastalarda antikor cevabı olmaması beklenir. Selektif IgA eksikliği olan veya geçici hipogamaglobulinemisi olan infantlar normal spesifik IgG üretimine sahiptirler.

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtının ölçülmesi

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı, hücrel immünitinin in-vivo olarak değerlendirildiği tek yöntemdir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık (GTD) reaksiyonu antijene maruziyetten 48-72 saat sonra ortaya çıkar, ancak GTD test etmek için kullanılan antijenler bazen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da neden olabilmektedir. Klinik cevap ve gözlem süresi, erken ve geç tip reaksiyonlar arasında ayırım yapmaktadır. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, antijen spesifik T hücreleri tarafından salgılanan enflamatuar sitokinlere cevap olarak, lokal ödem ve vazodilatasyon oluşması, ardından antijenin intradermal enjeksiyonundan 48 saat sonra lenfosit infiltrasyonunu ve maksimum endürasyonunu içerir. Genellikle, GTD deri testleri hastanın daha önceden maruz kaldığı aşı antijenleri veya mikrobiyal ajanlar kullanılarak uygulanır. Tetanoz toksoidi, kabakulak ve *Candida albicans* ve *Trichophyton extractı* yaygın olarak kullanılan antijenlerdir. Safılaşırılmış protein türevi (PPD) veya tüberkülin, tüberküloz insidansının düşük olduğu gelişmiş ülkelerde çoğu hastada negatif kontrol olarak kullanılabilir. Benzer şekilde, pozitif PPD sonucu, sağlam hücrel bağışıklığın yanı sıra mikobakterilere duyarlılığı gösterir. Daha önce maruz kalan tüm çocuklar ve yetişkinler, tetanoz toksoit, kabakulak ve *Candida albicans* panelinden en az bir antijene yanıt vermelidirler. Anerji veya önceki antijen maruziyetinin ardından antijene cevapsızlık olması, hücrel bir bozukluğu gösterebilir. Yanıt vermeyen bir hasta, in vitro lenfosit değerlendirilmesi ile tekrar test edilmelidir.

İmmün fenotiplendirme ve diğer akım sitometrik yöntemler

Akım sitometrisi, immün fenotipleme methodu olarak adlandırılan, lökosit popülasyonlarının ve alt gruplarının tanımlanması dahil olmak üzere hematopoetik hücrelerin değerlendirilmesinde kullanılan standart bir laboratuvar aracı haline gelmiştir. Spesifik antijenlere sahip hematopoietik sistem hücrelerini tanımlamak, miktarları, yüzdeleri ve klonalitelerini belirlemek için monoklonal antikorlar kullanılarak, floresan boyalar yardımıyla analizlerin yapıldığı bir testtir. Hücre yüzeyinde ya da sitoplazma içinde bulunan proteine özgü spesifik antikorlar çeşitli florokromlarla konjuge halde bulunmakta ve bir lazer kaynağından gelen ışığın saçılımı aracılığıyla veriler elde edilmektedir. Monoklonal antikora bağlı florokromun özelliğine göre farklı dalga boy-

larında saçılımı gerçekleşmekte ve elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılmaktadır. Bunun yanında lazer kaynağından gelen ışığın çeşitli açılarla hücreye çarpmasıyla verilen sinyaller saptanarak hücrenin büyüklüğü ve granülaritesine göre de analizler yapılabilir.

İmmün sistemde hücrelerin yüzeylerinde farklı görevlere sahip moleküller bulunur ve bu moleküller “*cluster of differentiation*” (CD) belirteçleri ile gösterilir. Her hücre grubunda o grubu ve gelişim basamağına özgü farklı CD molekülleri ekspres edilir. Lenfositlerin ana alt gruplarını tanımlamak için ‘CD3, CD4, CD8, CD19 veya CD20 ve CD16 ve CD56’ belirteçleri kullanılır. T-hücresi sayımı, CD3’e özgü bir pan-T hücresi monoklonal antikor kullanılması içerir. CD4 marker yardımcı T (Th2) hücrelerin, CD8 marker da sitotoksik T (Th1) hücrelerin tanımlanması için kullanılır. B hücreleri, CD19 veya CD20 hücre yüzey markerlarına, doğal öldürücü (NK) hücreler ise CD16 ve CD56 hücre yüzey markerlarına karşı monoklonal antikorlar kullanılarak tanımlanabilir. Bu analiz, lenfosit alt gruplarının mutlak sayılarının hesaplanmasına, periferik dolaşımda bir hücre grubunun olup olmadığı veya başka bir hücre grubunun artmış veya azalmış olduğunun belirlenmesine yardımcı olur. Toplam hücre sayısı normal aralık içerisindeyken, belirli bir alt grubun yüzdesinin anormal olması mümkündür. Başlıca lenfosit alt grupları için, görece (yüzde) bir eksiklik yerine mutlak bir eksiklik, çok daha büyük bir klinik öneme sahiptir. Lenfosit alt gruplarının sayımı, ayırıcı tanıyı daraltır ve kombinasyon, hücresel veya antikor eksikliği ile giden immün yetmezliklerin tanısı için kanıt sağlar. Ayrıca belirli hastalıklarda önemli olan lenfosit belirteçlerini ölçmek için de özel klinik laboratuvarlar mevcuttur; örneğin, CD3+ veya $\alpha\beta$ T hücre reseptör (TCR $\alpha\beta$) pozitif ve CD4-CD8- (double-negative) T hücrelerin oranı, otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) tanısında önem taşır.

Her alt grup için 5 ve 95 persentil aralığında olan normal referans değerleri mevcuttur. İnfant ve çocuklarda genellikle daha yüksek absolute T-hücre sayısı ve CD4 T hücre yüzdeleri olduğundan, çocuklar için ayrı değerler kullanılmalıdır. Yaşın yanı sıra, cinsiyet ve kortizol seviyesi gibi non-immun faktörler, kan lenfosit alt gruplarının dağılımını etkiler. Bu nedenle lenfosit fenotiplemesinin yorumlanmasında hastanın klinik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda T ve NK hücrelerinin baskın olduğu geçici orta derecede lenfopeni görülebilir.

Dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık % 5-10'u B hücreleridir. B hücreleri X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA) ve çok nadir görülen otozomal resesif agammaglobulinemi de saptanamaz, ancak genellikle YDİY, IgA eksikliği ve hiper-IgM sendromlarında bulunurlar. Bu ayrım önemlidir, çünkü XLA ve YDİY'i olan çocuklar farklı klinik problemlere ve farklı kalıtım paternlerine sahiptirler. YDİY'li hastalarda otoimmün hastalıklar ve lenfoid hiperplazi ile ilgili sorunlar daha sık görülür.

Akım sitometrisinin, lenfopenik bebeklerde de yapılması özellikle önemlidir, çünkü CD3 + T hücreleri genellikle periferik lenfositlerin % 70'ini oluştururlar. Ağır kombine immün yetmezlik olduğundan şüphelenilen bebekler de akım sitometrisi ile, naif (CD45RA) ve bellek (CD45RO) T hücrelerinin ölçümü de yapılır. Normal bebeklerde, T hücrelerinin >% 95'i CD45RA + T hücreleridir. Ağır kombine immün yetmezliği olan bebeklerde, akış sitometrisi ile tespit edilen T hücreleri, transplasental olarak transfer edilen maternal T hücreleri olabilir, ancak bunlar ağırlıklı olarak CD45RO + T hücreleri olacaktır. Normal olarak, CD8+ (sitotoksik) T hücrelerinin yaklaşık iki katı kadar CD4 + (yardımcı) T hücresi vardır. Bazı ağır immün yetmezliklerde fenotipik olarak normal T hücre sayısı saptanır. Bu durumda T hücresi fonksiyon testleri faydalı olabilir.

Doğal öldürücü (NK) hücreler, NK'ya özgü CD antijenleri, CD16 ve CD56'ya monoklonal antikorlar kullanılarak akım sitometrisi ile ölçülebilir. NK fonksiyonu, degranülasyonun bir markeri olan CD107a için hedef hücrelerin öldürülmesi ve akış sitometrisi ile değerlendirilir.

Lökosit adezyon defektleri (LAD), CD18 veya CD11 (LAD1) veya CD15'e (LAD2) monoklonal antikorlar kullanılarak lenfositlerin veya nötrofillerin akış sitometrik analizleri ile kolayca teşhis edilebilir. Nötrofil kusurları çoğunlukla nötropeni veya mikroskopi ile görülebilen morfolojik anormalliklerle ilişkilidir. Bu nedenle, CBC, periferik yayma ve akış sitometrik yaklaşım kombinasyonu ile sıklıkla nötrofil kusurlarına tanı konulur.

Ayrıca gelişmiş laboratuvarlarda T ve B hücreleri için, immün sistemdeki hücrelerin olgunlaşma aşamalarını belirlemek ve spesifik bir immün yetmezlik tanısına destek sağlamak için paneller tasarlanmıştır. Örneğin, izotip dönüşümü yapmış (class-switched) B hücrelerinin oranı, YDİY'de otoimmün ve granümatöz komplikasyonlar için öngörücü bir değere sahiptir.

Nitroblue tetrazolium (NBT) testi

Nötrofillerde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzim kompleksindeki moleküler defektler, kronik granüloamatöz hastalığa neden olur. Çoğu hasta, infantil dönemde enfeksiyonun ciddiyeti, tutulumu veya atipik mikroorganizmanın varlığı (*Burkholderia cepaci* ve *Nocardia* gibi) nedeniyle tanı alır. Ancak bazı hastalar yetişkin döneme kadar tanı alamayabilir.

Kronik granüloamatöz hastalık için en eski laboratuvar testi NBT'dir. Bu test fagositer hücrelerin NADPH oksidaz aktivitesinin basit ve hızlı (ancak büyük ölçüde nitel) ölçümünü sağlar. Fagositer hücreler, bakterileri ve mantarları fagosite ettikten sonra NADPH enzim kompleksi aracılı kimyasal mekanizmalarla moleküler oksijeni, oksijen radikallerine (H_2O_2 , OH ve HOCl) dönüştürerek hücre içi öldürme yaparlar. İn-vitro olarak forbol miristat asetat ile uyarılan normal periferik kan nötrofillerinin ürettiği süperoksit, sarı NBT'yi hücrelerde bir çökelti oluşturan koyu mavi/siyah formazana indirger. Testin sonunda ışık mikroskopuyla hücre sayımı yapılarak hücrelerin oksidatif değişiklik yapıp yapmadıkları saptanmakta ve yüzde olarak verilmektedir. Normal fagosit oksidaz aktivitesi için en az yüzde 95'lik pozitiflik beklenir. Bu testle X'e bağlı taşıyıcılar tanımlanabilir. Testin kısıtlılıkları, yüksek oranda yanlış negatif sonuç vermesi ve değerlerdiren kişiye bağımlı olmasını içerir.

Dihidrorodamin (DHR) 123 akım sitometrisi testi

Dihidrorodamin 123 testi, KGH'nın tanısal testidir. Bu testte, floresan olmayan rodamin türevi DHR 123, fagositler tarafından alınır ve NADPH oksidaz ürünleri ile yeşil bir floresan bileşiği rodamine oksitlenir. Bu test, eğer hücreler sağlıklı ve NADPH oksidaz kompleksinde herhangi bir genetik bozukluk yoksa, akım sitometri ile uyarılan hücre popülasyonunun saptanmasına olanak sağlar. Ayrıca KGH taşıyıcılarında oksidaz-pozitifin oksidaz-negatif alt popülasyonlarından ayırt edilmesini ve gp91phox ve p47phox'taki eksikliklerin belirlenmesini mümkün kılar. DHR testi ile ölçülen, rezidüel süperoksitin üretim derecesi, genetik bilgi içeren önemli prognostik veriler sağlar.

Nötrofil solunumsal patlamayı etkileyen, anormal DHR testi sonuçları veren ancak normal hücre dışı süperoksit üretimi (Sitokrom c redüksiyonu veya NBT testleri gibi) gösteren diğer durumlar arasında miyeloperoksidaz eksikliği ve sinovit, akne, püstuloz, hiperostoz ve osteit sendromu (SAPHO) vardır.

DHR testi, hematopoetik hücre nakli sonrası kimerizm durumunu belirlemek için de kullanılabilir.

Kompleman total hemolitik aktivitesi (CH50)ve kompleman komponentleri ölçümü

Kompleman defektleri için ilk yapılacak tarama testi CH50'dir. Bu test, klasik kompleman yolunun tüm bileşenlerinin ve terminal bileşenlerin aktivitesini ölçer. CH50 önemli ölçüde azalmış veya sıfır ise, ayrı ayrı diğer kompleman bileşenlerinin seviyeleri ölçülmelidir. Spesifik bileşen analizleri referans laboratuvarlarda mevcuttur. CH50, hastadan alınan taze serumun tavşan immünglobulinleriyle kaplı koyun eritrositlerini parçalama yeteneğini test eder. Testin sonunda çeşitli serum dilüsyonlarında tüpler santrifüj edilerek eritrositler çöktürülmekte ve süpernatandaki renk değişikliği spektrofotometre aracılığıyla ölçülmektedir. Klasik kompleman yolu bileşenlerinden birinin total eksikliğinde, CH50 değeri sıfır olarak saptanır. Kompleman eksikliği nadir bir durumdur ve kompleman testi anormallikleri genellikle tüketimin artmasına veya aktivasyona bağlı olarak geçicidir. Özellikle düşük C3 ve C4 gibi, birden fazla kompleman bileşeninde düşüklük olması, primer kompleman eksikliğinden ziyade kompleman tüketimini göstermektedir. Ayrıca sınırda düşük saptanan CH50'nin en sık nedeni de numunenin yanlış taşınmasıdır. Kompleman proteinleri oldukça labildir. Bu nedenle buz üzerinde taşınmalı ve serumun elde edilmesi için soğuk santrifüj yapılması gerekmektedir. Ek olarak, anormal bir sonuç durumunda eğer hastadan akut bir hastalık durumunda örnek alındıysa, testin tekrarlanması önerilir.

CH50 normalse ve bir kompleman kusurundan hala şüpheleniliyorsa, alternatif yol kusurları için tarama testi olan AH50 bakılmalıdır. Bu test büyük ölçüde uzmanlaşmış laboratuvarlarda gerçekleştirilir. Alternatif kompleman eksiklikleri, her ikisi de nadir görülen properdin ve faktör D eksikliklerini içerir. Özetle, komplemanın değerlendirilmesi, klasik yol aktivitesi için CH50'nin, alternatif yol aktivitesi için AH50'nin ve kompleman bileşenlerinin seviyelerini ölçülmesi için immünohistokimyasal yöntemleri içerir.

T hücre fonksiyon analizleri

Laboratuvarlarda lenfosit fonksiyonunu test etmek için, mitojen ve antijen kaynaklı lenfosit proliferasyon/transformatasyon çalışmaları yapılır. Bu çalışmalar-

da, yeni DNA sentezi ve hücre bölünmesiyle lenfositlerin çoğalması stimule edilir. İmmünize olmuş veya daha önceden antijene maruz kalmış bireylerden gelen lenfositler duyarlı oldukları antijenlere cevap olarak çoğalırlar. Bu in- vitro cevap, in-vivo gecikmiş tip aşırı duyarlılık cevabı ile koreledir. T hücresi fonksiyon çalışmalarında, hastanın saflaştırılmış periferik kan mononükleer hücreleri (lenfositler ve monositler), fitohemagglutinin, konkanavalin A, anti-CD3 veya pokeweed mitojen gibi mitojenlerle 3-5 gün steril ortamda inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, T hücrelerinin proliferasyonu veya aktivasyonu ölçülür. Benzer şekilde T hücresi fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilecek diğer uyarıcılar arasında antijenler (Candida, tetanoz toksoid) ve allojenik lenfositler bulunur.

Lenfositlerin çoğalması, hücre bölünmesinin gösterilmesi veya bu işlemi yansıtan artmış DNA sentezi ile değerlendirilir. Artmış DNA sentezi, kültür ortamına genellikle kültürün son 24 saati boyunca trityumlanmış timidin olan radyoaktif işaretli nükleotidlerin eklenmesiyle izlenir. Bölünen lenfositler, timidini DNA'larına dahil ederler. Çoğalmanın derecesi, hücreler tarafından alınan radyoaktivitenin beta sayacında ölçülmesiyle belirlenir. Normal olarak lenfositlerin prolifer olmaları ve belli bir değerin üzerinde radyoaktivite vermeleri gerekmektedir. Mitojen ile indüklenen hücre proliferasyonunu değerlendiren diğer analizler, pH'taki değişikliğin veya adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonunu ölçmek gibi yöntemleri içerir. Ek olarak, hücrelere ve spesifik antikörleri eşit şekilde dağıtılan bir floresan bileşiği olan karboksil fluorescein süksinil ester (CFSE) kullanımıyla, hücre bölünmesini ölçen akım sitometri çalışması klinik immünolojide de giderek daha fazla kullanılmaktadır. Karboksil fluorescein süksinil ester, bölünen hücrelere eşit olarak dağıtılır ve her bir yavru hücrede, ana hücredeki CFSE'nin floresan yoğunluğunun yarısı vardır ve bu bölünen hücreleri tanımlamak için olanak sağlar.

İn-vitro fonksiyonel apoptozis testi

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, lenfosit apoptozis mekanizmasındaki bozukluğa bağlı olarak lenfosit homeostazının düzenlenmediği ve bunun sonucu olarak, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, artmış lenfoma riski ve otoimmün sitopeniler ile karakterize bir hastalıktır. Apoptozda görev alan molekülleri kodlayan genlerdeki defektler bu hastalığa neden olmaktadır. Vü-

cutta normal koşullarda, lenfositler tarafından verilen cevabın sonlanmasıyla, prolifer olmuş lenfositler Fas molekülünün ekspresyonunu artırır, Fas-Fas ligand birleşmesiyle apoptoz yoluyla ölürlür.

Fas aracılı apoptoz mekanizması, in vitro olarak hücre kültürü yapılarak incelenebilmektedir. Fitohemaglutinin (PHA) ile aktive edilen lenfositlerin, ortama interleokin-2 eklenerek prolifer olmaları sağlanır. Sonrasında anti-Fas monoklonal antikoru kullanılarak hücrelerin Fas aracılı apoptozis mekanizması ile ölmeleri beklenir ve hücre sayımı yapılarak ölen hücrelerin yüzdeleri belirlenir. Lenfosit apoptozunun bozuk kabul edilebilmesi için bu yüzdenin kontrol grubu hücrelerin ölüm yüzdelерinden belirli düzeyde düşük olması beklenmektedir.

T hücre reseptör eksizyon halkası

Timus çıkışlı yeni T hücre sayıları, periferik kanın kantitatif PCR ile T hücre reseptör eksizyon halkası TREC düzeylerinin ölçülmesiyle belirlenir. TREC'ler, timusta T hücre reseptörü (TCR) geninde V(D)J yeniden düzenlenmesi sırasında ortaya çıkan stabil, çift zincirli, epizomal DNA parçalarıdır. Yenidoğan kombine immün yetmezlik taramasında TREC düzeyi ağır kombine immün yetmezlik için tarama testi olarak kullanılmaktadır. T hücre gelişim basamaklarındaki bozukluğun göstergesidir. *Kappa-silici rekombinasyon eksizyon halkası*)

Kemik iliğinde B hücre reseptörü (BCR) geninde V(D)J yeniden düzenlenmesi sırasında ortaya çıkan stabil, çift zincirli, epizomal DNA parçalarıdır. Periferik kanın kantitatif PCR ile KREC düzeylerinin ölçülmesi, B hücre gelişim basamaklarındaki bozuklukların belirlenmesi açısından önemlidir. TREC'lerle birlikte yenidoğan tarama programlarında kullanılabilirler. TREC'ler ve KREC'ler Guthrie kağıdına alınmış kan örneğinden de çalışılabilir.

Moleküler testler

Spesifik primer immün yetmezlikler için moleküler testler, bazı özel araştırma laboratuvarlarında yapılabilir. Örneğin, otozomal resesif ağır kombine immün yetmezlikten şüpheleniliyorsa, eritrositlerdeki adozin deaminaz (ADA) veya pürin nükleosid fosforilaz (PNP) enzim aktiviteleri çalışılabilir. Konjenital X'e bağlı agamaglobülinemide, Bruton tirozin kinazın (BTK) yokluğuna

yol açan BTK genindeki mutasyonlar, pre-B hücre aşamasından B-hücresi gelişiminin durması neden olur. Benzer şekilde, ağır kombine immün yetmezliğe yol açan anormal T-hücresi gelişimi, IL2RG ve JAK3 de dahil olmak üzere en az 15 gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. Southern, Northern ve Western blot analizleri, PCR analizi ve DNA dizi analizi kullanan standart protokoller, etkilenen hastaları, doğum öncesi etkilenen fetüsleri ve genetik mutasyonların taşıyıcılarını tanımlamak için faydalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abraham RS, Aubert G. Flow Cytometry, Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23:254
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al: The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies, *J Clin Immunol* 2015;35:727–738.
4. Chinen J, Notarangelo LD, Shearer, WT: Advances in basic and clinical immunology in 2014, *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1132–1141.
5. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al: Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice, *J Clin Immunol* 2014;34:10–22.
6. Etzioni A. Defects in the leukocyte adhesion cascade. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:54–60.
7. Ferguson PJ, Lokuta MA, El-Shanti HI, et al. Neutrophil dysfunction in a family with a SAPHO syndrome-like phenotype. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3264.
8. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:396.
9. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014;61:110–117.
10. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:89–99.
11. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010; 363:2600.
12. Mauch L, Lun A, O’Gorman MR, 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. *Clin Chem* 2007; 53:890.

13. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010; 116: 35-40.
14. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:S1–24.
15. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015, *J Clin Immunol* 2015;35:696–726.
16. Platt C, Geha RS, Chou J. Gene hunting in the genomic era: approaches to diagnostic dilemmas in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:262–268.
17. Poujol F, Monneret G, Friggeri A, et al. Flow cytometric evaluation of lymphocyte transformation test based on 5-ethynyl-2'deoxyuridine incorporation as a clinical alternative to tritiated thymidine uptake measurement. *J Immunol Methods* 2014; 415:71.
18. Sottini A, Serana F, Bertoli D, et al. Simultaneous Quantification of T-Cell Receptor Excision Circles (TRECs) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KRECs) by Real-time PCR. *J Vis Exp [Internet]*. 2014;(94):1–10.
19. Sullivan K.E, Buckley R.H. Evaluation of suspected immunodeficiency. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 21 st. eds. Elsevier, 2020:1097-1103.
20. Sullivan KE. Neutropenia as a sign of immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:96.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN AYIRICI TANI VE ARAŞTIRMASINDA SIK KULLANILAN TESTLER VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Dr. Sevil Oskay HALAÇLI*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

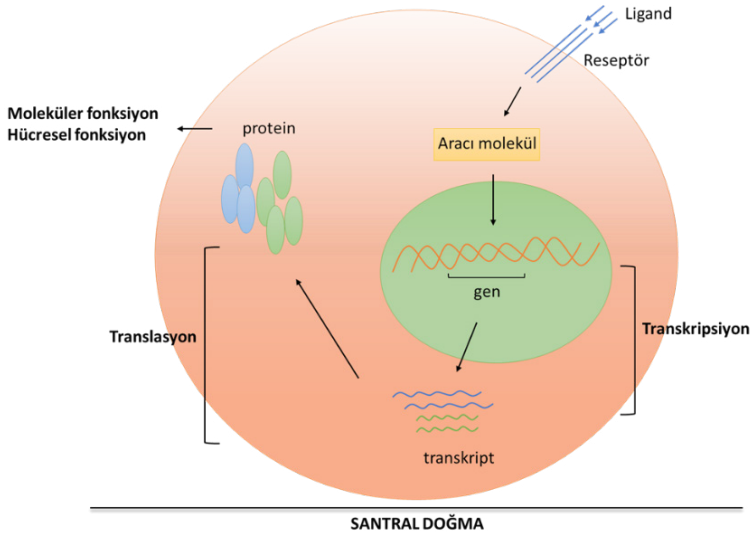
Primer immün yetmezlikler (PİY), klinik olarak, immün sistemin doğal ve adaptif sistem bileşenlerinin eksik/bozulmuş/düzensiz aktivitesi sonucu tekrarlayan ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmünite, neoplazi/malignansi, organ ve iskelet sistemini etkileyen bozuklukları içine alan geniş bir hastalık spektrumunu oluşturur. PİY' ler bu klinik tanımının yanı sıra bir ya da birden fazla gende meydana gelen kalıtsal varyantların (mutasyonların) genlerin ürünleri olan transkriptlerde ve proteinlerdeki bozulmayla karakterize moleküler hastalıklar olarak da tanımlanabilir. Günümüzde, farklı fonksiyonel etkilere sahip 430 genin dahil olduğu 403 farklı PİY hastalığı bulunmaktadır. Gün geçtikçe, hastalık ilişkili yeni genlerin ve yeni varyantların belirlenmesi ile belirlenen bu yeni gen ve varyantların fonksiyonel etkilerinin bilinmesi, varolan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde ve tedavide yeni moleküler hedeflerin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Ayrıca immün sistemin hücresel ve moleküler bileşenlerinin hastalığa etkisinin araştırılması hastalığın erken tanı ve etkin tedavisi açısından son derece önem arz etmektedir. Bu bakımdan klinik bulguların laboratuvarında uygulanan ayırıcı moleküler çalışmaların sonuçları ile beraber değerlendirilmesi gerekmektedir.

Genetik bilginin önce mRNA'ya transkripsiyonu ardından translasyon ile protein ürününe dönüştürülmesi işlemi santral doğma olarak adlandırılmaktadır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Bu durumda genetik kodda meydana gelen değişiklikler (varyasyonlar) mRNA ve protein ifadesinde de değişiklikler ve bozulmalara sebep olmaktadır. Bu durumda genlerde meydana gelen yanlış anlamlı ve anlamsız noktasal mutasyonlar ile çerçeve kaymasına neden olan insersiyon, delesyon, insersiyon/delesyon (indel), duplikasyon mutasyonu gibi kalıtsal değişiklikler sonucunda, üretilen proteinin ya fonksiyonunun bozulmasıyla ya da parçalanmasıyla, moleküler akış bozulmakta ve böylece hücrenin canlılık, ölüm, migrasyon, çoğalma gibi temel fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelmektedir (*Şekil I*). Mutasyonun hem protein ifadesi ve fonksiyonu hem de hücre fonksiyonları üzerine etkilerinin özel teknikler kullanılarak belirlenmesi PİY'lerin ayırıcı tanısında önemli bir yer tutmaktadır.



Şekil I. Genetik bilgi önce mRNA'ya transkripsiyon ile aktarılır. Ardından mRNA transkriptlerinden translasyon ile protein üretilir. Bu işlem santral doğma olarak adlandırılmaktadır. Kodlayan gende yapısal bir değişiklik olması durumunda santral doğma aksı devam etse bile mRNA ve protein ürünlerinde ifade ve/veya fonksiyon kaybı görülmektedir.

Protein İfadelerinin ve Fonksiyonlarının Belirlenmesi

Primer immün yetmezliklerde mutasyonun fonksiyonel etkisinin incelenmesinde azalmış protein ifade düzeylerinin, ifade kaybının/azalmasının ve fonksiyonel etkilerinin belirlenmesinde western blot, immünohistokimya, ELISA, akım sitometrisi gibi çeşitli yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca ilgile-

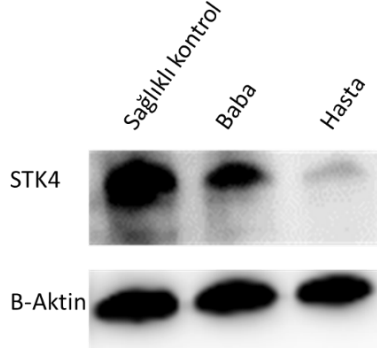
nilen proteinin özelliğine göre DNA' ya bağlanma kapasitesi, hücre içindeki lokalizasyonu, sinyal aksının değerlendirilmesi gibi çeşitli ayırıcı moleküler fonksiyonel çalışmalar yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin seçiminde, ilgilenilen proteinin özelliği, hücre, doku ya da serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi vücut sıvılarında bulunmaları, lokalizasyonlarının belirlenmesi, protein ifadesinde/fonksiyonunda azalma/artma ve kaybın araştırılması gibi hususlar göz önünde bulundurulması önem taşımaktadır.

Western Blot Analizi

İmmün blotlama (immunoblotting) elektriksel ortamda jel üzerinde göç ettirilen ve ayırt edilebilen ayrılan protein veya nükleik asitlerin bir tabakaya aktarıldıktan sonra özgül olarak belirlenmesine dayanan bir tespit metodudur. 1979 yılında ilk kez Towbin ve ark. tarafından geliştirilmiş, poliakrilamid jel elektroforez (PAGE) yardımı ile proteinler elektroforetik olarak ayrılarak nitroselüloz bir membrana transfer edilmiştir. Daha sonra Burnette WN., Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) içeren bir PAGE hazırlamış ve jelde proteinlerin negatif elektrik yükü ile yüklenmesini sağlayarak büyüklüklerine göre ayrılmasını sağlamıştır ve yönteme DNA parçacıklarının analizinde kullanılan Southern Blot ve ardından RNA parçacıklarının analizinde kullanılan Northern Blot yöntemlerinden yola çıkarak Western Blot adını vermiştir. Bundan sonra yöntem SDS-PAGE, Western blot olarak anılmaya başlanmış ve moleküler biyoloji araştırmalarından klinik uygulamalara kadar birçok alanda protein tayininde güçlü bir teknik haline gelmiştir. Bugün bu yöntem, proteinin tanımlanması, miktar tayini ve proteinin büyüklüğünü belirlemek amacıyla kullanılmaktadır.

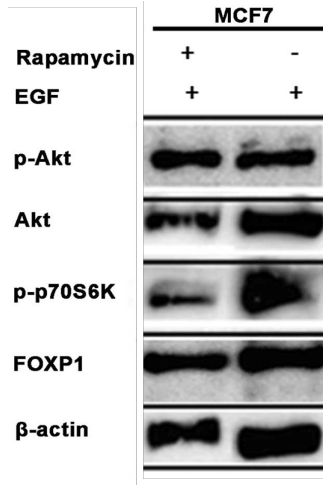
Bu yöntemde, öncelikle protein örnekler hazırlanır. Ardından poliakrilamid jelde büyüklüklerine göre ayrıştırıldıktan sonra membrana aktarımı tampon içerisinde elektrik akımı ile gerçekleştirilir. Membrana aktarılan protein örnekleri içerisinde hedeflenen proteine uygun birincil antikor ile inkübe edildikten sonra işaretli olan ikincil antikor ile muamele edilir. Görüntüleme ajanı ile işaretlendikten sonra ya film üzerinde ya da CCD kamera altında görüntüler elde edilerek analiz gerçekleştirilir. *Şekil II*'de hasta, hastanın babası ve sağlıklı kontrolden elde edilen protein örneklerindeki STK4 protein ifadesi görülmektedir. Homozigot STK4 mutasyonuna sahip hastanın, baba ve kontrol birey ile karşılaştırıldığında protein ifadesinde azalma görülmektedir. Mutasyon bakı-

mından heterozigot olan babanın protein ifadesinin, mutasyonu bulunmayan sağlıklı kontrol bireydeki protein ifadesinin yarısı kadar olması dikkat çekicidir. Beta-aktin, çalışmadaki protein örneklerin eşit yüklendiğini kontrol etmek ve STK4 protein ifade düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla kullanılmaktadır.



Şekil II. *STK4* gen defektine sahip bir hastanın protein ifade düzeyinin baba ve sağlıklı kontrol ile mukayesesi. Homozigot mutasyona sahip hastada protein ifadesinin, heterozigot mutasyona sahip babanın ifadesine göre düşük olduğu gözlenmektedir. Mutasyon bulunmayan sağlıklı bireyde ise *STK4* protein ifadesinin babaya göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Western blot ayrıca sinyal transdüksiyonunu etkileyen primer immün yetmezliklerin ayırıcı tanısında da kullanılmaktadır. **Şekil III**, PI3K yolağının Western blot ile model hücre hattında analizini göstermektedir.



Şekil III. *Model hücre hattında rapamisin p-Akt, Akt, p-P70S6K ve FOXP1 protein ifadesi üzerine etkisi.*

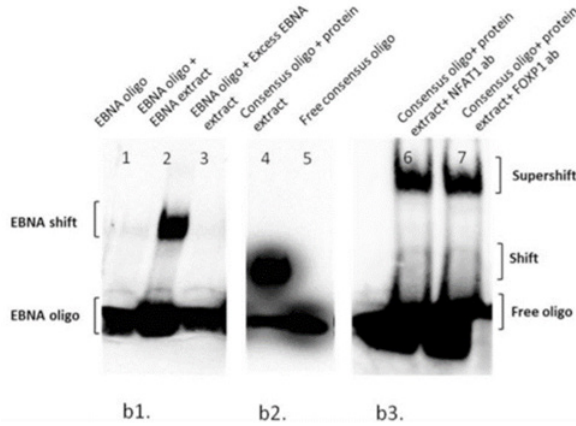
EMSA (Electrophoretic Mobility Shift Assay)

Aynı zamanda *gel shift assay* (jelde kaydırma deneyi) olarak da bilinen EMSA (Electrophoretic Mobility Shift Assay) protein-DNA interaksiyonlarının incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Hassas bir yöntem olan bu yöntem protein-nükleik asit kompleksinin, serbest nükleik asitten daha az elektroforasyon göstermesini temel almaktadır (*Şekil IV*).

FOXP3, STAT1, STAT3, NF-KB, IKAROS gibi transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu meydana gelen primer immün yetmezliklerde, mutasyonun patojenik etkisini belirlemede kullanılan yöntemlerden biridir.

Bu yöntem kısaca üç aşamadan oluşmaktadır:

1. Hücrelerden protein örneklerinin izolasyonu
2. İşaretli DNA problemlerinin protein örnekleri ile inkübasyonu
3. DNA-protein komplekslerinin jelde yürütülüp membrana aktarılması



Şekil IV. *FOXP1* ve *NFAT1* transkripsiyon faktörlerinin DNA üzerine birlikte bağlanma gerçekleştirdiği (*supershift*) görülmektedir. EMSA yöntemi, *NFAT* (Nuclear Factor of Activated T Cells) ve *FOXP3* (Forkhead Box) transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını göstermektedir. b1; negatif ve pozitif deney kontrollerini, b2; tasarlanan oligonun proteine bağlanabilirliği (*shift*), b3; *NFAT* ve *FOXP1* 'in hedef bölgeye bağlanabilirliğini göstermektedir. *Free oligo*, DNA'ya bağlanmamış oligoları göstermektedir.

İmmünohistokimya

Yöntem adını, dokulardaki (histo) antijenlerin tespit edilmesinde antikor kullanılması nedeniyle immün ve histo kelimelerinin birleştirilmesinden almıştır. İmmünohistokimya doku ya da hücrelerdeki antijen dağılımlarının, antijen ifade düzeylerinin ve belirli antijenleri içeren hücresel grupların ayırt edilmesinde kullanılan önemli bir metoddur. Bu yöntemin klinik patolojide hastaların ayırıcı tanısında sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Klinikte, her ne kadar patoloji ve histoloji laboratuvarlarında sık kullanılsa da özellikle doku spesifik antijenlerin belirlenmesi, hücresel lokalizasyonlarının tespit edilmesi, protein ifade düzeylerinin kalitatif gösterimi bakımından araştırmada kullanılan önemli bir yöntemdir. Görüntülemeye kullanılan yöntemlere göre iki ana başlık altında incelenmektedir. Kromojenik yöntem olarak bilinen ilk yöntemde, peroksidaz gibi bir enzim konjüge edilmiş antikor ile görüntüleme gerçekleştirilmektedir. Böylelikle enzim konjüge edilmiş antikor ile muamele edilen protein örneği, enzimin substratının uygulanması ile görünür hale getirilmektedir.

İmmunofloresan boyama yöntemi olarak bilinen ikinci yöntemde florofor ile konjüge edilmiş antikorlar, protein ile muamele edilmekte edilmektedir. Bu yöntemde hücreler lama yapıştırıldıktan ve fikse edildikten sonra floresan antikorlar ile muamele edilmekte ve yıkama sonrası lamel ile kapatılıp mikroskopta incelenmektedir. İmmünfloresan yöntem kalitatif ya da semi-kantitatif bir yöntem olarak ele alınabilir.

Akım Sitometri

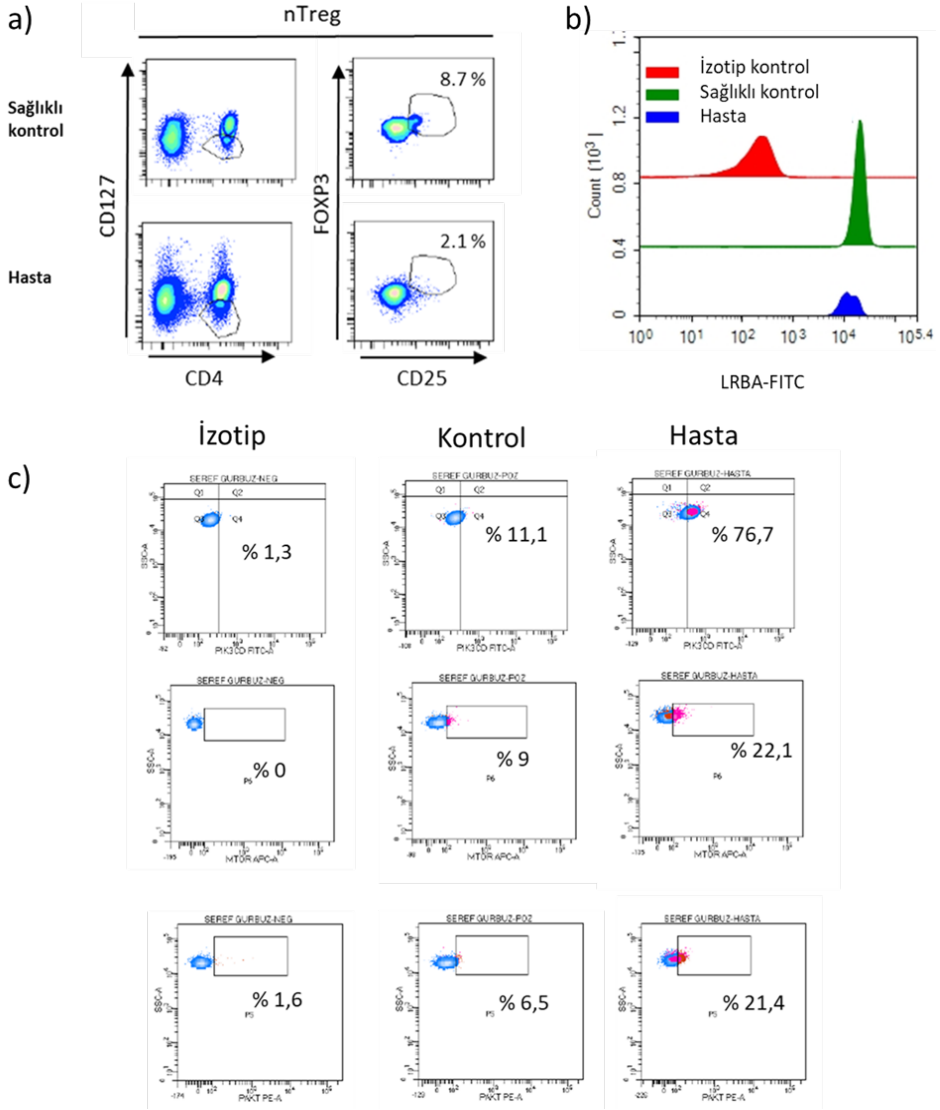
Akım sitometri, bir süspansiyon içerisinde bulunan hücrelerin ve diğer moleküler yapıların biyolojik ve fiziksel özelliklerinin hızlı bir biçimde kalitatif ve kantitatif olarak ölçümüne dayanan bir metoddur. Süspansiyon içindeki her bir partikül ya da hücre görünür ışık saçılımları bakımından analiz edilir. Görünür ışık saçılımı, ileri yön (*forward scatter* ya da FCS) ve 90°' lik açıyla gelen diğer (yan) yön (*side scatter* ya da SSC) olarak bilinen iki farklı yönden ölçülür. FSC, hücrelerin rölatif büyüklüğünü ölçerken, SSC, hücrelerin granülaritesini göstermektedir. SSC, hücrelerin kendinden yayılan ışık saçılımı hakkında bilgi vermekte olup, işaretli hücrelerin floresan ışımaları hakkında bilgi vermemektedir.

Akım sitometrik çalışmalar özellikle immün sistemin hücresel bileşenlerinin fenotiplendirmesi bakımından immünoloji bölümlerinin en önemli araçlarından biridir. Bu yöntemde bir tampon içerisinde hazırlanmış olan hücrelerin içi ve yüzeyinde olan moleküllerin ifadesi ile tampon veya BOS (Beyin Omurilik Sıvısı), tükürük gibi vücut sıvı örneklerinde bulunan moleküller floresan antikorlar ile işaretlenerek akım sitometri cihazında analiz edilmektedir. Akım sitometrinin immünolojide en yaygın kullanımı immün fenotiplendirme ile spesifik hücre gruplarının analizidir.

Özellikle lenfosit alt gruplarının hücre yüzeyinde ifade edilen protein belirteçlerinin incelenmesi ile primer immün yetmezliklerin ayırıcı tanısında önem arz etmektedir. Akım sitometri, primer immün yetmezliklerin ayırıcı tanısında genetik sekanslamadan sonra ya da yüksek şüpheli hastalarda hızlı bir yöntem olması nedeniyle sekanslamadan önce özellikle hücre içi proteinlerin ifade düzeylerinin belirlenmesinde, yolak analizinde ve proliferasyon, apoptozis ve hücre siklusu gibi çeşitli hücresel fonksiyonların araştırılmasında kullanılan önemli bir yöntemdir.

Bu yöntemin deneysel prensibi immünfloresan boyama yöntemle benzerlik göstermektedir. Akım sitometride tuz tamponu içerisinde yer alan hücre ya da eksozom gibi veziküllerin fiks edilmesinin ardından floresan işaretli antikor ya da floresan boya ile işaretlenmesi gerçekleştirilir. Bu aşamadan sonra değerlendirme akım sitometri cihazında yapılmaktadır. Akım sitometri ortalama floresan yoğunluklarının belirlenmesi, floresan işaretli antikor ile işaretlenmiş hücre sayısının/yüzdesinin belirlenebilmesi nedeniyle kantitatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

Şekil VII, VIII ve IX akım sitometri yönteminin farklı fonksiyonel amaçlarla ilgili kullanım örneklerini teşkil etmektedir. *Şekil V.a* primer immün yetmezlikli bir hastada immün fenotiplendirme ile spesifik T hücre alt grubu olan regülatuar T hücresinin analizini göstermektedir. *Şekil V.b'* de, LRBA eksikliği olan hastada hücre içi LRBA ifadesi görülmektedir. *Şekil V.c* ise, PIK3CD fonksiyon kazanımı olan bir hastada PI3K yolak proteinlerinin ifadelerinin karşılaştırmasını içermektedir.



Şekil V. *a)* Treg hücre oranlarının sağlıklı kontrol ve hasta bireyde karşılaştırılması *b)* Sağlıklı kontrol ile LRBA gen mutasyonu bulunan hasta bir bireydeki LRBA protein ifadesinin karşılaştırılması (yayımlanmamış veri) *c)* Sağlıklı kontrol ile PIK3CD gen mutasyonu bulunan hasta bir bireydeki PIK3CD, p-Akt ve p-mTOR protein ifadelerinin karşılaştırılması

Hücre Aktivasyonu ve Proliferasyon Analizi

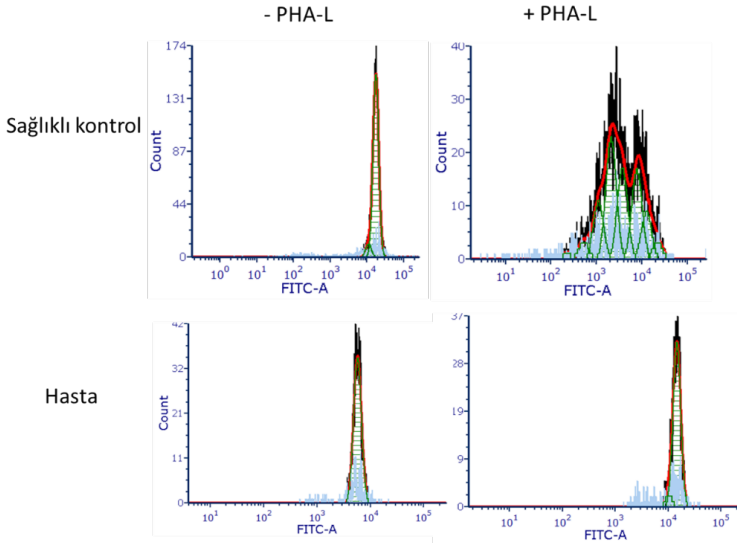
Hücreler, hücre dışından aldıkları aldıkları sinyalin türüne göre aktivasyon, bölünme, çoğalma ve hücre ölümü gibi farklı yanıtlar oluştururlar. Primer immün yetmezliklerde bu yanıtlardan bir ya da birkaçı değerlendirilmek suretiyle tanı konulmaktadır.

Hücreler, yaşam döngüleri sürecinde farklı fazlara sahiptir ki bu süreç hücre döngüsü olarak adlandırılmaktadır. G1 ve G2 fazında hücreler DNA ve çeşitli proteinlerini sentezlemek üzere hazırlanırlar. Bu fazların bitiminde hücre mitoz bölünme sürecine geçer ve iki yeni yavru hücre oluşturur. Bu sürecin ardışık ve çoklu bir şekilde gerçekleştirilmesi işlemi ise proliferasyon olarak adlandırılır.

İmmün sistemin yabancı mikroorganizmalarla mücadele etmesinde ve daimi olarak immün gözetimin gerçekleştirilmesinde dolaşımda yer alan çok sayıda hücreye gereksinim duyulmaktadır. Bu sürecin normal ve dengeli bir şekilde işleminde proliferasyon önemli bir fonksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır. İmmün sistem hücrelerinin proliferasyon fonksiyonunun bozulması immün sistem işlerliğinin düzensizleştiği/kaybolduğu primer immün yetmezlik hastalıkları ile ilişkili olabilmektedir. Özellikle ağır kombine immün yetmezliklerde, kombine immün yetmezliklerde ve T hücre yetmezliklerinde T hücre proliferasyon fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir.

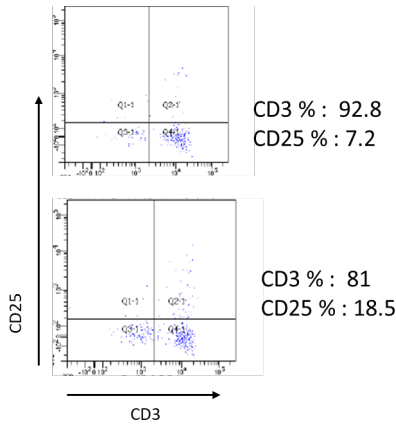
Bu amaçla, klinik immünoloji araştırma laboratuvarlarında T hücre proliferasyon analizleri çeşitli yöntemler kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemlerden biri proliferasyonun akım sitometride değerlendirildiği Carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) hücre proliferasyon analizidir. CFSE proteinlerin amin rezidülerine bağlanan bir floresan boyadır. Hücre kültür şartlarında hasta ve sağlıklı kontrol bireylerden alınan periferik kan hücreleri CFSE ile belirli konsantrasyonlarda işaretlendikten sonra proliferasyon olmaları amacıyla Phytohemagglutinin (PHA) adı verilen bir lektin ile uyandırılır.

Her bir bölünme ile CFSE floresan yoğunluğu yarıya iner ve bu yoğunluk azalması akım sitometri ile kantitatif bir şekilde değerlendirilir. *Şekil VI*, sağlıklı kontrol ve primer immün yetmezlikli bir hastada proliferasyon yanıtını göstermektedir. Hastada proliferasyon yanıtının olmadığı görülürken sağlıklı kontrolde proliferasyon yanıtının normal olduğu gözlenmektedir.



Şekil VI. Sağlıklı kontrol ile primer immün yetmezlikli bir hastada PHA uyarımsız ve uyarımlı koşullarda CFSE hücre proliferasyon analizi.

T hücre yanıtlarının değerlendirilmesinde sıkça kullanılan yöntemlerden biri de T hücrelerin uyarım sonucu aktivasyon yanıtlarının değerlendirilmesidir. Burada aynen proliferasyon yönteminde olduğu gibi PHA ile uyarım yapılır. Uyarımdan sonra CD4⁺ T hücrelerinde erken aktivasyon belirteci CD69 ve geç aktivasyon belirteci CD25 yüzey ifadeleri değerlendirilerek hücre yüzde-leri belirlenir (Şekil VII).

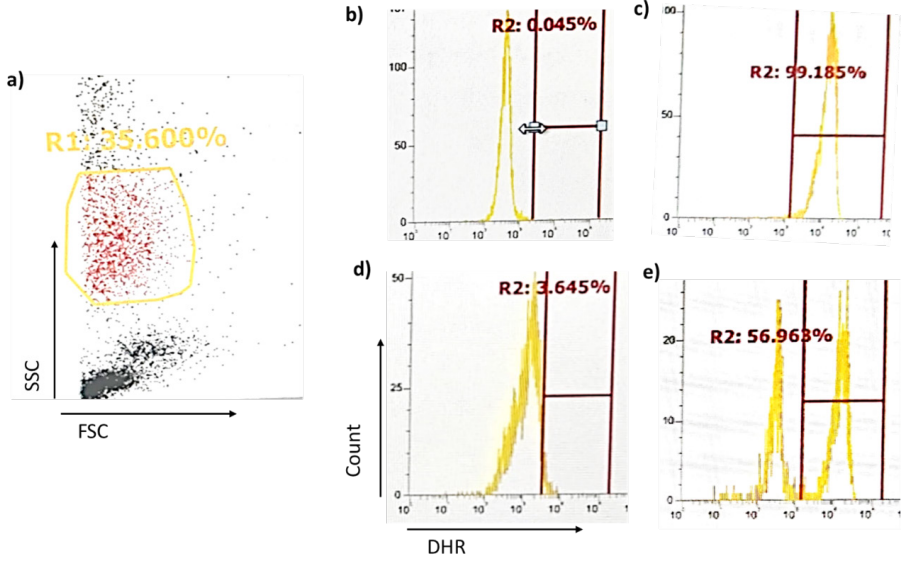


Şekil VII. Bir hastada T hücrelerinde 72 saat PHA uyarımı sonrası T hücre aktivasyonu.

Di-hidro-rodamin (DHR) Testi

Nötrofillerin oksidatif kapasitesini belirlemek amacıyla kullanılan di-hidro-rodamin testinde (DHR), insan periferik kan örneklerinin di-hidro-rhodamin ile işaretlenmesinin ardından Phorbol Myristate Acetate (PMA) ile uyarımı gerçekleştirilir. Di-hidro-rodamin fagositer hücrelerin mitokondrisine yerleşim göstermekte ve aktivasyon sonucunda indirgenerek floresan özellikte olan rodaminde dönüşmektedir. Böylelikle nötrofillerin oksidatif yanıtı akım sitometri yöntemi ile kantitatif bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Primer immün yetmezliklerde kullanım alanı öncelikle kronik granümatöz hastalığının (KGH) ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

KGH, doğal immün yanıtın fagositer hücrelerindeki nikotin amid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) enzim kompleksinin elemanlarındaki bozukluk ve enfeksiyonlara etkin yanıt verilememesiyle ve ganülom oluşumuyla karakterizedir. Bu enzim kompleksinin elemanlarını kodlayan genlerdeki mutasyonların kalıtım kalıplarına göre farklı di-hidro-rodamin yanıtları görülmektedir. Otozomal resesif olarak kalıtılan NCF1 (p47phox), NCF2 (p67phox), CYBA (p22phox), and NCF4 (p40phox) genlerinde meydana gelen mutasyonlar, sağlıklı kontrol bireylerde sağ kadranda pozitif olan tepe dalgasının görülmemesi ile tespit edilmektedir (25-26). Bu durumda heterozigot anne ve babada pozitif ve negatif alanda iki tepe paterni görülmesi kalıtım kalıbı hakkında önemli fikir vermektedir. X-e bağımlı kalıtılan CYBB (gp91phox' u kodlamaktadır) geninde meydana gelen mutasyonlarda ise sadece annede pozitif ve negatif alanda iki tepe dalgası gözlenirken, babada sağlıklı kontrol bireyle benzer bir patern olduğu görülmektedir. DHR testi, KGH' i düşündüren hastalarda, genetik analiz öncesi hastalığın hızlı bir şekilde tanısının konulmasında önemli bir yere sahiptir (*Şekil VIII*).



Şekil VII. a) Nötrofillerin kapılama stratejisi. Sağlıklı kontrol bireyde **b)** uyarım öncesi **c)** uyarım sonrası **d)** Hasta bireyde uyarım sonrası **e)** Hasta bireyin annesinde uyarım sonrası DHR aktivasyonu.

KAYNAKÇA

1. Sanal O, Tezcan I, Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey, *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Nov;1238:15-23.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology* 2020;40:66-81.
3. Piras V, Tomita M, Selvarajoo K, Is central dogma a global property of cellular information flow?, *Front. Physiol.*, 2012. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00439>
4. Morange M, The Central Dogma of molecular biology, Resonance, Molecular Cell Biology, 4th edition. 2009;14: 236–247.
5. Ameratunga R, Woon ST, Neas K, Love RD, The clinical utility of molecular diagnostic testing for primary immune deficiency disorders: a case based review, *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1): 12.
6. Towbin H, Staehelin T, Gordon J., Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:4350–4354.
7. Burnette WN. “Western blotting”: electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfate--polyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A. *Anal Biochem* 1981;112:195–203.
8. Gavini K, Parameshwaran K. Western Blot (Protein Immunoblot) Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing;2019.
9. Halacli SO, Cagdas D, Tezcan I, Flow Cytometry is a Reliable Tool in the Diagnosis of STK4 Deficiency, *Asthma Allergy Immunology*, 2020.
10. Halacli SO, Dogan AL, FOXP1 regulation via the PI3K/Akt/p70S6K signaling pathway in breast cancer cells, *Oncology letters*, 2015, 9 (3), 1482-1488.
11. Hye Sun Kuehn, Ph.D., Bertrand Boisson, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS, *N Engl J Med* 2016; 374:1032-1043.
12. Hellman LM, Fried MG, Electrophoretic Mobility Shift Assay (EMSA) for Detecting Protein-Nucleic Acid Interactions, *Nat Protoc.* 2007; 2(8): 1849–1861.
13. Holden NS, Taconb CE, Principles and problems of the electrophoretic mobility shift assay, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 2011;7–14.
14. Halacli SO, FOXP1 enhances tumor cell migration by repression of NFAT1 transcriptional activity in MDA MB 231 cells, *Cell biology international* 41 (1), 102-110.
15. Duraiyan J, Govindarajan R, Kaliyappan K Palanisamy M, Applications of immunohistochemistry, *J Pharm Bioallied Sci.* 2012 Aug; 4(Suppl 2): 307–309.
16. Maity B, Sheff D, Fisher RA, Immunostaining: detection of signaling protein location in tissues, cells and subcellular compartments, *Methods Cell Biol* 2013;113:81-105.

17. McKinnon KM, Flow cytometry: AN overview, *Methods Cell Biol, Curr Protoc Immunol* 2018, 21:120-125.
18. Fleisher TA, Madkaikar M, and Rosenzweig SD, Application of Flow Cytometry in the Evaluation of Primary Immunodeficiencies, *Indian J Pediatr.* 2016 May; 83(5): 444–449.
19. Rawat A, Arora K, Shandilya J, et al, Flow Cytometry for Diagnosis of Primary Immune Deficiencies—A Tertiary Center Experience From North India, *Front Immunol.* 2019; 10: 2111.
20. Azarsiz E, Karaca N, Ergun B et al, In vitro T lymphocyte proliferation by carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester method is helpful in diagnosing and managing primary immunodeficiencies, *J Clin Lab Anal.* 2018; 32(1): e22216.
21. Chung S, Kim SH, Seo Y, Kim SK, Lee JY, Quantitative analysis of cell proliferation by a dye dilution assay: Application to cell lines and cocultures <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23105>
22. Quah BJC and Parish CR, The Use of Carboxyfluorescein Diacetate Succinimidyl Ester (CFSE) to Monitor Lymphocyte Proliferation, *J Vis Exp.* 2010; (44): 2259.
23. Kulkarni M, Hule G, de Boer M, et al, Approach to Molecular Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease (CGD): an Experience from a Large Cohort of 90 IndianPatients. *J Clin Immunol.* 2018;38(8):898-916.
24. Çiçekkökü D, Ögülür İ, Karakoç-Aydiner E, et al. Dihidrorhodamin Testi ile Oksidatif Patlama: Sağlıklı Kontrollerde Referans Değerleri, *Türk J Immunol* 2015;3(2):49-53.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK VE GENETİK ÇALIŞMALAR

Dr. Çağman TAN*

İmmün sistem hastalıklarının prevalansı tanı yöntemleri geliştikçe artmaktadır. Her 100.000 kişide bir 5.6 Avusturya, 4.979 Fransa, 2.6 Hollanda, 1.377 Almanya ve 30.5 Türkiye olmak üzere bildirilmiştir. En son güncellenen International Union of Immunological Societies (IUIS) verilerine göre immün yetmezlikler 10 ana başlıkta sınıflandırılmıştır. Bunlar sırası ile aşağıda gösterilmiştir.

- 1- Hücrel ve Hümorale İmmün Yetmezlikler
- 2- Kombine İmmün Yetmezlikler ile ilişkili veya Sendromik Özellikler
- 3- Primer Antikor Eksiklikleri
- 4- İmmün Disregülasyon Hastalıkları
- 5- Konjenital Fagosit Defektleri; sayı, fonksiyon veya her ikisi birlikte
- 6- İntrinsik ve Doğal İmmünite Defektleri
- 7- Otoinflamatuar Bozukluklar
- 8- Kompleman Eksiklikleri
- 9- Kemik iliği Yetmezlikleri
- 10- Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

İmmün sistem hastalıklarında erken teşhis etkin tedavi ile hastaların hayat kalitesi artmaktadır. Bu bölümde immün sistem hastalıklarının teşhisinde kullanılan moleküler yöntemler anlatılmıştır.

* Doktor Öğretim Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Örnek Temini

İmmün sistem çalışmalarının temeli uygun örnek alınması ile başlar. 8 cc'lik bir tüp tam kan ile DNA ve/veya RNA elde edilebilir. Alternatif olarak tam kan örneğinden periferik kan mononükleer hücrelerinden (PBMCs) DNA ve/veya RNA elde edilebilir. Kan örneği temin edilemediğinde bukkal sürüntü, doku biyopsi örnekleri, tükrük veya fibroblast veya Epstein-Barr virüs transforme B hücre kuşaklarından düşük miktarla DNA örnekleri elde edilebilir. Diğer bir örnek alımı ise; hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda hematopoietik olmayan hücre örneği alınması gereklidir. Bukkal sürüntü örnekleri kolayca alınarak çalışılacak laboratuvara gönderilebilir. Dikkat edilmesi gereken diğer bir durum ise hastaya kemik iliği transplantasyonu yapıldı ise bukkal sürüntü örneğinde nötrofil yüzdesi yüksek olacağından yanlış negatif sonuçlara neden olabileceğidir.

DNA eldesi için çekirdekli hücreler mekanik veya deterjan bazlı liziz solüsyonu ile liziz edildikten sonra, lipid ve proteinler uzaklaştırılması ile yapılmaktadır, bunu takiben DNA pürifikasyonu alkol presipitasyonu veya kolona eklenerek yapılmaktadır. RNA izolasyonu da benzer şekilde olmasına rağmen dikkat edilmesi gereken RNazlar tarafından RNA'nın degrade edilmesinin önlenmesidir. Günümüzde bir çok sayıda manuel DNA ve RNA izolasyon kiti ve cihazları bulunmaktadır.

Tanısal Genetik Testler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Moleküler genetikte kullanılan temel tekniklerin birisi PCR'dır. Bu teknik DNA'nın bir bölgesini çoğaltmak (amplifiye etmek) için reaksiyonda başlangıç (*forward*) ve son (*reverse*) primerlerin kullanılması ile yapılmaktadır. Çift zincirli DNA kalıbı açılarak (*denature*) 20 ile 30 baz çiftlik oligonükleotid primerleri kalıp DNA'da tamamlayıcı bölgesine yerleşerek diziyi tamamlamaktadır. Bir polimeraz enzimi deoksinükleotidleri 3' ucundan kopyalayarak kalıp moleküle eklemektedir. Belirli bir süreden sonra sıcaklık artarak kalıp-kopya şablonunu denatüre eder ve primerlerin bağlanması sağlanır.

Döngü aynı şekilde hedef bölge istenilen miktarda amplifiye edilene kadar tekrar eder.

Sanger dizileme genetik teşhislerde son 10 yılın altın standardı olarak kabul edilmektedir. Teknik standart PCR'a benzemektedir ancak *forward* veya *reverse* primerin tekinin kullanılması ve PCR karışımının içinde floresan işaretli dideoksinükleotidlerin (ddNTPs) yer alması ile farklılık göstermektedir. Bir polimeraz ddNTP içerdiğinde reaksiyon durur ve nükleotid floresan ile işaretlenmiş olur. Bu döngü çok sayıda tekrar eder. Son ürün pürifiye edilerek bağlanma olmayan ddNTP'ler temizlenir.

Reverse transkriptaz PCR (RT-PCR)

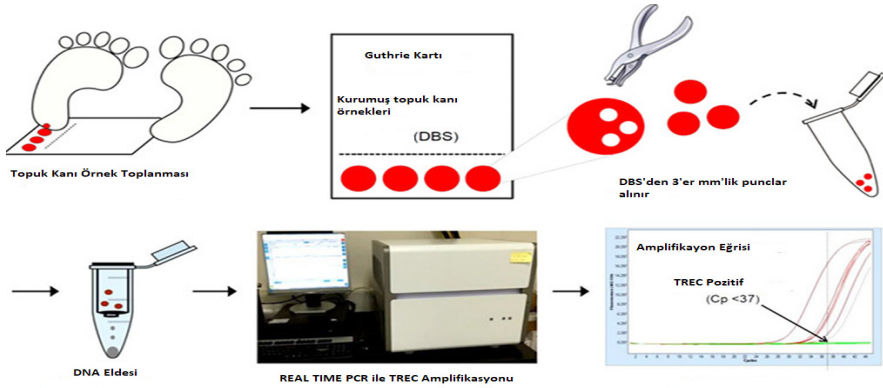
Bazı mutasyonlardaki değişiklikler sonucu primer RNA transkriptlerinde *splicing*, poliadenilasyon veya mRNA stabilitesini bozan diğer değişiklikler meydana gelmektedir. Bu varyantların hepsi genomik dizinin kodlanan ekzonlarında tespit edilmemektedir. Bu durumda spesifik genin fenotipi RNA transkripti analizi mümkün olmaktadır. Hasta örnekleri çalışılırken ekstra basamak bulunmaktadır. DNA çift zincirlidir, iki primer bir başlangıç (*forward*) ve bir son (*reverse*) kullanımı hedef bölgenin amplifikasyonunun daha güçlü elde edilmesini sağlar. RNA tek zincirlidir bu nedenle çift zincir RT-PCR ile tek zincire dönüştürülmelidir. Bu işlem total RNA'dan mRNA'nın poli-A kuyruğuna oligo (dT) primerlerinin bağlanması ile gerçekleşmektedir. RNA çift sarmallı cDNA'ya dönüştürüldüğünde genomik DNA'da istenen transkriptin amplifikasyonu gerçekleşmektedir.

Kantitatif RT-PCR (qPCR)

RNA transkripsiyonu ölçme testlerinde kantitatif RT-PCR (qPCR) metodu diğer bir metottur. Real Time PCR, nükleik asit amplifikasyonunun eş zamanlı olarak gözlenmesini sağlayan bir PCR teknolojisidir. DNA sarmalına bağlanarak floresan ışımaya yapan SYBR Green gibi özel boyalarla veya yıkıma bağlı sinyal oluşturan prob diziler aracılığı ile amplifikasyon miktarının tespit edilmesini sağlamaktadır. Her PCR döngüsü sonunda tüp içinde oluşan çift zincirli ürün miktarının ölçülebilmesini ve kantitatif analizlerin yapılmasını sağlar. qPCR analizi testi görülen her döngüdeki floresan eşik değeri (CT) ölçülerek yapılmaktadır. Eşik değeri önceden bilinen standartlar kullanılarak standart grafik oluşturularak deney konsantrasyon (CT) değerleri belirlenir. *Housekeeping* (referans) gen kullanılarak da hedef gen ile CT değerleri karşılaştırılabilir.

T hücre eksizyon halkaları (TRECs)

T hücre eksizyon halkaları T hücrelerin V(D)J rekombinasyonu sırasında ortaya çıkan eksizyon halkalarıdır ve yeni üretilen naif T hücrelerini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. TRECs çalışması qutrie kartlarına emdirilen topuk kanı örnekleri kullanılmaktadır. Bu yöntemde örneklerden elde edilen DNA'lar qPCR ile değerlendirilmektedir. Yeni doğan taramasında kullanılan bu test ülkemizde henüz proje aşamasındadır. Ağır kombine immün yetmezlik TREC yenidoğan taraması çalışma şeması *Şekil 1*'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Ağır kombine immün yetmezlik TREC yenidoğan taraması çalışma şeması

Yeni nesil dizileme

Yeni nesil teknolojileri gün geçtikçe gelişmektedir. Günümüzde kullanılan teknikler;

Next generation sequencing (Yeni nesil dizileme)

- Deep sequencing (Derin dizileme)
- Massively parallel sequencing (Masif paralel dizileme)
- High-throughput sequencing (Yüksek kapasiteli dizileme)

Second generation sequencing (2. nesil dizileme)

- Illumina (Reversible Dye Terminator)
- Roche (Pyrosequencing)
- Ion Torrent (native dNTP proton detection)

Third generation sequencing (3. nesil dizileme)

- PacBio Real time sequencing (amplifikasyon gerekmiyor)
- Helicos (Reversible Dye Terminator) (amplifikasyon gerekmiyor)
- Oxford Nanopore (porotic ion detection) (amplifikasyon gerekmiyor)

Pediyatrik immünoloji bilim dalında kullanılan yöntem Ion Torrent platformunda çalışılmaktadır. Bu platformda yer alan ION-Cheff kütüphane sonrası zenginleştirme ve chip'e yükleme işlemlerini gerçekleştirirken, sonrasında IONS5 cihazı okumayı yapmaktadır. Primer İmmün Yetmezlik Paneli 266 gen içeren bir paneldir. Analiz ilk basamakta ION Reporter programında elde edilen varyantlar üzerinden yapılmaktadır. Çalışmanın iş akışı 3 basamaktan oluşmaktadır.

1-Kütüphane Hazırlanması

DNA örnekleri fragmente edilir (ya da hedef fragmanlar elde edilir), fragmanların ucuna platforma özgün adaptörler takılır ve PCR ile amplifiye edilir.

2-Dizileme (Sequencing)

Yeni nesil dizilemede DNA sentezi ve okuma işlemi aynı anda gerçekleşir ve eşzamanlı olarak birçok dizileme yapılır (*Massively parallel sequencing*) (kısa okuma ve hatalı okumanın ana nedeni de bu işlem sırasındaki desenkronizasyondur)

3-Veri Analizi

RAW data (ham veri) analizi, dizilerin filtrelenmesi, birleştirme, varyasyon analizi, biyoinformatik analiz basamaklarını içerir.

Veri büyüklüğü

Bu verilerin sonrası sonuca ulaşmak için elde edilen ham veriler birçok filtreden geçirilerek fenotip ile ilişkili, de-novo varyasyonlar veya etkisi bilinmeyen mutasyonlar, polimorfizmler elde edilir.

Kromozomal mikrodizi analizi

Kromozomal mikrodizi analizi (CMA), dizi karşılaştırmalı olarak da bilinen genomik hibridizasyon metodudur. Bu testte kromozomal kayıplar ve kazançlar

(kopya sayısı varyantları) [CNV'ler]) genom boyunca tespit edilir (12). Belirli bir bölgenin hibridizasyon yoğunlukları hastanın DNA'sı ile normal DNA arasındaki miktarı karşılaştırılarak yapılmaktadır (13). Yaklaşık 200 kb veya 200.000 nükleotidin genden silinmesi ve çoğaltılması CMA ile tanımlanabilir. CMA; CNV'lerin, mikrodelsiyonların, mikroduplikasyonların ve anormal kromozom yapısının tespitinde kullanılmaktadır (14,15). Ayrıca resesif veya *imprinting* hastalıklarda akrabalıkların homozigotluğunu tespit edebilmektedir. CMA karyotiplemeden daha fazla analitik duyarlılığa sahiptir. Ancak, CMA tek gen veya nokta mutasyonların içinde yer alan küçük kopyaları veya delesyonları tespit edememektedir (16).

CMA; WES veya WGS veri analizleri ile karşılaştırıldığında, homozigotluk, insersiyon ve delesyon alanlarında gözden kaçırılan bölgelerin CMA tarafından tespit edildiği görülmüştür. Tek nükleotid polimorfizm (SNP) dizileri CMA için altın standart, CNV'lerin sağlanması için bir WES'ye ek olarak çok yararlıdır klinik bir fenotipe katkıda bulunmazlar; 2 test birbirlerinin eksik yönlerini tamamlamaktadır. Heterozigot kaybı olan 22q11 genetik materyal delesyon sendromu, genellikle CMA kullanılarak teşhis edilmektedir (17).

Hasta ve kontrolden alınan DNA örnekleri her biri farklı floresan boya ile işaretlenir ve işaretli DNA'lar *array* ile hibridize edilir. Hibridizasyon sonunda *slide* taranır ve slide üzerindeki her bir oligonükleotid prob boyanın floresan intensitesi hesaplanır. Bölgelerde her örnek eşit hibridize edilmiştir, iki örnek arasındaki sinyal oranları hedef bölgedeki aynı kopya sayısına eşitse 1, hastada bir kromozomda delesyon var ise 0.5, duplikasyon var ise sinyal daha yüksek çıkacaktır. DNA *arraylerine* benzer olarak aynı çalışmalar RNA için de yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol* 2007;27:517–524.
- 2- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G, ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012;167:479–491.
- 3- Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—two centers study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):74–83.
- 4- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology* 2020;40:66–81.
- 5- Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl)* 2001;79:631–640.
- 6- Chan K, Puck JM. Development of populationbased newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:391–398.
- 7- *Pediatr Infect Vaccine*. 2017 Dec;24(3):134–140. <https://doi.org/10.14776/piv.2017.24.3.134>
- 8- Pareek S.C, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. *J Appl Genetics* 2011; 52:413–435.
- 9- Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet*. 2015;16:172–183.
- 10- Bi W, Borgan C, Pursley AN et al. Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today’s genomic array era? *Genet Med*. 2013;15:450–457.
- 11- Kang SH, Shaw C, Ou Z et al. Insertional translocation detected using FISH confirmation of arraycomparative genomic hybridization (aCGH) results. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1111–1126.
- 12- Neill NJ, Ballif BC, Lamb AN et al. Recurrence, submicroscopic complexity, and potential clinical relevance of copy gains detected by array CGH that are shown to be unbalanced insertions by FISH. *Genome Res*. 2011;21:535–544.
- 13- Manning M, Hudgins L, Practice Professional, and Committee Guidelines. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2010;12:742–745.
- 14- Heimall J.R, Hagin D, Hajjar J, et al, Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin Immunol* 2018;38:320–329.
- 15- Haeri M, Gelowani V, Beaudet L.A. Chromosomal microarray analysis, or comparative genomic hybridization: A high throughput approach. *MethodsX* 3 2016; 8–18.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKTE PROFİLAKSİ VE TEDAVİLER

Dr. Elif SOYAK AYTEKİN*, Dr. İlhan TEZCAN**

Profilaktik Antimikrobiyal Tedaviler

Primer immün yetmezliklerde invaziv bakteriyel, fungal, viral ve mikobakteriyel enfeksiyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Bu nedenle enfeksiyonları önlemek için profilaksi tavsiye edilmektedir. Antimikrobiyal ajanının seçimi ise primer immün yetmezliğin türü ve etkenin direnç paternine göre belirlenir.

Antikor eksikliğinin baskın olduğu primer immün yetmezliklerde immünoglobulin replasman tedavisi (IRT) temel tedavi olup, antibiyotik profilaksisi de önerilmektedir. IgG'nin mukozal yüzeylere transportunun yetersiz olması ve IgM ile IgA eksikliği, tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Antikor eksikliği ile seyreden primer immün yetmezliklerde *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü organizmalarla sinopulmoner enfeksiyonlara yakınlık vardır. Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve X'e bağlı agamaglobulinemi'de (XLA, Bruton) IRT tedavisine rağmen sık ve ağır enfeksiyonlar görülüyorsa ve bronşiektazi gibi enfeksiyon sıklığının arttığı morbid durumlar var ise antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. Geçici hipogamaglobulinemi, selektif IgA eksikliği ve IgG altgrup eksikliği gibi daha hafif fenotip ile seyreden hastalarda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü varsa hasta gerekirse sadece antibiyotik profilaksisi ile izlenebilir. Profilaksi belirlerken hastanın enfeksiyonlara bağlı hayat kalitesindeki bozulma, okul ve iş devamsızlığı, günlük aktivitelerdeki kısıtlılık göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik seçiminde ise antimikrobiyal dirence göre karar verilmelidir. Antibiyotik profilaksisi her mevsimde olabileceği gibi enfeksiyon sıklığının

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

arttığı kış dönemleri de tercih edilebilir. Profilakside trimetoprim sulfometoksazol (TMP-SMX), amoksisilin veya makrolidler tercih edilmektedir. CVID’de ise kronik öksürük, bronşiektazi ve kronik akciğer hastalığı varlığında profilakside makrolidler öncelikle tercih edilebilir.

Kombine immün yetmezlikte B hücre fonksiyonundaki defektine T hücre defekti de eşlik etmektedir ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Bu hastalarda IRT’ye ek olarak *P. jirovecii* pnömonisi (PCP), viral ve fungal ajanlara karşı profilaksi de gerekmektedir.

Ağır kombine immün yetmezlik (AKIY) T, B ve NK hücrelerin sayı ve/veya fonksiyonunda ağır eksiklik ile seyreder. Hastalar *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*, Cytomegalovirus (CMV), Respiratory syncytial virus (RSV), Herpes simplex virus (HSV), Adenoviruses, Influenza, Parainfluenza viruses and Mycobacteria gibi çeşitli etkenlere yatkınlık ile seyreder. Hastaların %20-71’inde PCP bildirilmiştir. TMP-SMX profilaksisi hepatotoksiste nedeniyle 1 yaşının altında olanlara önerilmese de yenidoğan tarama programı ile AKIY tanısı alan hastalarda yakın karaciğer fonksiyon test kontrolü ile uygulanabilir. Bunun yanında fungal ve viral etkenlere karşı flukonazol ve asiklovir profilaksisi verilmektedir. Antibiyotik profilaksileri nakil dönemine kadar köprü görevi görür. AKIY tanılı hastaya eğer BCG aşısı uygulanmışsa dissemine mikobakteriyel enfeksiyonu önlemek için izoniazid ve rifampisin profilaksisi başlanmalıdır.

Hiper IgM sendromunda, özellikle X’e bağlı kalıtılan CD40 ligand defektinde, sinopulmoner enfeksiyonlara ek olarak %50’ye yakın oranda PCP bildirildiği için buna yönelik profilaksi önerilmektedir. *Cryptosporidium* enfeksiyonunu önlemede azitromisin profilaksisi etkili olabilmektedir.

Ataksi telenjiyektazide hem hümmoral immün yetmezlik hem de kronik aspirasyona bağlı olarak sinopulmoner enfeksiyonlar sık görülmektedir. T hücre defekti olsa da PCP sık görülmez. Bu nedenle geçmişte uygulanan TMP-SMX profilaksisi yerini azitromisine bırakmıştır.

Komplet Digeorge Sendromu AKIY ile benzerlik gösteren bir klinik tablodur ve timik transplantasyona kadar antibakteriyel ve antifungal profilaksi önerilir. Parsiyel Digeorge Sendromu’nda ise genel olarak ağıt T hücre eksikliği görülmez. Fırsatçı enfeksiyonların görüldüğü nadir vakalarda TMP-SMX profilaksisi verilebilir.

Kronik granülatöz hastalık tekrarlayan ağır bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile seyrederek bu nedenle ömür boyu TMP-SMX ve itrakonazol profilaksisi önerilmektedir. TMP-SMX'e intolerans durumunda sefalosporinler ve kinolonlar; itrakonazola alternatif olarak ise posakonazol ve vorikonazol kullanılabilir.

Lökosit adezyon eksikliklerinde deri, solunum yolu ve bağırsakta *S. aureus* ve gram negatif basillere bağlı enfeksiyonlar görülebilir. SMX-TMP, amoksisilin klavulanik asit profilaksileri tercih edilebilir.

Konjenital nötropenide SMX-TMP profilaksisi bazı olgularda nötropeniye neden olabilse de enfeksiyon sıklığının belirgin azaldığını gösteren çalışmalar olduğu için yarar zarar oranı göz önüne alınarak verilebilir. Jinjivostomatiti önlemek için ise metronidazol profilaksisi etkili olabilir.

STAT3 defektine bağlı hiper IgE sendromunda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, kronik mukokütanöz kandidiazis ve tekrarlayan stafilokokal abseler görüldüğü için hem antibakteriyel hem antifungal profilaksi önerilmektedir. Otozomal resesif geçişli DOCK8 eksikliği ilse tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ile karakterizedir, TMP-SMX ve asiklovir profilaksisi endikedir.

IRAK4 ve MYD88 defektinde TLR yolağındaki defekte bağlı olarak *S. pneumonia*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya yatkınlık görülür. Bu nedenle TMP-SMX veya penisilin profilaksisi önerilir.

STAT1'in hem fonksiyon kazandıran hem fonksiyon kaybı ile seyreden mutasyonlarında, CARD9 defektinde, otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis ve ektodermal displazi (APECED) sendromunda, IL17RA, IL17RC ve IL17 F defektinde invaziv mantar enfeksiyonları ve kronik mukakütanöz kandidiazis riski artmıştır. Bu nedenle antifungal profilaksi önerilir.

İnterlökin 12 (IL12) interferon gamma (IFN- γ) yolağındaki defektlerde *mycobacteria* ve *salmonella* gibi hücre içi bakterilerin neden olduğu persistan enfeksiyonlar görülür. Bunun yanında mantarlara ve virüslere değişken düzeyde yakınlık bildirilmiştir. En sık IL12RB1 defekti görülmektedir, klinik bulguları daha hafif seyirlidir ve profilaksi seçilen vakalarda önerilmektedir. IFNGR1 komplet defektinin ise mortalitesi yüksektir ve çevresel mikobakterilere karşı ömür boyu azitromisin veya klaritromisin profilaksisi önerilir.

Komplemanın klasik ve alternatif yolak defektlerinde kapsüllü organizmaların neden olduğu enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Özellikle terminal yolak

defektlerinde *Neisseria* enfeksiyonu riski artmıştır meningokok aşıları yapılan olgularda dahi tekrarlayan menenjit bildirilmiştir. Bu nedenle öncelikli olarak penisilin veya TMP-SMX ile sürekli antibiyotik profilaksisi önerilmektedir.

Primer İmmün Yetmezlik	Antimikrobiyal profilaksi
XLA veya CVID	TMP-SMX 5mg/kg po hergün veya 3/hafta veya Azitromisin 5mg/kg po 3/hafta veya Azitromisin 10mg/kg/hafta
Geçici hipogamaglobulinemi Selektif IgA eksikliği	TMP-SMX 5mg/kg po hergün veya 3/hafta veya Azitromisin 5mg/kg po 3/hafta veya Azitromisin 10mg/kg/hafta veya Amoksisilin 20mg/kg/gün günde bir veya iki kez
Ağır kombine immün yetmezlik	<i>Pneumocystis jirovecii</i> profilaksisi: TMP-SMX 5mg/kg po hergün veya 3/hafta veya Atovaquane 30mg/kg günde bir kez Fungal profilaksi: Flukonazol 5mg/kg/gün günde bir kez CMV, HSV profilaksisi: Asiklovir 20mg/kg/doz günde 3 doz
Hiper IgM sendromu	TMP-SMX 5mg/kg po hergün veya 3/hafta veya Azitromisin 5mg/kg po 3/hafta veya Azitromisin 10mg/kg/hafta
Wiscott-Aldrich Sendromu	TMP-SMX 5mg/kg po 3/hafta veya Penisilin V 125 mg/gün (<5 yaş) veya 250 mg/gün (>5 yaş) PO günde iki kez (splenektomi sonrası)
Kronik granümatöz hastalık	TMP-SMX 5mg/kg/gün po her gün günde bir veya 2 dozda ve İtrakonazol 5mg/kg/gün her gün (maksimum 200mg/gün)
Hiper IgE sendromu	TMP-SMX 5mg/kg po hergün veya 3/hafta; Flukonazol 5mg/kg/gün günde bir kez Asiklovir 20mg/kg/doz günde 3
Konjenital nötropeni	TMP-SMX; penisilin
WHIM sendromu	TMP-SMX 5mg/kg po hergün
Anhidrotik ektodermal displazi ve immün yetmezlik	TMP-SMX 5mg/kg po 3/hafta veya Azitromisin 5mg/kg po 3/hafta Asiklovir 20mg/kg/doz günde 3 doz Flukonazol 5mg/kg/gün günde bir kez
TLR defektleri, IRAK4 ve MYD88	TMP-SMX 5mg/kg po hergün veya penisilin V
Mikobakteriyel enfeksiyonlara mendelyen yatkınlık	Azitromisin veya klaritromisin
Kompleman eksiklikleri	TMP-SMX veya penisilin
Digeorge sendromu	TMP-SMX 5mg/kg po hergün veya 3/hafta
Kronik mukokutanöz kandidiazis	Flukonazol 5mg/kg/gün günde bir kez

İMMÜNOGLOBULİN REPLASMAN TEDAVİSİ

İmmünoglobulin G (IgG) tedavisi 30 yıldan uzun süredir, çeşitli immün yetmezliklerde yerine koyma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Bunun yanında otoimmün hastalıklarda, nörolojik hastalıklarda, otoinflamatuvar hastalıklarda ve enfeksiyonlarda daha yüksek dozlarda immünomodülatör tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu sağlıklı donörlerin bağışıyla oluşturulan büyük plazma havuzlarından elde edilir. Son yıllarda plazma ürünlerinde virüs eliminasyonu ve inaktivasyonunun başarısının artması immünoglobulin ürünlerinin güvenirliliğini artırmıştır.

İmmünoglobulin tedavisi çoğunlukla antikor üretiminde defektler ile seyreden primer immün yetmezliklerde kullanılır. Antikorların pasif transferi enfeksiyöz patojenlere karşı koruma sağlar. Belirgin antikor eksikliği olan X'e bağlı agamaglobulinemi, otozomal resesif agamaglobulinemi, CVID ve Hiper IgM sendromunda hayat boyu IgG replasman tedavisi (IRT) endikedir. Parsiyel antikor eksikliği ile seyreden süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, IgG altgrup eksiklikleri ve selektif polisakkarit antikor eksikliği gibi immün yetmezliklerde bazı koşullarda geçici süre IRT yararlı olabilir. Tedavi kararı verilirken, enfeksiyon sıklığı ve ağırlığı, immünoglobulin düzeyleri ve aşıya karşı antikor yanıtı ve antibiyotik tedavisine yanıt göz önünde bulundurulmalıdır. Maligniteye, ilaca, immünoglobulin katabolizmasında artışa, renal veya gastrointestinal protein kaybına ve lenfatik akındaki bozulmaya bağlı gelişen sekonder hipogamaglobulinemilerde ise seçilmiş vakalar dışında IRT'nin etkisi gösterilememiştir.

İmmünoglobulinler ilk üretildiğinde intramusküler uygulanmaktayken, günümüzde subkütan ve intravenöz (IV) yol ile uygulanmaktadır.

İntravenöz Uygulama

İntravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi ile immünoglobulin seviyesi hızlı bir tepe seviyeye ulaşır. IVIG tedavisi kişiselleştirilmiş bir tedavidir, çoğunlukla 3-4 haftada bir 0,4-0,6g/kg/dozda uygulanmakla birlikte bazı vakalarda daha sık veya daha seyrek, daha az veya daha yüksek dozlarda uygulanabilir. İnfüzyon 0,5-1mg/kg/dk hızında başlanarak kademeli 8mg/kg/dk'ya kadar artırılır. İnfüzyon süresi ortalama 4-6 saattir. IgG düzeyi sıfıra yakın ise 1gr/kg'dan bir kez yükleme dozu verilebilir.

IVIG'e bağlı yan etkiler, IVIG infüzyonu boyunca veya infüzyon sonrası 72 saat içinde; özellikle yüksek doz ve hızlı infüzyona bağlı görölmektedir. Bunun yanında IgG ürünü, hastanın enfeksiyon durumu ve komorbidite durumu da yan etkiler ile ilişkilidir. Baş ağrısı, halsizlik, düşük derecede ateş, myalji ve artralji gibi hafif sistemik yan etkiler hastaların %5-25'inde görölebilir. Dispne, hırıltı, titreme, ürtiker gibi daha ağır yan etkiler %1-5 oranında görölür. IVIG infüzyonu öncesi asetaminofen, ibuprofen ve difenhidramin ile premedikasyon ya da yavaş infüzyon semptomları önlemede etkili olabilir.

Anaflaksi oranı %1'den az bildirilse de infüzyon öncesi epinefrin ve acil çantası hazır bulundurulmalıdır. Tromboz özellikle inflamatuvar hastalıklarda (vaskülit), kan diskrazilerinde olabilir. IVIG'de izohemaglütininlerin bulunmasına bağlı hemoliz görölebilir. Renal yan etkiler, altta yatan böbrek hastalığı olup yüksek miktarda infüzyon alanlarda ve sükröz içeren IVIG preparatlarıyla olabilmektedir. Serum IgA düzey ölçülemeyecek kadar düşük olan bazı hastalarda nadiren IgG yapısında anti-IgA antikorları gelişebilir. Bu hastalarda IVIG transfüzyonu anaflaktoid reaksiyona neden olabilir.

Aseptik menenjit, IVIG infüzyonundan sonraki 24 saat içinde gelişen şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi ve BOS'ta pleositoz ile karakterizedir. IVIG infüzyonunun yüksek doz uygulanması, hızlı uygulanması ve migren öyküsü aseptik menenjit için risk faktörleridir.

IVIG infüzyonu sonrası serum IgG düzeylerinde yarılanma ömrüne göre azalma olur. IgG güzeyi tepe düzeyinin yarısının altına düştüğünde enfeksiyon sıklığı, halsizlik gibi bulgular görölmesine 'wear off' etkisi denir.

Subkütan Uygulama

Subkütan uygulama; etkinliğinin intravenöz uygulama ile aynı olması nedeniyle son yıllarda daha sık tercih edilmektedir. Daha kısa infüzyon süresi, sistemik yan etkilerin daha az gözlenmesi, damar yolu ihtiyacının olmaması, 'wear off' etkisinin gözlenmemesi, okul ve iş hayatında kısıtlamaya yol açmaması gibi avantajları nedeniyle SCIG tedavisi hayat kalitesini arttırmıştır. Eğitim tamamlandıktan sonra hasta veya ailesi tarafından evde veya yolda kolaylıkla uygulanabilir. Sistemik yan etkiler intravenöz uygulamaya göre daha nadir (<%5) ve daha hafiftir. Hastalarda infüzyon yerinde eritem, şişlik, ısı,

gerginlik gibi lokal reaksiyonlar gelişebilir, genellikle 24 saat içinde spontan düzelir.

Son IVIG infüzyonundan 1-2 hafta sonra SCIG uygulamasına geçilir. Genellikle haftada bir uygulanmakla birlikte, sıklığı hastaya göre değiştirilebilir. İnfüzyon pompası ile kademeli infüzyon yapılabileceği gibi yeterli yağ doku-
sunun olduğu karın duvarı, üst kol arkası ve kalça altına hızlı puşe olarak da uygulanabilir. İnfüzyon miktarına göre 1-6 alana infüzyon yapılabilir. Doku geçirgenliğini artırmak ve IgG'nin absorpsiyonunu kolaylaştırmak amacıyla doku boşluğu oluşturan rekombinant hiyalüronidazın kullanıldığı, adı kolaylaştırılmış subkütan uygulama olarak belirtilen, yeni bir SCİG geliştirilmiştir. Bu yeni form, IVIG gibi 3-4 haftada bir uygulanabilmektedir.

SCIG'in IVIG'e göre dezavantajı ise biyoyararlanımının daha düşük olmasıdır; IVIG dozunun 1.3 katı ile aynı biyoyararlanım sağlanır bu nedenle doz artımı gerekebilir.

	IVIG	SCIG
Uygulama	İntravenöz uygulanır Medikal personel desteği gereklidir	Subkütan uygulanır Hasta veya aile uygulayabilir
Hacim	Tam doz	Bölünmüş dozlarda, IVIG'e göre az
İnfüzyon zamanı	2-6 saat	30-90 dk (Pompa ile infüzyon) 5-20 dk(püse)
Yüksek doz tedavi	Mümkün	İnfüzyon alanı ve tolere edilen infüzyon miktarı ile sınırlı
IgG ölçüm zamanı	IVIG tedavi siklusunun sonunda	Her hangi bir dönem ölçülebilir
Farmakokinetik etki	İnfüzyon sonrası serumda pik yapar, siklusun son günleri wear-off etkisi görülür	IgG düzeyi sabittir Wear-off etkisi görülmez
İnfüzyon yeri	Hastane, klinik, infüzyon merkezi, ev	Ev
Yan etkiler		
İnfüzyon alanı reaksiyonu	Nadir	Sık; şişlik, eritem kaşıntı. Hafif seyredir tedavisiz geçer
Sistemik yan etki	Daha fazla	Nadir
Hasta memnuniyeti	Okul ve iş gücü kaybı	Hayat kalitesinde artış (bağımsızlık, hareketlilik)

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Son yıllarda DNA dizileme tekniklerinde ilerlemelerle, immün sistemin yeni genetik defektleri tanımlanmıştır. Çoğu immün disregülasyona neden olan bu gen defektlerinin tedavisinde, immün sistemde belirli bir molekülü ya da sitokini hedef alan immünomodülatör ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar inflamatuvar yanıtı artırarak ya da inhibe ederek immün sistemi düzenler. Bazılarının immün yanıtı düzenlediği deneysel modellerde ve hastalarda kesin olarak gösterilmişken, bazılarının klinik vakalarda ve/veya hayvan modellerinde etkinliği anlaşılmaya çalışılmaktadır. İmmün sistemde yeni moleküler mekanizmalar tanımlandıkça hedefe yönelik tedavilerin gelecekte daha çok rol alacağı öngörülmektedir.

İmmünomodülatör tedavileri beş başlık altında sınıflandırabiliriz:

- Sitokin tedavisi
- Sitokin antagonistleri/anti sitokin antikorları ile tedavi
- Sinyal molekülleri inhibitörleri ile tedavi
- Enzim/faktör replasman tedavileri
- Diğer ajanlar (magnezyum, pioglitazon, histon deasetilaz inhibitörleri, arsenik trioksit, pentostatin, NLRP3 inflamazom inhibitörleri, kallikrein inhibitörleri, bradikinin reseptör antagonisti, antifibrinolitikler, kolorokin)

Sitokin Tedavileri

İnterferon Alfa ve İnterferon Beta

Viral patojenlere karşı doğal immün yanıt, hücre içinde bulunan patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla olmaktadır. Hücre içi bir PRR olan TLR3, çift zincirli RNA virüslerini tanımaktadır. TLR3 yolağındaki mutasyonlar HSV ensefalitine yatkınlıkla seyrederek. İnterferonlar aracılığıyla TLR3 yolağının indüklenmesinin anti viral immüniteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. (1) Deneysel olarak da, interferon alfa (IFN- α) ve interferon beta (IFN- β) tedavisi ile TLR3 defektinde santral sinir sistemindeki HSV replikasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Fakat insanlarda TLR3 yolağındaki defektlerde IFN- α ve IFN- β 'nin etkinliği açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnterferon Gamma (IFN- γ)

Başlıca kronik granüloamatöz hastalık (KGH) profilaksisinde kullanılır. IFN- γ 'nın yaş, antibiyotik kullanımı ve KGH'nin tipinden bağımsız olarak enfeksiyon sıklığını azalttığı kanıtlanmıştır. Nötrofillerin oksidatif potansiyelinde artışa ve nitrik oksit üretiminde artışa neden olur, immüniteyi düzenleyen GT-Pazların regülasyonu ile otofajiyi indükler ve X'e bağlı KGH hastalarında CYBB gen transkripsiyonunda artışa neden olur. Vücut yüzey alanı $\leq 0.5/m^2$ olan hastalarda 1.5 $\mu g/kg$ dozda; vücut yüzey alanı $>0.5/m^2$ olan hastalarda 50 $\mu g/m^2$ haftada iki kez subkutan kullanılır.

IFN- γ ayrıca mikobakteriyel enfeksiyonlara mendelyen yatkınlıkla seyreden IL12RB1 defekti ve parsiyel IFNGR1 defektinde de kullanılmaktadır.

Anti-interlökin 1 ajanlar

Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS); NLRP3 mutasyonu ve artmış IL1B üretimi ile karakterize ailesel otoinflamatuvar sendromlardır. Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS), Muckle Wells Sendromu, neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID)'tan oluşan bu spektrumun tedavisinde kısa etkili rekombinant interlökin 1 reseptör antagonisti (IL1RA) anakinra, uzun etkili insanlaştırılmış anti IL1B monoklonal antikoru olan canakinumab ve rekombinant çözünür IL1 reseptörü olan rilonacept kullanılmaktadır. Bunun yanında anti IL-1 ajanları, IL1 reseptör antagonisti defektinde (DIRA), FMF'te, TNF ilişkili periyodik sendromda (TRAPS), Hiper IgD sendromu, Blau sendromu ve PAPA sendromunda da kullanılmaktadır.

Anakinra günlük 1-2mg/kg/doz'dan subkutan olarak uygulanır (maksimum doz 100mg/gün)

Enjeksiyon yerinde reaksiyon ve enfeksiyon sıklığında artış bildirilmiştir.

Rilonacept 2.2 mg/kg dozda haftada bir subkutan uygulanır. Yan etki olarak enfeksiyon yerinde reaksiyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik bildirilmiştir.

Canakinumab 8 haftada bir <40 kg için 2 mg/kg, >40 kg için 150 mg subkutan uygulanır. Yan etki olarak enfeksiyon, nötropeni, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik bildirilmiştir.

CTLA4 agonisti (Abatacept)

CTLA4 T hücre yüzeyinde ifade edilen ve efektör T hücelere iletilen sinyallerin inhibisyonunda rol alan bir moleküldür. CTLA4 eksikliğinde çeşitli otoinflamatuar hastalıklar, maligniteler ve hipogamaglobulinemiye bağlı enfeksiyonlar görülebilir. Abatacept, IgG1 yapısında bir füzyon proteindir, antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80-CD86 reseptörüne bağlanarak, CD28'i selektif olarak bloke eder. Böylece T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Abatacept tedavisinin CTLA4 eksikliğinde regülatuar T hücrelerin fonksiyonda artışa neden olarak otoimmün bulgulara düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Yaygın değişken immün yetmezlik fenotipinde otoimmün bulgular, lenfoproliferasyon ve humoral immün yetmezlik ile seyreden LRBA eksikliğinde de abatacept tedavisi ile otoimmün bulgular ve fonksiyonel antikor yanıtında düzelme olmaktadır.

Anti IL-17 antikorı

Lökosit adezyon defekti, nötrofil migrasyonunda azalmaya sekonder olarak tekrarlayan lokal bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ağır periodontal hasar ve prematür diş kayıpları ile seyreder. Bu hastalarda T hücrelerde aşırı IL-17 ekspresyonuna bağlı olarak inflamasyonun arttığı, anti IL17 ile lokal tedavinin ise bakteriyel yükü ve periodontal hasarı azalttığı gösterilmiştir. Otoimmün lenfoproliferatif sendromda (ALPS) apoptozu regüle eden IL17A ve IL17F düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir.

ALPS'nin fare modellerinde otoimmün bulguları düzelttiği gösterilen anti IL-17 antikorlarının ALPS'de bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Tocilizumab

STAT3 geninin fonksiyon kazandırıcı mutasyonları, lenfoproliferasyon ve otoimmün hastalıklar gibi ALPS benzeri bulgular ve immüdisregülasyon ile seyretmektedir. IL-6, Th2 yolağında STAT3 fosforilasyonunu artıran bir sitokindir. IL6 reseptör antagonisti tocilizumab ile STAT3 yolağının inhibisyonunun, STAT3 fonksiyon kazandırıcı mutasyonu olan hastalarda periferik artrit ve skleroderma benzeri cilt lezyonlarında düzelme sağladığı bildirilmiştir.

Anti interferon tedavisi

Aicardi Goutieres Sendromu (AGS), tip 1 interferon aktivitesindeki artışın neden olduğu nörolojik fonksiyon kaybı, deri döküntüsü ve otoimmünite ile seyreden bir sendromdur. Anti interferon antikorları ile tedavi AGS semptomlarını azaltmaktadır.

Hemofagositik lenfositosis, NK hücreleri ve CD8 T hücrelerin sitotoksik fonksiyon kaybı sonucu aşırı artmış sitokin (IFN γ , TNF, IL6 ve IL10 gibi) üretimi ile karakterize hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Anti interferon- γ tedavinin bazı HLH vakalarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Anti TNF α ajanlar

TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom tekrarlayan ateş, karın ağrısı, myalji, periorbital ödem, konjonktivit ile seyreden, amiloidoz gelişimine neden olabilen bir sendromdur. Etanercept, rekombinant çözünabilir bir yalancı TNF- α reseptörüdür ve TRAPS'ta inflamatuvar bulguları kısmen azalttığı gösterilmiştir.

TNF- α yaygın değişken immün yetmezlikte granülom yapısının oluşmasında önemli bir sitokindir. Etanerseptin ve bir TNF'e karşı kimerik bir monoklonal antikor olan infliximabın CVID'de granümatöz lezyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında infliximab kronik granümatöz hastalığa bağlı inflamatuvar bağırsak hastalığında da etkilidir.

Anti CD20 ajanlar (Rituksimab)

Rituksimab kimerik monoklonal anti CD20 antikorudur. CVID'ye eşlik eden otoimmün sitopeniler ve granümatöz lezyonların tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Bunun yanında CVID'ye eşlik eden granümatöz, lenfositik interstisyel akciğer hastalığında (GLILD) azatioprin ile rituksimab birlikteliğinde akciğer fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (2).

Rituksimab bunun yanında Wiscott Aldrich Sendromu'nda otoimmün sitopeni, trombotik trombositopenik purpura, EBV ilişkili lenfoproliferasyon tedavisinde de etkindir.

İmmün fenokopilerde GMCSF, IFN- γ ve IL-6'ya 'ya karşı kazanılmış otoantikorlar gelişir. APECED sendromu ve STAT1'in fonksiyon kazandırıcı mu-

tasyonlarında IL17A ve IL22'ye karşı otoantikorlar gelişebilir. Rituksimab'ın otoantikorlar ile seyreden bu hastalık gruplarında otoantikorların klerensinde, enfeksiyonların azalmasında ve hastanın klinik bulgularının düzelmesinde etkin olduğu gösterilmiştir.

Bunun yanında XLP, CD27 eksikliği, ITK eksikliği, CD70 eksikliği ve CAR-MIL-2 eksikliği gibi EBV ilişkili lenfoproliferasyonun görüldüğü primer immün yetmezliklerde Rituksimab, lenfoproliferasyonu kontrol altına almada etkili olabilir.

Anti CD52 ajanı (Alemtuzumab)

Hemofagositik lenfohistiyositoziste NK hücre fonksiyonlarında azalmayla birlikte, artmış T hücre ve makrofaj aktivasyonu sitokin fırtınasına sebep olmaktadır. CD52 T hücrelerde ve histiyositlerde yüksek düzeyde ifade edilir. Alemtuzumab CD52'ye karşı bir monoklonal antikordur. Refrakter HLH tedavisinde etkilidir ve kemik iliği transplantasyonuna kadar köprü görevi görebilir.

Anti C5 antikoru (Eculizumab)

Alternatif kompleman yolağında regülasyonda görevli proteinlerin genetik defektinde in vivo olarak C3 ve C5 aktivasyonunda artış vardır ve atipik HÜS, membranoproliferatif glomerülonefrit, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, tekrarlayan Gullian Barre ve ADEM benzeri ataklar gelişebilir. Eculizumab C5'i hedef alan humanize monoklonal antikordur ve bu hastalıklarda etkinliği gösterilmiştir. Fakat C5'in blokajı meningokokal enfeksiyonlara duyarlılığı artıracığı için tedavi öncesi polivalan meningokok aşılarının yapılması önerilmektedir.

Protein kaybettiren enteropati ve tromboz ile seyreden CD55 eksikliğinde de yakın dönemde Eculizumab'ın etkinliği gösterilmiştir.

Sinyal moleküllerinin inhibitörleri

JAK-STAT inhibitörleri

STAT1 geninin fonksiyon kazandırıcı mutasyonları, kronik mukokutanöz kandidiyazis ve otoimmün hastalıklar ile seyreder. STAT1 fosforilasyonu artar ve buna bağlı olarak interferon stimüle eden genlerin ekspresyonunda artış görülür.

Artmış STAT1 aktivasyonu ise JAK1 ve JAK2'nin inhibisyonu ile azaltılabilir. İnfanıl başlangıçlı interferon genlerinin stimülatörü (STING) ile ilişkili vaskülopati (SAVİ), vaskülit benzeri deri döküntüleri, interstisyel akciğer hastalığı ve sistemik inflamasyon ile seyreden bir otoinflamatuvar sendromdur. STING'i kodlayan TMEM173 geninin fonksiyon kazandıran mutasyonuna bağlı gelişir. SAVİ'de interferon sinyalinin JAK inhibisyonu ile engellenmesi bir tedavi seçeneğidir. İnterferon üretiminde artışla seyreden diğer otoinflamatuvar hastalıklarda (interferonopatiler) da JAK inhibitörleri bir tedavi seçeneği olabilir.

MTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri

ALPS lefosit apoptozundaki defekt ile karakterize, otoimmünite, lenfoproliferasyon ve çift negatif T hücrelerde (CD4-/CD8-, CD3+, TCRαβ+) artış ile seyreden bir hastalıktır.

Rapamisin, lenfosit apoptozunu uyaran ve ömrünü azaltan bir mTOR inhibitörüdür. ALPS'nin sirolimus ile tedavisinde lenfoproliferasyonda azalma, DNT hücrelerde azalma ve otoimmün sitopenide düzelme bildirilmiştir. Bunun yanında İPEX sendromunda rapamisin kullanımı, efektör T hücre proliferasyonunda azalma ile birlikte regülatuar T hücre fonksiyonlarını iyileştirerek klinik bulguları düzelttiği gösterilmiştir.

Fosfotidil inozitol 3 OH kinaz, p110δ, lökositlerde eksprese edilir, mTOR aktivasyonunu sağlayarak T hücre metabolizmasını düzenler. p110δ'yı kodlayan PIK3CD genini aktive edici bir mutasyon mTOR yolağında aşırı aktivasyona sebep olur. Diferansiye olmuş CD8 T hücrelerin proliferasyonunu ve tükenmişliğini artırır. Klinik olarak tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, lenfadenopati, persistan CMV ve EBV enfeksiyonları, hematolojik maligniteler, naif T hücrelerde azalma, düşük IgG ve IgA düzeyleri ile yüksek ya da norall IgM düzeyleri görülür. Rapamisin tedavisi, PIK3CD'nin fonksiyon kazanımı ile seyreden bu hastalarda etkilidir.

Enzim/Protein Replasman Tedavisi

Rekombinant C1 İnhibitör Replasman Tedavisi

Hereditör anjiödem tekrarlayan ödem atakları ile karakterize, solunum yollarında ödem geliştiğinde fatal seyredebilen bir hastalıktır. C1 inhibitör yok-

luğunda klasik kompleman yolağında aktivasyon artar, C1 ve kallikreinin kontrol edilemeyen aktivasyonu, bradikinin salınımına ve ödeme neden olur. Plazmadan elde edilen C1 inhibitör tedavisi ve rekombinant formları akut ataklarda ve profilaksi tedavisinde etkilidir.

Magnezyum

Magnesium Transformer 1'i (MAGT1) kodlayan genin fonksiyon kaybına neden olan mutasyon, hipomagnezemi, EBV enfeksiyonu ve neoplaziler ile karakterize, X'e bağlı kalıtılan bir immün yetmezliktir (XMEN). Bu genetik defektin keşfi ile, intrasellüler magnezyumun, EBV'ye karşı immünitede rol alan CD8 T hücreler ve NK hücrelerdeki NK aktive edici reseptörün, NKG2D, ifadesi için gerekli olduğu saptanmıştır. İn vivo çalışmalarda magnezyum desteği ile, intrasellüler serbest magnezyumun ve NKG2D ekspresyonunun arttığı, EBV ile enfekte hücre sayısının azaldığı gösterilmiştir.

Pioglitazon

Pioglitazonun, kronik granüloamatöz hastalık fare modellerinde, *Staphylococcus aureus*'a karşı nötrofillerde reaktif oksijen radikalleri üretimini ve mikrobisidal etkinliği artırdığı gösterilmiştir. Hastalarda ise pioglitazon tedavisi ile pulmoner konsolidasyonda azalma ve DHR testinde ortalama floresan yoğunlukta düzelme gözlenmekle birlikte ilacın etkinliği ve güvenliği için daha büyük hasta grupları ile çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kallikrein inhibitörü ve bradikinin reseptör antagonisti

Kallikrein inhibitörü olan ekalanitid ile bradikinin reseptör antagoisti olan ikatibant hereditör anjiödemlerin akut ataklarında etkindir. Her iki ilaç subkutan ve sırasıyla 16 ve 18 yaş üstüne uygulanır. Oral kallikrein inhibitörü (BCX4161) ve kallikreine karşı tam humanize monoklonal antikor (DX-2930) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Primer İmmün Yetmezlikte Güncel Gen Tedavisi

Primer immün yetmezliklerde uygulanan gen tedavisi, hastanın kendi kök hücrelerinin genetik olarak düzeltilerek hastaya verildiği otolog bir kök hücre

transplantasyonu yöntemidir. Gen çalışmaları son yıllarda istikrarlı bir ilerleme kaybetmiştir. Günümüzde gen tedavisi, primer immün yetersizliklerden ADA eksikliği, X'e bağlı ağır kombine immün yemezsizlik (IL2R γ defekti), kronik granüloamatöz hastalık ve Wiscott-Aldrich Sendromu'nda endikedir. Lökosit adezyon defektinde uygulanmış fakat başarı sağlanamamıştır.

Bunun yanında X'e bağlı agamaglobulinemi, X'e bağlı hiper IgM sendromu, CTLA4 defekti, TACI defekti gibi bazı monogenik immün yetmezliklerde de ileri dönemde gen tedavisi planlanmaktadır.

Öncesinde gen tedavisinde ilgili genin normal kopyasının hastanın hücresine eklendiği gen ekleme metodu en sık kullanılan metod iken, günümüzde ağırlıklı olarak spesifik endonükleazlar tarafından homolog rekombinasyon ile gen düzeltme in vitro koşullarda uygulanabilmektedir.

Gen transferinde çoğunlukla Retroviridae ailesinden viral faktörler kullanılmaktadır. Bu vektörler hedef hücrenin kromozomuna kovalent bağlarla bağlanarak genomlarını entegre eder ve kalıcı hale gelirler. Lentiviral vektörler daha kısa sürede daha kompleks ve uzun genetik sekansı taşıma kapasitesine sahip oldukları için son yıllarda gamma retroviral vektörlere tercih edilmektedir.

Hematopoietik kök hücreler hastanın kemik iliğinden, periferik kandan veya kord kanından toplanır. İmmünomagnetik ayırma metodları kullanılarak CD34+ hücreler izole edilir. Daha sonra CD34 hücre popülasyonu gen ekleme veya gen düzeltme için kültürlenir. Gen manipülasyonu yapılmış hematopoietik kök hücreler hastaya transplante edilir. Kök hücreler trans geni tüm pluripotent kan hücrelerine taşır, trans gen genetik hasarı düzeltmek için gerekli gen ürününü üretir.

Gen tedavisinin allojenik hematopoietik kök hücre tedavisine karşı avantajları vardır. Otolog gen tedavisinde transplant öncesi veya sonrası immünsupresyon gerekmez fakat son yıllarda kemik iliğinde yer açmak için tek veya kombine kemoterapotik ajanlar veya monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Gen tedavisi sonrası graft versus host hastalığı riski yoktur fakat kök hücre genomunun gen ekleme ya da gen düzeltme yoluyla genetik manipülasyona uğraması sonucu malign transformasyon veya lökoproliferasyon gelişme olasılığı vardır.

Kök Hücre Nakli

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) 50 yıldan uzun süredir bir çok ağır seyirli primer immün yetmezliğin tedavisinde uygulanmaktadır.

Kusurlu hematopoietik hücrelerin sağlıklı bir donörden gelen hücrelerle değiştirilmesi ve T hücre öncülerinin timusa migrasyonu ile fonksiyonel bir bağışıklık sisteminin yapılması sağlanır. Son yıllarda donör havuzlarından akraba dışı uygun donörün daha kolay bulunabilmesi, donör kök hücrelerinin hazırlanma metodundaki yenilikler nedeni ile (anne ve babadan haploidentik nakiller) ve destek tedavilerindeki gelişmeler ile primer immün yetmezlikli hastalarda HKHN başarı oranı oldukça artmıştır.

HKHN planlanan hastanın öncelikle uygun donörünün olması gerekmektedir. Hastanın enfeksiyonu olup olmadığı, beslenme durumu ve organ fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

Genetik tanı, kök hücre transplantasyonu kararına yardımcı olmakla birlikte şart değildir. Özellikle radyosensitivitenin eşlik ettiği immün yetmezliklerde (Ataksi Telenjipektazi, Nijmegen Breakeage, Bloom sendromu gibi) hazırlık rejiminde uygulanan alkalin ajanlar maligniteye neden olabileceği için genetik tanının bilinmesi, hazırlık rejiminin planlanmasında önemlidir.

HKHN planlandığında öncelikle çekirdek aileye HLA tiplendirilmesi yapılmalıdır. İlk tercih HLA uyumlu kardeşlerdir. Nakil başarıları oldukça yüksektir ve GVHD riski düşüktür. Fakat hastaların %20'sinden azında akraba içi tam uyumlu donör bulunmaktadır. Bu durumlarda akraba dışı tam uyumlu donör, sonrasında da anne/babadan haploidentik nakil veya akraba içi uyumlu olmayan donör seçilmelidir. Haploidentik kök hücre transplantasyonunda T hücre depleksiyonu yapılmalıdır, immün rekonstitüsyonu daha uzun sürede gelişebilir. Graft reddi, yetersiz immün rekonstitüsyon ve GvHD gelişme riski yüksektir.

Kemik iliği HKHN için en sık kaynaktır. Bunun yanında granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılarak kök hücreler kemik iliğinden mobilize edilerek aferez yöntemi ile periferik kandan toplanabilir. Bir diğer hematopoietik kök hücre kaynağı da umbilikal korddur. Nakil öncesi hazırlık rejimi ile, konak kemik iliği, donör kök hücrelerinin engraftmanı için hazır duruma getirilir. HKHN'nin uzun dönem etkinliği sağlanır.

HKHN sonrası en sık görülen komplikasyonlar enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı, transplantasyon sonrası lenfoproliferasyon ve otoimmünedir.

Hazırlık rejimi kararı primer immün yetmezliğin tipine göre verilir. . Donör kaynağı ve hastanın genotipi göz önünde bulundurulur. Hazırlık rejiminde immünoablatif (siklofosfamid fludarabin gibi), veya myeloablatif ajanlar (busülfan, melfelan, treosülfan) kullanılabilir. Kemik iliğinin kısmi ablasyonunu içeren düşük yoğunluklu hazırlık rejimi de engraftman ve immün rekonstitüsyonda etkili olabilir. Düşük yoğunluklu rejimde toksisite daha az bildirilmekle birlikte miks kimerizm ve graft yetersizliği oranı da arttığı da rapor edilmiştir. Bu durumda hasta için daha fazla risk oluşturabilecek, donör lenfosit infüzyonu ve tekrarlayan HKHN yapılması söz konusu olabilmektedir. Hazırlık rejimini tolere edemeyecek kadar ağır hastalarda rejimsiz HKHN denenmiş fakat yüksek komplikasyon ve mortalite gözlenmiştir. Bu gibi durumlarda hastaya stabilize edildikten sonra nakil planlanması önerilir.

Ağır kombine immün yetmezlikte hematopoietik kök hücre nakli

Hematopoietik kök hücre tedavisi ağır kombine immün yetmezlikte (AKİY) küratif tedavi seçeneğidir. AKİY çok önemli oranda hematopoietik kök hücrelerden ifade edilen genlerdeki mutasyona bağlı olmaktadır. Bu nedenle kök hücre transplantasyonu ile fonksiyonel bir immün sistemin gelişmesi sağlanarak AKİY’de kür elde edilebilir. Fakat bu mutasyonların bir kısmının hematopoietik olmayan hücrelere de etkisi olduğundan, HKHN ile bu bulguların düzelmesi sağlanamaz.

Özellikle son yıllarda ağır kombine immün yetmezliğin çeşitli ülkelerde yenidoğan tarama programına dahil edilmesi ile, hastalar yaşamın ilk aylarında tanı almaktadır. Bazı AKİY genotiplerinde başarı oranı düşük olsa da yaşamın ilk üç ayında ve enfeksiyon gelişmeden önce yapılan nakillerde başarı %90’ı bulmaktadır. Donör seçiminde, kök hücre kaynağı seçiminde hazırlık rejimi ve graft versus host hastalığı profilaksisi seçiminde hastanın genotipi göz önünde bulundurulmaktadır. Örneğin tam uyumlu kardeşten yapılacak HSCT’de hazırlık rejimi endike olmayabilir. Konakta T hücre olmadığı için veya çok az olduğu için donör T hücrelerine karşı bir reaksiyon çoğunlukla gözlenmez. İnterlökin 2 reseptör G defekti, (IL2RG), interlökin 7 Reseptör (IL-7R) ve Janus kinaz-3 (JAK3) defekti gibi T(-) B(+) AKİY’lerde myeloablatif hazırlık

rejimi gereksizdir. T- B- AKİY’lerde (RAG1-2 gibi) myeloablasyon T hücre engraftmanını ve yaşam süresini artırmaktadır. Bunun yanında ‘leaky’ AKİY ve Omen sendromunda da myeloablative tedavi gerekmektedir.

Ağır kombine immün yetmezlikte T hücre rekonstitüsyonu nakil sonrası bir iki yılda pik düzeye ulaşır. B hücre rekonstitüsyonu oranı özellikle hazırlık rejimi uygulanmadıysa düşük olabilmektedir.

Graft versus Host Hastalığı (GVHH)

Graft versus host hastalığı konakçı dokunun greft tarafından T hücreli aracılı yanıtına bağlı gelişmektedir ve allojenik HKHN alıcılarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Başlıca etkilenen organlar, deri, gastrointestinal sistem ve karaciğerdir. Organ tutulumunun ağırlığına bağlı olarak I-IV derece arası sınıflandırılır. Donör ve konak arasındaki doku uyumsuzluğu ile doğrudan ilişkilidir. Nakil öncesi immünsupresyon ve donör T hücrelerinin deplesyonu ile GVHH riski azaltılabilir. Siklosporin/takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri veya steroid, mikofenolat mofetil ve metotreksatlı kombine tedaviler GvHD profilaksisinde uygulanabilir. Haploidentik nakillerde donör T hücre deplesyonu, monoklonal antikorlar ve anti timosit globülin GVHH profilaksisinde önerilmektedir. Fakat bu tedaviler immün rekonstitüsyonun gecikmesine neden olarak post transplant lenfoproliferasyon ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Hücresel Tedaviler

Granülosit süspansiyonu

Polimorfonükleer lökositler patojenlere karşı savunmada doğal immün sistemin en önemli hücresel bileşenleridir. Nötrofiller inflamasyon alanına göç ederek invaziv bakterileri ve mantarları fagosite eder ve antimikrobiyal peptid, enzim ve reaktif oksijen radikalleri ile bu patojenlerin fagosit içi ölümüne yol açarlar. Nötropeni ve nötrofil fonksiyonlarında bozukluk ise enfeksiyonlara yol açar. Nötrofiller dolaşımda ortalama 6-8 saat kalmakla birlikte bu süre 5 güne kadar uzayabilir. Bu sürekliliği sağlayabilmek için kemik iliğinde $5-10 \times 10^9$ hücre/gün hızında üretilmektedir. Granülosit transfüzyonu ile, enfeksiyon alanına yeterince fonksiyonel granülosit ulaşımını sağlayarak

patojenlerin elimine edilmesi amaçlanmaktadır. Granülosit süspansiyonu çoğunlukla hastalıklar veya tedavilere bağlı gelişen ağır nötropenide, ve kronik granüloamatöz hastalık gibi nötrofil fonksiyon bozukluğu ile seyreden durumlarda endikedir. Granülosit süspansiyonu haftada 2 ya da 3 gün uygulandığında ölçülebilir lökosit artışı gözlenebilir. Enfeksiyonun geçmesi veya nötrofil sayı ve fonksiyonunun düzelmesi sonrası granülosit süspansiyonu kesilir. Kan ürünü filtresi ile 1-2 saatte uygulanmalı ve uygulama esnasında lökosit filtresi kullanılmamalıdır.

Granülosit transfüzyonu sonrası febril ve alerjik reaksiyonlar oldukça sıktır. Bunun yanında CMV gibi kan transfüzyonu ile bulaşabilen fırçatçı bakteriler ile enfeksiyon görülebilmektedir.

Pulmoner komplikasyonlardan hipoksemi, hemoptizi, akciğer infiltrasyonu akut akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) bildirilmiştir.

Virüs Spesifik T hücre Tedavileri (VST)

Kısmi veya tam T hücre defekti ile seyreden primer immün yetmezliklerde viral enfeksiyonlar uzun sürebilir hatta fulminan seyredebilir. Bunun yanında hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda eşlik eden viral enfeksiyonlar mortaliteye neden olabilmektedir. Herpesvirüslerden CMV ve EBV ile respiratuvar virüslerden Adenovirüs enfeksiyonlarının nakil öncesi veya sonrası mortalitenin sık nedenlerinden olduğu bilinmektedir. Antiviral farmakoterapi-deki ilerlemelere rağmen antiviral ajanların T hücre defektlerinde viral kontrolü sağlamada etkisi sınırlıdır ve aynı zamanda bu ajanlar oldukça toksiktir. Virüs spesifik T hücreler ile adaptif hücresel tedavi yaklaşık 25 yıldır hematopoietik kök hücre tedavisi yapılan hastalara uygulanmaktadır. Oldukça güvenlidir ve GVHH oranı düşüktür. VST’de ilk olarak EBV ve CMV’yi hedef alan, bu virüslere karşı bağışık donörlerin T hücreleri kullanılmışken, son yıllarda bir çok çeşitli virüs (HHV6, BK) tedavisinde kullanılmaktadır. VST üretimi; MHC multimerleri veya sitokin yakalama teknolojisi kullanılarak spesifik T hücrelerinin seçimine ya da antijen uyarımı sonrasında ‘ex vivo’ ekspansiyona dayanır. ‘Ex vivo’ ekspansiyon, donör antijen sunan hücrelerinin uyarılmasını ve lenfositlerle kültüre edilmesini; sonrasında saf bir antijen spesifik T hücre popülasyonunun elde edilmesini içerir. İnfüze edilen VST’lerin antiviral

T hücre rekonstitüsyonunu nasıl sağladığı tam olarak bilinmemekle birlikte, viral antijenleri hedef alan T hücrelerin ekspansiyonu ile birlikte viral yükün azaldığı gözlenmiştir.

VST’de GVHH riski oldukça düşüktür. Dissemine seyreden viral enfeksiyonlarda VST sonrası sitokin salınım sendromu görülebilir. IFN- γ , IL-6, IL-1, ve TNF-a düzeyi artar. Buna bağlı olarak ateş, taşikardi, hipotansiyon ve ensefalopati görülebilir. Bu klinik durumu ağır viral enfeksiyondan ayırt etmek ise oldukça güçtür. Tedavide tosilizumab ve anti-TNF gibi anti sitokin ajanlar kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Vignesh P, Rawat A, Singh S. An update on the use of immunomodulators in primary immunodeficiencies. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017;52(2):287-303.
2. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Journal of clinical immunology*. 2013;33(1):30-39.
3. Kuruvilla, M., & De la Morena, M. T. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2013;1(6), 573-582.
4. Freeman, A. F., & Holland, S. M. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2009;9(6), 525-530.
5. Chapel, H., Prevot, J., Gaspar, H. B et al. Primary immune deficiencies—principles of care. *Frontiers in immunology*, 2014;5,627.
6. Sriaroon, P., & Ballow, M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics*, 2015;35(4), 713-730.
7. West, K. A., & Conry-Cantilena, C. Granulocyte transfusions: Current science and perspectives. In *Seminars in Hematology Vol 56*, 2014; 241-247.
8. Roifman, C. M. Primary T-cell immunodeficiencies. In *Clinical Immunology* 2019;489-508.
9. Kuo, C. Y., & Kohn, D. B. Gene Therapy for Primary Immune Deficiency Diseases. In *Clinical Immunology* 2019;1155-1164.
10. Keller, M. D., & Bollard, C. M. Virus-specific T-cell therapies for patients with primary immune deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2020;135(9), 620-628.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER VE AKCİĞER

Dr. Merve ERDEM*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Primer immün yetmezlikler (PİY); immün sisteme ait hücrelerin gelişmesinde, farklılaşmasında ve/veya işlev görmesinde, immün yanıtın düzenlenmesinde rol alan kritik moleküllere ait genlerde oluşan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır ve genelde erken çocukluk döneminde tanı almaktadır. Primer immün yetmezliklerde mediasten, akciğer parankimi, alt hava yolları, plevra olarak ayrılan akciğer bileşenlerinin enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerle tutulumu söz konusudur. Bu hastalarda göğüs kafesi ile ilgili bulguları iyi tanımamız hem tanı koymada hem de bu hastaların izleminde sekel gelişimini önlemek açısından önemli olacaktır.

Tekrarlayan enfeksiyonlar veya immün disregülasyon nedeniyle etkilenen organlar kalıcı hasar alarak yapısal değişikliklere uğramaktadırlar ve bu durum organların fonksiyonlarının bozulmasına ve hatta yetmezliklerine kadar gidebilmektedir. Son dönemde dünya genelinde El-Sayed ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada X'e bağlı agammaglobulinemi hastalarının ölümlerinin %41'i akut ve kronik akciğer problemlerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Primer immün yetmezlikli hastalar, tekrarlayan ve/veya tedaviye dirençli akciğer enfeksiyonları, toplumda beklenmeyen bir etken ile olan akciğer enfeksiyonları, akciğer enfeksiyonları sırasında beklenmedik komplikasyonlar (kaviter lezyon, pnömosel), interstisyel ve restriktif akciğer hastalıkları, otoimmünite, immün disregülasyon zemininde olduğunu düşündürebilecek doku hasarı (granulom, fibrozis), astım, bronşiektazi, broşiolitis obliterans gibi durumlarla karşımıza gelebilirler.

* Araştırma Görevlisi Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Akciğerler; enfeksiyona neden olabilecek patojenlerle sürekli karşılaşan büyük bir yüzey alanına sahiptir. İmmünoglobulinlerin (Ig); akciğerde görülen enfeksiyonlara karşı major koruyucu rolleri mevcuttur, hatta immünoglobulinlerin farklı izotiplerine göre bu rolleri daha da spesifikleşir. Primer immün yetmezlik alt gruplarında en yaygın olan (%56,6) antikor bozukluklarıdır ve bu hastalarda solunum sistemi bulguları ön plandadır. Patrawala ve arkadaşlarının geniş bir hasta grubu ile yaptığı bir çalışmada agammaglobulinemi hastalarının tüm akciğer problemleri için prevalansı %31, yaygın değişken immün yetmezlik (Common variable immunodeficiency; CVID) için %61,7 olarak saptanmıştır. Bir konjenital agammaglobulinemi hastasında; yaşamın 2-6. aylarında başlayan özellikle kapsüllü bakterilerle olan akciğer ve sinüs enfeksiyonları sık görülmesi, CVID hastalarının genelde tekrarlayan sinüzit, bronşit, pnömoni öyküsü ve bronşiektazi ile başvurusu, kombine immün yetmezlik hastalarının özellikle viral patojenler ve fırsatçı enfeksiyonlar, akciğer bulguları ile mortal seyredebilmektedir (Tablo I).

Tablo I. Primer immün yetmezliklerde alt gruplara göre akciğer parankimi, mediasten, plevra, alt hava yolları ile ilişkili bulguları.

Ön planda antikor eksikliği olan immün yetmezlikler	
• B lenfositlerin ağır eksikliği veya tamamen yokluğu ile birlikte tüm serum immünoglobulin izotiplerinin ağır eksikliği, agammaglobulinemi (XLA gibi) • B lenfositlerin az sayıda veya normal olması ve beraberinde en az iki serum immünoglobulin izotipinin ağır eksikliği (CVID fenotipi) • B lenfositlerin normal sayıda olması ile birlikte yüksek/normal Ig M düzeyi, serum Ig G ve Ig A ağır eksikliği (Hiper Ig M, AID defekti gibi) • B lenfosit sayısının genellikle normal olduğu, izotip, hafif zincir veya fonksiyon bozuklukları	• Rekürren pnömoni ve fırsatçı etkenler ile akciğer enfeksiyonları; ✓ Kapsüllü piyojenik bakteriler; <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus</i>, mikoplazma türleri, enterovirusler) • Bronşiektazi • Bronşiolitis obliterans • Rekürren bronşiolitis • İnterstisyel akciğer hastalığı (Granümatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı gibi) • Organize pnömoni • Akciğerde parankimal lenfoid hiperplazi-lenfoproliferatif bozukluklar (AICDA, UNG yokluğuna bağlı sınıf değişim bozuklukları) • Lenfoma, timoma • Otoimmünite

Hücrel ve humoral immün sistemin etkilendiği immün yetmezlikler	
• Ağır kombine immün yetmezlikler (T-B+, T-B-) • Kombine immün yetmezlikler (Sendromik özellikleri olanlar dahil)	• Fırsatçı etkenler ile (<i>Pneumocystis jirovecii</i>) akciğer enfeksiyonları • Ağır viral pnömoniler (Sitomegalovirus gibi) • Beklenmedik etkenler ile oluşan akciğer enfeksiyonlarına eşlik eden şiddetli solunum yetmezliği • Radyosensivite ve malignite (Lenfoma, solid tümörler, lösemi gibi) (Artemis, DNAPKes defekti, Cernunnos/XLF defekti, DNA ligaz 4 eksikliği gibi) • Rekürren, persistan pulmoner / sinopulmoner enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal) • Akciğer absesi, pnömosel gibi komplikasyonlar (Otozomal dominant Hiper Ig E sendromu gibi) • Dissemine <i>M. Tuberculosis</i> enfeksiyonu • İmmün disregülasyon, otoimmünite (ZAP 70 defekti), granümatöz lezyonlar (Rho defekti) • İnteriyel akciğer hastalığı • Vaskülit (<i>MHC class I</i> eksikliği) • EBV ilişkili lenfoproliferasyon • Mediastinal adenopati • Alveolar proteinozis (ADA eksikliği) • Premature doğuma bağlı akciğer bulguları (STN1 defekti gibi) • Kardiak malformasyonlar ile ilişkili akciğer bulguları (DiGeorge sendromu, CHARGE sendromu, TBX1 defekti gibi)
Fagositlerin sayı veya fonksiyonlarının konjenital bozuklukları	
• Konjenital nötropeniler • Respiratory burst bozuklukları • Hareket bozuklukları (LAD1-2-3, Shwachman diamond sendromu) • Diğer non-lenfoid defektleri (GATA2 defekti, Konjenital pulmoner alveolar proteinozis)	• Rekürren piyojenik-apse formasyonu ve mantar ile akciğer enfeksiyonları (<i>Katalaz pozitif bakteriler</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Aspergillosis alt grupları</i>) • Rekürren ve persistan akciğer enfeksiyonları • Yapısal kalp anomalileri (G6PC3 defekti), kardiyomiopati (Barth sendromu) • Artmış malignite riski (lösemi) • Alveolar proteinozis (CSF2RB, CSF2RA gen defektleri)

İmmün disregölasyon ile giden immün yetmezlikler	
- Familiyal hemofagositik lenfohistiyositik (FHL) sendromlar (perforin, UNC13D/ Munc 13-4, Sintaksin 11, FAAP 24 defektleri) - Hipopigmentasyon ile olan FHL (Chediak-Higashi, Gricelli, Hermansky-pudlak sendromları) - Regölator T hücre defektleri (IPEX, CD25 eksikliği, LRBA eksikliği, STAT3 GOF mut.) - Lenfoproliferasyon ile birlikte olan veya olmayan otoimmünite [APECED (APS-1), ITCH eksikliği] - Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS, Canale-Smith sendromu) - Kolit ile seyreden immün disregölasyon hastalıkları (IL-10 defekti, NFAT5) - EBV duyarlılığı ve lenfoproliferatif durumlar (CD27 defekti, XLP 1 ve 2, XMEN)	- EBV enfeksiyonu-takiben lenfoproliferatif hastalık; mediasten tutulumu - Lenfoproliferasyon, otoimmünite, adenopatiler - Rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar (viral, bakteriyel etkenler) - Rekürren bakteriyel, fungal, mikobakteriyel enfeksiyonlar (RLTPR gen defekti) - Pulmoner fibrozis (Hermansky-Pudlak sendromu tip 2) - İnterstisyel akciğer hastağı (CTLA4 defekti) - Artmış malignite riski, lenfomalar
İntrinsik ve doğal immünite bozuklukları	
- Mikobakteriyel hastalığı Mendel duyarlılığı (<i>Mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i>) - Epidermodysplasia verruciformis (HPV) (EVER1, 2 defektleri, WHIM) - Ağır viral enfeksiyonlara yatkınlık yaratan hastalıklar (STAT1, STAT2, IRF7 defektleri) - Herpes simpleks ensefaliti (TLR3, UNC93B1, TRAF3 gibi defektler) - İnvaziv fungal enfeksiyonlara yatkınlıkla gidenler (CARD9 defekti) - Mukokutanöz kandidiazise yatkınlık ile gidenler (IL-17RA, ACT 1 defektleri) - Bakteriyel duyarlılık ile giden TLR sinyal yolağında bozukluklar (IRAK 1, IRAK 4) - Hematopoetik olmayan dokular ile ilişkili diğer immün bozukluklar (Osteopetrozis ile ilişkili SNX10 defekti)	- Mikobakteriler ile enfeksiyonlara duyarlılık, rekürren-persistan akciğer enfeksiyonları <i>Candida</i> ile enfeksiyonlar (RORc defekti), - İnvaziv fungal enfeksiyonları (CARD9) - Virusler ile şiddetli enfeksiyonlar - Kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar - Abse, pnömosel

Otoinflamatuvar hastalıklar	
• Tip 1 interferonopatiler (Aicardi-Goutieres sendromu, CANDLE vb) • İnflamazom defektleri • İnflamazom ile ilişkili olmayan durumlar (ADA2 eksikliği)	• Rekürren bakteriyel ve viral enfeksiyonlar • İnflamatuvar akciğer hastalığı, akciğer tutulumu • Makrofaj aktivasyon sendromu, akciğer tutulumu • İnterstisyel akciğer hastalığı (COPA defekti gibi) • Rekürren serozit
Kompleman eksiklikleri	
• Kapsüllü bakteriler ile akciğer enfeksiyonları, piyojenik akciğer enfeksiyonları-abseler • Otoimmünite • Plevral ve perikardiyal efüzyon, konjestif kalp yetmezliği (CD 55 eksikliğinde olan protein kaybettiren enteropatinin ikincil etkilerine bağlı) • Bronşiektazi	
Fenokopiler	
• Lenfadenopatiler • Pulmoner alveolar proteinozis • Mikobakteriyel, fungal enfeksiyonlar • Fırsatçı etkenler ile enfeksiyonlar	

COPA: Copper transporting P-type ATPase, ADA: Adenosine deaminase, CANDLE: Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature, SNX: Sorting nexin, IRAK: Interleukin-1 receptor-associated kinase, IL: İnterlökin, IL17RA: Interleukin-17 receptor A, CARD: Caspase recruitment domain, TLR3: Toll-like receptor 3, TRAF: Tumour necrosis factor receptor-associated factor, STAT: Signal transducers and activators of transcription, IRF: Interferon regulatory factor, WHIM: The syndrome of warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, and myelokathexis, HPV: Human papillomavirus, EVER: Epidermodysplasia verruciformis gene, RORc: retinoic acid-related orphan receptor C, IPEX: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, X-linked inheritance, XLP: X-linked lymphoproliferative syndrome, XMEN: X-linked immunodeficiency with Magnesium defect, Epstein-Barr virüs infection and Neoplasia, ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome, APECED: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APS: Autoimmune Polyendocrine Syndromes, CTLA: Cytotoxic T lymphocyte antigen, RLTPR: RLTPR (Myc-DDK-tagged)-Human RGD motif, leucine rich repeats, tropomodulin domain and proline-rich containing, GATA: Glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase subunit A, CSF2RB: Colony stimulating factor 2 receptor subunit beta, CSF2RA: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha, LAD: Lökosit adezyon defekti, G6PC: Catalytic subunit of glucose-6-phosphatase, CHARGE: coloboma, heart defects, atresia choanae (also known as choanal atresia), growth retardation, genital abnormalities, and ear abnormalities, TBX1: T-box 1, MHC: Major histocompatibility complex (Majör doku uygunluk kompleksi), DNA: Deoksiribo nükleik asit, ZAP 70: ζ chain-associated protein, AID: Activation-induced deaminase, AICDA: Activation-induced cytidine deaminase; UNG: Uracil N-glycosylase activity; XLA: X-linked agammaglobulinemi.

Primer immün yetmezliklerde görülen akciğer patolojilerinin tanısında; başlangıçta laboratuvar ve radyolojik tetkikler [direkt grafi, özellikle yüksek çö-

zünürlüklü bilgisayarlı tomografi (*High resolution computed tomography; HRCT*), manyetik rezonans görüntüleme (MRG)], bunlara ek olarak solunum fonksiyon testi, DLCO, doku biyopsisi kullanılır. Akciğer ile ilgili bulgular, sekeller; primer immün yetmezlik hastalıklarının tanınmasında, bu sekellerin kontrol altına alınması ve izlenmesi ise, PİY tanısı almış olan hastaların uzun dönem yaşam kalitesi ve yaşam süresi arttırmak açısından çok önemlidir.

Primer İmmün Yetmezliklerde Akciğer Enfeksiyonları

Rekürren akciğer enfeksiyonları

Rekürren akciğer enfeksiyonları; yılda iki veya daha fazla akciğer enfeksiyonu olması şeklinde tanımlanır. Çocukluk dönemi, 2. ve 3. dekad, hatta yaşı daha büyük hastalarda bile bizi PİY açısından uyarması gereken durumlardandır. Patojenler altta yatan immün yetmezliğe göre değişmektedir. Antikor üretiminde sorun olan immün yetmezliklerde sık görülmektedir ve genelde solunum yolu bakterileri etkindir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Moraxella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, viral etkenler sebep olabilir. Eşlik eden durumlar için alınan ayrıntılı öykü, aile öyküsü; ayırıcı tanılar açısından önemlidir.

Rekürren enfeksiyonların aynı lob veya bölgede olması durumlarında yapısal anormalliklerin (yabancı cisim, malign veya benign kitle, akciğer sekestrasyon), yutma disfeksiyonu, gastro-özefageal reflü gibi durumların da olabileceği düşünülmelidir. Özellikle aynı bölgede olan rekürren enfeksiyon durumlarında bu tanımlar dışlanmalıdır. Akciğerlerin farklı bölgelerinde olması; immün yetmezlik şüphesi açısından daha anlamlıdır. Ancak ataksi telenjektazi gibi nörolojik semptomları; yutma disfonksiyonu ile birlikte immün yetmezlikli hastaları da olabildiği akılda bulundurulmalıdır. Bu durumlarda PİY hastalarının da yalnızca kronik aspirasyona sekonder aynı bölgede (sağ üst lob gibi) rekürren enfeksiyonlar ile başvurabilecekleri unutulmamalıdır.

Akciğer enfeksiyonları ile birlikte sinüs enfeksiyonları da görülebilmektedir. Yine böyle hastalar primer siliyer diskinezi, kistik fibrozis gibi hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir.

Rekürren enfeksiyonlar; doku hasarına neden olmaları nedeniyle bronşiyal duvarların kalınlaşması, bronşiektazi, hava hapsi, ateletazi gibi durumlara,

beraberinde hastaneye sık ve uzun süreli yatış öyküleri nedeniyle büyüme ve uzun dönemde gelişme geriliğine yol açabilmektedirler. Aslında özellikle bu komplikasyonları nedeniyle rekürren enfeksiyonlar bizim için önemlidir ve altta yatan immün yetmezliğin tanısı konulup tedavilerinin düzenlenmesi ve hastaların yakın takibi ile komplikasyonlar önlenabilmektedir.

Tedaviye dirençli akciğer enfeksiyonları

Toplum kaynaklı pnömonilerde antibiyotik kullanım süresinin uzaması, pnömoninin komplike olması (ampiyem, akciğer absesi, multilober infiltrasyon) hastaneye yatırılmasının ve parenteral antibiyoterapi ihtiyacının olması, cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulması durumudur. Bu durum da bizi primer immün yetmezlikler açısından uyarması gereken bir durumdur.

Fırsatçı/alışılmamış patojenlerle olan akciğer enfeksiyonları

Toplumda altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan bireylerde; enfeksiyon yapması beklenmeyen veya çok nadir etken olabilen patojenler ile akciğer enfeksiyonunun olması durumudur. *Non-tuberculous mycobacterial* enfeksiyonlar, *Pneumocytis jiroveci*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus*, *Cytomegalovirus*, *funga* (*aspergillus*, *blastomyces*, *histoplasma*), *paraziter* gibi etkenler görülebilir. Yalnızca akciğer tutulumu değil, başka doku ve organların tutulumları da görülebilmektedirler.

Ağır kombine immün yetmezliklerde, fagositer fonsiyon bozukluklarında özellikle fırsatçı etkenler ile akciğer enfeksiyonları çok sıklıdır. Bu yüzden bu hastalıkların erken dönemde tanı alması, ağır kombine immün yetmezliklerde kemik iliğı transplantasyonun yapılması, beklenen yaşam süresini uzatabilir ve enfeksiyonların sıklığını azaltabilir. İmmünoglobulin eksiklikleri fırsatçı enfeksiyonlar açısından daha düşük risklidir.

Primer İmmün Yetmezlikler ve Akciğerlerde Yapısal/Fonksiyonel Anormallikler

Obstrüktif akciğer hastalıkları

Primer immün yetmezlik hastalarında kronik öksürük, hırıltılı solunum, dispne, egzersiz intoleransı gibi semptomlar ile başvurduklarında obstrüktif

akciğer hastalıkları düşünmemiz gereken durumlardandır. Yaş dönemine göre spirometri ile FEV₁ ve/veya FVC nin azalması saptanır. Altı yaş altındaki hastalarda solunum fonksiyon testlerinin yapılamaması nedeniyle tanı için fizik muayene bulgularını (takipne, taşikardi, hipoksi, ekspiryumun uzaması, ronküs, hışıltı) özellikle değerlendirmek gerekir.

Bronşiektazi, bronşiolitis obliterans obstruktif patern gösterebilen ve primer immün yetmezliklerde sık olarak karşımıza çıkabilen akciğer komplikasyonlarıdır.

Bronşiektazi

Bronşiektazi; bronşial ağacın dilatasyonu olarak tanımlanır. Erken dönemde geri dönüşümlü olabilir. Özellikle tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, hava yollarının tekrarlayan inflamasyonundan kaynaklanır ve primer immün yetmezlik hastalarında sık görülür. Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarının yaklaşık %20'sinde saptanmaktadır.

Klinik olarak tamamen sessiz olabileceği gibi, kronik veya persistan prodüktif öksürük ve dispne yaygın görülen semptomlardır. Hışıltı eşlik edebilir, astım olarak tanı alabilirler. Parmaklarda çomaklaşma, etkilenmiş bölgelerde dinlemekle ral, ronküs saptanabilir. İleri dönemlerde hipoksi ve pulmoner hipertansiyon eşlik edebilir. X'e bağlı agammaglobulinemi hastalarında (Bruton agammaglobulinemisi) ağır bronşiektazi ve ona eşlik eden pulmoner hipertansiyon yaşam kalitelerini bozar ve genelde bu hastaların ölümcül seyretmesine yol açar. Tanıda direkt grafiden faydalanılabilir, altın standart HRCT'dir. Bronşiektazinin HRCT'de tipik bulgusu taşlı yüzük görünümüdür (pulmoner arter dallarından 1,5 kat daha geniş olan paralel-tren rayı şeklinde çizgi şeklinde ve dilate bronşların beraber oluşturduğu görünüm). Etkilenen küçük hava yollarının görünimleri ise 'Budanmış ağaç paterni' olarak adlandırılmıştır.

Bronşiektazilerin lokalize bir bölgede olması durumunda PİY dışındaki sebepler mutlaka akla gelmelidir. Altta yatan PİY tanısına göre de lokalizasyonu değişebilir. Örneğin; Bruton agammaglobulinemili hastalarda gelişen bronşiektazilerin akciğerin orta ve alt loblarında daha yaygın olabilmektedir.

Primer immün yetmezliklerin erken tanısında destek tedavileri ile enfeksiyon sıklığının azalması; bronşiektazi gelişiminin önlenmesi ve/veya sınırlandırılması açısından önemlidir. Bronşiektazi geliştikten sonra pulmoner enfeksiyon atak-

ları sırasında antibiyoterapi verilmesi, göğüs fizyoterapisi ve inhaler tedaviler uygulanabilmektedir. Sınırlı bir bölgede olması, semptomların kontrol altına alınamaması durumunda cerrahi olarak çıkarılabilmektedir.

Bronşiolitis obliterans

Bronşiolitis obliterans kronik, geri dönüşümsüz obstrüktif bir akciğer hastalığıdır. Küçük hava yollarının hastalığıdır. Primer immün yetmezlik hastalarında ağır kombine immün yetmezlikler, ataksi telenjiyektazi ve CVID ile birlikteliği bildirilmiştir.

Solunum fonksiyon testinde hava hapsi ile birlikte obstrüktif patern görülebilmektedir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (*Diffusing capacity for carbon monoxide*; DLCO) genellikle azalmıştır. Düşük DLCO ve beraberinde hipokseminin eşlik etmesi bronşiolitis obliteransı destekler. Akciğer direkt grafi tanı için çok duyarlı değildir. HRCT tamamen normal olabileceği gibi; spesifik olmayan buzlu cam görünümü, sentrilobuler nodularite, hava hapsi veya bronşiyal duvarlarda kalınlaşma, inspirasyon ve ekspirasyonda hava hapsi görünümü saptanabilir. Bu bulguların olmaması bronşiolitis obliteransı dışlamaz. Tanı için akciğer biyopsisi yapmak gerekebilir.

Tedavide inhaler tedaviler, immünsupresif tedaviler kullanılabilmektedir. Erişkin dönemde akciğer nakline kadar gidebilmektedir.

Restriktif akciğer hastalığı

Primer immün yetmezlikli hastalarda restriktif akciğer hastalığı; diffüz interstisyel akciğer hastalığı, organize pnömoni, infiltratif durumlar (lenfoma, granüloma) görülebilir. Kronik öksürük, dispne, morarma, hızlı nefes alıp verme, egzersiz intoleransı ile başvurabilmektedirler.

Spirometride; birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (Forced expiratory volume; FEV₁) azalması ve bu duruma zorlu vital kapasitenin (Forced volume capacity; FVC) normal olmasının eşlik etmesi veya FEV₁/FVC oranında değişikliğin gösterilmesi restriktif akciğer hastalığını destekler.

Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarının % 10 ile 25'inde mukozaya ilişkili lenfoid doku MALT lenfoması, GLILD, organize pnömoni şeklinde diffüz parankimal akciğer hastalıkları görülmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

İnterstisyel akciğer hastalığı; akciğer interstisyumunun fibrozis ve inflamasyon ile infiltre olması ile giden enfeksiyöz olmayan bir hastalık grubudur. Çocuklarda nadirdir, prevalansı 0,13-16,2/100000 olarak bildirilmiştir. Primer immün yetmezlikler içinde; CVID (monogenik nedenler), ataksi telenjiyektazi, STAT5 (Signal transducer and activator of transcription 5) defektinde interstisyel akciğer hastalığı sıklığı artmıştır. Ancak X'e bağlı agammaglobulinemi gibi hastalarda çok yaygın değildir.

Granulomatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD) bu gruba girmektedir. Genel özellikleri;

- CVID hastalarında klinik, radyolojik, patolojik olarak farklı olan lenfositik infiltrasyon ve granülomlar ile seyreden ve bu duruma neden olabilecek diğer tanıların dışlandığı bir interstisyel akciğer hastalığıdır.
- Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarının yaklaşık % 10'unda gelişir ve varlığı morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir.
- Tipik olarak 20-50 yaşları arasında görülmektedir.
- Yaygın değişken immün yetmezlik ile birlikteliğinde; otoimmün durumlar, malignite (özellikle non-Hodgkin lenfoma) riski artmıştır.
- Klinik tamamen asemptomatik olabileceği gibi, yeni başlayan öksürük veya var olan öksürük yakınmasının karakter değiştirmesi, halsizlik, gece terlemesi ile gelebilirler.
- Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide; akciğerlerde alt zonlarda daha yaygın olarak solid veya buzlu cam dansitesinde mikro ve/veya makro nodüller, hiler ve mediastinal lenfadenopatiler saptanabilir. Bu nodüller, granülomlar; cilt, gastrointestinal sistem, kemik iliği dahil her yerde bulunabilir.
- Lenfadenopatiler, splenomegali, karaciğer patolojileri sıklıkla eşlik eder.
- Enfeksiyonlar mutlaka dışlanmalıdır.
- Maligniteler, diğer interstisyel akciğer hastalığı nedenleri, organize pnömoni, enfeksiyonlar ile karışabildiği için doku tanısı önemlidir. En sık organize pnömoni ile karışabilmektedir ve dokurneği mutlaka mantar ve

mikobakteriler, sarkoidozis açısından da tetkik edilmelidir. Uygun örnek alınamaması durumunda yalnız tanı konulabilir.

- Histopatolojik olarak nekrotizan olmayan granülomlar ve lenfoid interstisyel pnömoni, eşlik edebilen foliküler bronşiolit ile tanı konulur.
- Sarkoidozda GLILD'den farklı olarak daha çok akciğerin üst lobları tutulur, serum immünoglobulin düzeyleri normal veya yüksektir, kendiliğinden remisyona girebilir.
- Tedavi edilememiş olgularda pulmoner fibrozis; ilerleyici solunum bulguları ve sonrasında solunum yetmezliği ile sonuçlanmaktadır.
- Tedavi olarak serum Ig G düzeyinin normal aralıkta tutulması önerilmektedir. Oral steroid tedavisi kullanılabilir. Rituksimab gibi farklı immünsupresifler kullanılabilir.

Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve foliküler bronşiolit; akciğerin benign lenfoproliferatif hastalığıdır. İki hastalıkta bronş ilişkili lenfoid dokunun inflamatuvar hiperplazisi mevcuttur. LİP; özellikle HIV ile enfekte olan kazanılmış immün yetmezliklerde tanımlanmış, ancak nadir foliküler bronşiolitis ile birlikte PİY hastalarında da bildirilmiştir. STAT3b ve LRBA gen mutasyonlarında lenfositik interstisyel pnömoni görülebilmektedir. Prenzel ve arkadaşlarının gösterdiği hastaların bazılarında COPA (coatomer-associated protein subunit alpha) geninde *missense* mutasyonlar saptanmış.

- Kronik öksürük (>3 ay), rekürren akciğer enfeksiyonları Prenzel ve arkadaşlarının bildirdiği hastalarda en sık semptom olarak bildirilmiş. Dispne, takipne, wheezing, retraksiyon, hipoksi, clubbing, yaygın ralleri, pulmoner hipertansiyon (ortalama pulmoner arter basıncı > 25mmHg) ile de gelebilirler.
- Toraks BT de; yine en sık diffüz veya yama tarzında buzlu cam dansitesi olmak üzere, hiler-mediastinal lenfadenopati, konsolidasyon, kistler, retiküler-noduler opasite,
- Histopatolojik olarak peribronşioler lenfoid foliküller ve agregatlar, intraepitelial-bronşioler duvarda infiltrasyon ve intraluminal eksuda; foliküler bronşiolit ve LİP birlikteliğinde; peribronşioler foliküllere ek olarak lenfositik infiltrasyon ile genişlemiş alveolar septalar görülebilmektedir.

- Tedavi olarak steroid, azatiopurin, azitromisin, farklı immünsupresifler kullanılabilir.

Yine COPA gen mutasyonu; ailesel pulmoner hemoraji ve interstisyel akciğer hastalığına neden olabilmektedir.

Kriptojenik organize pnömoni

Bronşiolitis obliterans gibi enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, kemik iliği/kök hücre veya akciğer ve/veya kalp nakli, toksik duman inhalasyonu, ilaç maruziyeti gibi çeşitli durumlarda ortaya çıkar. Yaygın değişken immün yetmezlik vakalarında bildirilmiştir. Mekanizma bilinmemektedir.

Ventilasyon genelde hafif-orta şiddette etkilenir. Solunum fonksiyon testi genelde normaldir, ancak hastaların büyük bir kısmında DLCO azalmıştır. Hastaların %80'i dinlenme ve/veya egzersizde arteriyel hipoksemi ile başvurur. Radyolojik olarak, yama şeklinde buzlu cam dansiteleri ve bilateral alveolar opasiteler görülebilir.

Akciğer enfeksiyonları, malignite ile ayrımı önemlidir ve genelde fleksibl bronkoskopi ile alınan hem mikrobiyolojik hem sitolojik örnekler bize bu konuda yol gösterici olabilir. Yine ayrıcı tanı için akciğer biyopsisi yapılabilir. Peribronşiyolar aralık ve alveolar duktuslara dağılmış ve çoğalan fibroblast topluluğu ile karakterizedir.

Oral glukokortikoid tedavisi ile haftalar içinde radyografik olarak tamamen düzelmesi organize pnömoninin önemli bir özelliğidir ve primer immün yetmezlik hastalarında da bu özelliğin olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner alveolar proteinozis

Pulmoner alveolar proteinozis distal solunum yollarında ve alveollerde surfaktan proteinleri ve fosfolipidlerinin birikimi nedeniyle akciğerlerin difüzyon kapasitesinin bozulması ve tüm bunlara ikincil olarak ilerleyici egzersiz intoleransı, egzersiz sonrası hipoksi gibi semptomlara neden olabilen bir hastalıktır.

Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) reseptör geninde mutasyonlar (CSF2RA, CSF2RB) ile herediter; fagositer fonksiyon bozukluklarında, Adenozin deaminaz eksikliği gibi sekonder ve/veya otoimmün olarak oluşabilmektedir.

Tanısında bronkoalveolar lavaj sıvısının süt gibi gözükmesi, PAS pozitif olarak boyanması, sitolojisinde hiperselülerite ve lenfositöz olması, herhangi bir mikroorganizmanın ürememesi önem taşır. Solunum fonksiyon testlerinde, restriktif patern ve difüzyon kapasitesinde azalma saptanabilir.

Tedavide bronkoskopi ile aralıklı total akciğer lavajı yararlıdır, altta yatan nedene göre GM-CSF (subkutan), plazmaferez, rituksimab gibi tedaviler uygulanmaktadır.

Granulomatöz inflamasyon

Akciğerde granülomatöz inflamasyon nedenleri; enfeksiyöz (mikobakteriler, fungal, parazitler), enfeksiyöz olmayan (romatolojik ve ilaç reaksiyonu başlıkları altında toplanabilir. CVID ve kronik granülomatöz hastalıkta immüdisregülasyonun bir sonucu olarak enfeksiyöz etkenlerin zemininde; akciğerde granülomatöz inflamasyon için önde gelen 2 PİY alt grup hastalıklarıdır.

Yaygın değişken immün yetmezlik, LRBA (Lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) gen defekti olan hastalarda GLILD'ın bir parçası olarak kazeifiye olmayan granulomlar görülebilir.

Enfeksiyöz etkenlerden *Mycobacterium tuberculosis* granulatöz inflamasyona neden olmaktadır. *Non-tuberculosis mycobacterial* enfeksiyonlar da PİY varlığında granulatöz inflamasyona neden olmaktadır. Mekanizma olarak; IL12/IL23/IFN- γ sinyal yolağının yetersiz çalışması veya IFN- γ 'ye otoantikör olması şeklinde açıklanır.

Hiler/mediastinal lenfadenopati

Toraks içinde 1 cm'nin üzerinde olan lenf nodları büyümüş olarak değerlendirilir, fakat 2 cm'nin üzeri her zaman patolojik kabul edilir. Primer immün yetmezlikli hastaların toraksta, hiler ve/veya mediastinal lenfadenopatisi olmasının birçok sebebi olabilir. Ayrıca bu duruma jeneralize lenfadenopatinin eşlik edip etmemesi de önemlidir.

Lokalize lenfadenopati; tuberküloz ve histoplazmozis gibi enfeksiyonlarda, CVID, Wiskott-Aldrich sendromu, ataksi-telenjektazi ve kıkırdak-saç hipoplazisi gibi artmış malignite riski ile ilişkilendirilen birçok primer immün yetmezliklerde malignensilerde, akciğerin granülatöz inflamasyon ile tutulumunda görülür.

Jeneralize lenfadenopati; primer immün yetmezlikler ile ilişkilendirilen ve diffüz adenopati ile gelen otoimmün lenfoproliferatif sendrom, hiperimmünglobulin M sendromu, CVID gibi durumlarda görülür.

Primer İmmün Yetmezlikler ve Akciğerlerde Malignite

Primer immün yetmezlik hastalarında özellikle CVID’da malignensi gelişme riski artmaktadır. Primer immün yetmezlik hastalarında primeri akciğerden kaynaklanan maligniteden ziyade daha çok mediasten ve hiler bölgenin etkilendiği; lenfoma, timoma gibi maligniteleri daha sık görülebilmektedir. Bu hastalarda lenfoproliferatif olaylar sıktır; lenfadenopati, akciğerlerde küçük nodüller - parankimal lenfoid hiperplazi saptanabilmektedir.

Lenfoproliferatif bozuklukların lenfoma gibi bir maligniteye öncü olup olmadığı açık değildir. Ancak lenfoma erken dönemde bu şekilde akciğerlerde nodüller ile başlayabilir. İntertisyel akciğer hastalığı ile karışabilir. Bu yüzden ayırıcı tanı önemlidir. Ayırım için akciğer biyopsisi; doku tanısı mutlaka gerekir.

Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında; lenfoma en sık görülen malignitedir. Non-Hodgkin lenfoma, hodgkin lenfomaya göre daha sıktır. Buna karşın Bruton agammaglobulinemi hastalarında maligniteler için artmış bir risk bildirilmemiştir.

Ataksi telenjiyektazi veya Nijmegen breakage sendromu gibi kombine immün yetmezlikler DNA tamir mekanizmalarında yetersizlik nedeniyle artmış lenfoid malignensi riski ve bunun da dolaylı yoldan akciğer dokusunu etkilemesi görülebilmektedir.

İmmüdisregülasyon ile giden immün yetmezliklerde; otoimmün lenfoproliferatif sendromda artmış lenfoma riski belirtilmiştir.

Primer İmmün Yetmezliklerde Akciğer Patolojilerinde Tanı

Primer immün yetmezlik hastalarının ilk başvuru şekli solunum sistemi ile ilişkili semptomlar ile olabileceği gibi PİY tanısı ile izlenen hastaların üst-alt hava yolu, akciğer, plevra, mediasten, pulmoner hipertansiyon açısından sorgulanması ve tetkik edilmesi gereklidir. Laboratuvar testleri, radyolojik tetkikler, solunum fonksiyon testleri kullanılmaktadır.

Laboratuvar testleri özellikle altta yatan immün yetmezliğin tanımlanmasında ve/veya enfeksiyöz ajanların tespitinde bize yardımcıdır. Tekrarlayan, tedaviye dirençli akciğer enfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar varlığında klinisyenin altta yatan PİY tanısı için yapması gereken laboratuvar tetkikleri;

- Tam kan sayımı,
- Serum immünoglobulin düzeyleri (Ig G, Ig A, Ig M ve Ig E),
- Total kan kompleman düzeyleri (CH50, AH50),
- Lenfosit alt gruplarının akım sitometri ile ölçümleridir.

Mikrobiyolojik değerlendirme için kan, balgam ve bronko-alveolar lavaj kültürleri, antijen belirleme testleri, patojen spesifik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaktadır.

Kombine immün yetmezlikler, antikor eksiklikleri gibi özellikle yetersiz antikor üretimi olan ve/veya immünoglobulin replasmanı yapılan PİY’lerde; spesifik mikroorganizmalar için antikorların serolojilerine bakmak; tanısal açıdan yardımcı olmayabilir. Bu durumlarda kültür, PCR, idrar antijen testleri daha çok tercih edilmelidir.

Direkt posterior-anterior (PA) akciğer grafisi özellikle akut pnömoni, akciğer absesi, ampiyem gibi durumlar için yardımcı olabilir. Ancak bronşiektazi, interstisyel akciğer hastalığı, granülomatöz lezyonlar, bronşiolitis obliterans gibi durumlarda özellikle erken dönemlerinde tamamen normal olabilir, ancak bu patolojileri dışlamaz.

İleri görüntüleme yöntemleri ve diğer tetkikler PİY’lerde olan akciğer patolojilerini erken dönemde saptamak ve tedavi hedeflerini belirlemek açısından önemlidir. Toraks bilgisayarlı tomografi, solunum fonksiyon testleri; toraksı değerlendirmek için direkt grafiden daha fazla bilgi verirler. HRCT; bronşiektazi ve diffüz akciğer parankiminin ayrıntılı değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yine mediasteninin ayrıntılı değerlendirilmesi için de HRCT önemli bilgiler verir.

CVID’da görülen mukoza ilişkili lenfoid doku (*Mucosa-associated lymphoid tissue; MALT*) lenfomasında; HRCT’de mediastinal lenf nodları, akciğer parankiminde diffüz retiküler, noduler, konsolidasyon şeklinde saptanabilir. HRCT ile interstisyel akciğer hastalığı veya bronşiektazi saptanan hastalarda

solunum fonksiyon testlerinin veya direkt grafinin her zaman anormal olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Manyetik rezonans görüntüleme, radyasyona özellikle duyarlı olan ataksi telanjiektazi gibi radyosensitif PİY hastalarında tercih edilmektedir.

Solunum fonksiyon testleri; altı yıl ve daha büyük yaşta olan hastalarda yapılabilen testlerdir. Hastanın her komut için işbirliği yapması gerekir, ancak çocuk hastalar için bu durumu sağlamak zordur. Bu testler PİY ile birlikte akciğer sorunu olan hastaların izleminde, semptomlarının değerlendirilmesinde oldukça önemli bilgiler verebilirler. Spirometri ile akciğer volümü direkt ölçülebilir. Karbon monoksit ile difüzyon kapasitesinin ölçümü (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DLCO); akciğerde alveollerden kan akımına oksijenin ne kadar geçebildiğini gösteren bir testtir. Akciğer volümü ile difüzyon kapasitesinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Tanı veya özellikle tanı sonrası izlemde, radyosensitif hastaların izlemlerinde spirometri ve DLCO tetkiklerine daha sık başvurmak gerekebilir. Yine altı dakika yürüme testi özellikle ilerlemiş akciğer hastalığı olanlarda egzersiz toleransı ve egzersiz ile hipoksi değerlendirmesi için yapılmaktadır. Küçük yaş grubunda pletismografi kullanılabilir.

Bronkoscopi; trakea, bronşların makroskopik değerlendirilmesi, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemelerin yapılmasında, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örnekleme ve analizinin yapılmasında yardımcıdır. PİY hastalarında enfeksiyöz etken tespiti, malignite ve/veya diğer immüdisregülasyon zemininde gelişen hastalıklar için sitolojik inceleme amacıyla kullanılabilir. Alveolar proteinozis hastalarında tüm akciğer yıkama hem tanı hem tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Tüm bu yöntemler dışında çoğu PİY hastalarında doku tanısı gerekmektedir. Özellikle immüdisregülasyon ve malignite riski iç içe girmiş PİY hastalarında tedaviye başlamadan önce mutlaka doku tanısına gidilmelidir. Akciğer parankimi, plevra, hiler-mediastinal lenf nodlarına biyopsi yapılması ile malignite, immün disregülasyon, enfeksiyon ayrımı yapılabilir. Nedeni bulunamamış lenfadenopati, diffüz akciğer hastalıkları histopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Bronkoscopi ile transbronşiyal biyopsi veya cerrahi olarak açık akciğer, lenf nodu biyopsileri yapılabilir. Lenf nodu biyopsileri ayrıca endobronşiyal ultrasonografi ile transbronşiyal iğne aspirasyonu şeklinde yapılabilir.

Primer İmmün Yetmezlikler ve Akciğer Bulgularının Önlenmesi ve Tedavisi

Akciğer bulguları olan primer immün yetmezlik hastalarında önlem ve tedavi yöntemleri, altta yatan primer immün yetmezlik alt gruplarına göre değişmektedir. Altta yatan immün yetmezlik alt grubuna göre akciğer komplikasyonlarının da daha öncesinde bahsettiğimiz gibi değişmesi bu durumu daha anlaşılır bir hale getirmektedir. Tüm tedaviler multidisipliner olarak immünoloji uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog, patolog, hemşire, göğüs fizyoterapisti, psikolojik destek birimleri ile birlikte yönetilmelidir.

Ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle takip edilen hastalara; fırsatçı etkenler ile enfeksiyonların (*Pneumocystis carini*, fungal patojenler, vb) önlenmesi için antibiyotik (trimetoprim-sulfametaksozol) profilaksisi ve aynı zamanda antiviral ile profilaksi verilmektedir. Parenteral Ig desteği başlanması (400-600 mg/kg; aylık-21 günde bir, sc/iv), yine gelişen rekürren, persistan, beklenmedik etkenler ile şiddetli enfeksiyon tablolarını engellemektedir. Serum Ig G düzeyi ile ilgili farklı öneriler mevcuttur. Enfeksiyonların önlenmesi için 5-17gr/dl aralığında tutulması, bronşiektazi olması durumunda daha yüksek dozlarda Ig replasman tedavileri planlanabilmektedir. Bu hastalar tanı almadan önce (Ağır kombine immün yetmezlik; AKİY şüphesi olan hastalara canlı aşılar, BCG aşısı yapılmamaktadır) yapılan BCG aşısı öyküsü olması durumunda tüberküloz için tedavi veya profilaksi protokollerinin düzenlenmesi akciğer tutulumu ve diğer organların tutulumunu engellemek için gerekmektedir. Annede sitomegalovirus (Cytomegalovirus; CMV) pozitifliği olması durumunda, uygun izolasyon yöntemleri uygulanmalı, anne sütüne ara verilmesi düşünülmelidir. Tüm bu tedavi ve profilaksi protokollerinin uygulanması ve akciğer komplikasyonlarının azaltılması için hastaların erken tanı alabilmesi çok önemlidir. Gerekli durumlarda hemopoetik kök hücre nakli de yapılabilmektedir.

Humoral-antikor immün yetmezliklerde tedavinin temeli eksik olan immüno-globulini yerine koyarak enfeksiyon sıklığını azaltmaktır. Bazı merkezler profilaktik antibiyoterapi verilmesini önermektedir. Otoimmün durumlarda immünsupresif tedavi verilebilmektedir.

Fagositer bozukluklarda; günlük trimetoprim sulfametoksazol ve itraconazol gibi bir antifungal profilaksinin enfeksiyon sıklığını azalttığı düşünülür. Kro-

nik granülo-matoz hastalıkda subkutan interferon-gama uygulanır. Hemopoe-tik kök hücre nakli yapılabilmektedir. Lökosit adezyon defektlerinde yoğun antimikrobiyal tedavi uygulanabilmektedir.

Hiper IgE sendromunda; yine aynı şekilde profilaktik antibiyotikler ve Ig replasman tedavisi uygulanmaktadır ve DOCK 8 (*Dedicator of cytokinesis 8*) eksikliğine; hemopoetik kök hücre nakli yapılabilmektedir.

Obstrüktif veya restriktif akciğer hastalıklarında altta yatan ne olursa olsun semptomların giderilmesi açısından inhaler tedaviler verilmektedir. Fizik tedavi bu hastaların tedavilerinin önemli bir bileşenidir.

Granülo-matöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı tedavisi İngiliz Akciğer Vakfı/İngiltere Primer İmmün Yetmezlikler Konsensus Beyanı (British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement);

- Multidisipliner (immünoloji uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog, patolog, hemşire, psikolojik destek birimleri) yönetmek,
- Granülo-matöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, spesifik tedavisine başlanmadan serum Ig G düzeyinin ortalama bir aralıkta tutulması öneriliyor, fakat daha yüksek bir düzeyin hedeflenmesi için bir ortak görüş oluşturulamamıştır,
- Granülo-matöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalarında rutin antimikrobiyal profilaksi konusunda net bir fikirbirliğine varılamamış, ancak sık kullanılanla azitromisin ve kotrimaksazol olarak bildirilmiş. Makrolidler potansiyel antiinflamatuvar etkisi nedeniyle tercih edilmesi gerektiği konusunda da net bir fikir birliği elde edilememiş.
- İmmünoglobulin replasman tedavisine ek olarak tedavi vermek konusunda; hastaların semptomlarının olup olmaması, normal-anormal, stabil-kötüleşen akciğer fonksiyonlarının varlığının değerlendirilmesi; semptomatik, anormal-kötüleşen akciğer fonksiyonlarında, asemptomatik ama anormal veya kötüleşen akciğer fonksiyonları, semptomatik-normal ama kötüleşen akciğer fonksiyonları durumlarında tedaviye başlanması,
- İlk basamak olarak oral steroid tedavisi (Minimum doz: günlük 10-20 mg; maksimum doz: 1-2mg/kg/gün), 70 kg için ortalama doz 40 mg/gün (30-70mg/gün),

- İkinci basamak için steroid ile birlikte ya da steroidsiz; azatiyopurin, rituksimab, mikofenolat mofetil kullanılmalıdır.

Tümör nekrozis faktör (TNF) antagonistleri, siklosporin, sirolimus, takrolimus, abatacept, hidroksiklorokin, metotreksat gibi ilaçların kullanımı için net bir öneri bulunmamaktadır. Rituksimab ile kombine olarak azatiyopurin kullanımı küçük bir gruplarda yararlı olduğu bildirilmiş. Ancak GLILD’de steroid tedavisinde doz azaltılması durumunda relaps sıklığı ve farklı tedavi seçenekleri oluşturulmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalıkları başlığının altında incelediğimiz LİP’de tedavi olarak GLILD ile benzerlikler mevcuttur. Yüksek doz steroid (10-30 mg/kg/g veya 500 mg/m² metilprednizolon, iv, ardışık 3 gün), oral steroid (1 mg/kg/g metilprednizolon-yüksek doz steroid bittikten sonra veya yüksek doz vermeden 2 mg/kg/gün metilprednizolon), inhaler steroid, inhaler bronkodilatörler, azatiyopurin (10 mg/kg), azitromisin (10 mg/kg, haftada 3 gün) yanıt alındığına dair bildirilmiş çalışmalar mevcut. Hidroksiklorokin ve siklosporin, mikofenolat mofetil gibi tedaviler verildiği de bildirilmiş.

Tüm primer immün yetmezlik alt tiplerinde enfeksiyon ataklarında antimikrobiyal ve antiviral tedavilerinin uygulanması önem taşır. Enfeksiyonların önlenmesi açısından gerekli hijyen kurallarına uyulması uygun Ig replasman tedavileri ve antibiyotik ve antiviral profilaksilerinin düzenlenmesi ve poliklinik takiplerinde yeni başlayan semptomlar açısından iyi sorgulanması, muayene bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi uzun dönem komplikasyonları azaltabilir.

Primer İmmün Yetmezlik Hastalarında Akciğer Bulgularının Uzun Dönem İzlemi

Primer immün yetmezlik ile takip edilen hastaların akciğer bulguları açısından yakın izlemi; onların yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri açısından önemlidir. İmmünolog, göğüs hastalıkları uzmanı, göğüs fizyoterapisti, sosyal pediatri uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, psikiyatrist, radyolog ile multidisipliner olarak izlenmelidir. Poliklinik izlemlerinde yeni çıkan bir semptom olup olmadığı ya da varolan semptomların özelliklerinin değişip değişmediği iyi sorgulanmalıdır. Öksürük, eşlik eden dispne, azalmış egzersiz toleransı, balgam varsa özelliği (rengi, miktarı), hemoptizi mutlaka sorgulanmalıdır.

Primer immün yetmezlik hastaları ve özellikle de herhangi bir akciğer sorunu olan hastalarda; kontrol muayene için geldiklerinde başlangıçta temel olarak değerlendirilmesi gerekenler;

- Solunum hızı, kalp hızı, kan basıncı, oda havasında oksijen satürasyonu ölçümü, gece uyurken ve egzersiz sırasında olan oksijen satürasyon değerleri (Aileye anlatılarak ölçmesi istenebilir),
- Vücut ağırlığı ve boy,
- Direkt akciğer grafisidir.

Primer immün yetmezlik ile takip edilen hastaların semptomları olmasa bile 6-12 ayda bir solunum fonksiyon testlerinin tekrarlanması önerilir. Akciğer volümünün aralıklı değerlendirilmesi özellikle restriktif hastalıklar açısından yol göstericidir. Bazı klinikler; en az 6 ayda bir akciğer filmi ve yaş olarak da uygunsa solunum fonksiyon testi yapılmasını önermektedir.

İmmün yetmezliği olan hastaların maligniteye yatkınlığı nedeniyle izlemde yapılması planlanan görüntülemelerde radyasyondan kaçınmak amacıyla daha konservatif yaklaşılmalıdır. Klinisyen kümülatif radyasyon miktarını hep göz önünde bulundurmalıdır. Direkt grafi her zaman bize bir ipucu vermese de; pnömoni, abse, ampiyem gibi olasılıkları dışlamamızı sağlar. Akciğer filminde herhangi bir bulgu saptandığında veya yetersiz kaldığı düşünüldüğünde, hastanın solunum semptomlarında artış olduğunda, akciğer volümünün ve/veya difüzyon kapasitesinin düşük saptandığında bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. İlk değerlendirme için HRCT düşünülebilir, ancak izlemde tekrarlayan HRCT daha fazla radyasyon maruziyeti demektir. Konvansiyonel BT'de; HRCT'den daha az radyasyon mevcuttur. Hastaya yüksek doz steroid gibi toksik etkileri fazla olan bir tedavi başlanmışsa (GLILD gibi), yaklaşık 6 ay sonra BT tekrarlanabilir. Farklı görüntüleme teknikleri için her hastada radyologlardan yardım alınabilir.

KAYNAKLAR

1. Akarsu A., Tezcan İF. Primer İmmün Yetmezliklerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması. In: M Y, editor. Yurdakök Pediatri. İmmunolojik Hastalıklar. 2. Ankara: Güneş kitabevi; 2017. p. 2129-2130.
2. Baumann, U., Routes, J. M., Soler-Palacín, P., & Jolles, S. The lung in primary immunodeficiencies: new concepts in infection and inflammation. *Frontiers in immunology*, 2018;9,1837.
3. Bush, A., Cunningham, S., De Blic, J. et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*, 2015;70(11), 1078-1084.
4. Chang, A. B., Bush, A., & Grimwood, K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *The Lancet*, 2018;392(10150), 866-879.
5. Doğru ED. Bronşiektazi. In: M Y, editor. Yurdakök Pediatri. Göğüs Hastalıkları. 3. Ankara: Güneş kitabevi; 2017. p. 2874-2878.
6. El-Sayed, Z. A., Abramova, I., Aldave, J. C. et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organization Journal*, 2019;12(3), 100018.
7. Gathmann, B., Mahlaoui, N., Gérard, L. et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014;134(1), 116-126.
8. Hampson, F. A., Chandra, A., Screaton, N. J. et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clinical radiology*, 2012;67(6), 587-595.
9. Hurst JR, Verma N, Lowe D, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4): 938-945.
10. Kelly JK, Vece JT. Immuno and inflammatory lung disease. In: RM K, JW SG, NJ B, SS S, RC T, KM W, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. The respiratory system. 2. Twenty-First ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020;2239-2264.
11. Köse M. Pulmoner Alveolar Proteinozis. In: M Y, editor. Yurdakök Pediatri. Göğüs Hastalıkları. 3. Ankara: Güneş kitabevi; 2017;2830-2831.
12. Maarschalk-Ellebroek, L. J., De Jong, P. A., Van Montfrans, J. M. et al. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *Journal of clinical immunology*, 2014;34(6), 642-654.
13. Mahlaoui N, Gathmann B, Kindle G, Ehl S. ESID registry working party steering committee, ESID society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry: recent advancements in the epidemiology of primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *Int J Public Health*. 2014;1:25–27.

14. Patrawala, M., Cui, Y., Peng, L. et al. Pulmonary Disease Burden in Primary Immune Deficiency Disorders: Data from USIDNET Registry. *Journal of Clinical Immunology*, 2020;1-10.
15. Prenzel, F., Harfst, J., Schwert, N. et al. Lymphocytic interstitial pneumonia and follicular bronchiolitis in children: A registry-based case series. *Pediatric Pulmonology*. 2020.
16. Rubin, Z., Pappalardo, A., Schwartz, A., & Antoon, J. W. Prevalence and outcomes of primary immunodeficiency in hospitalized children in the United States. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018;1705-1710.
17. Reynolds JH, McDonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. *Br J Radiol* 2010; 83:998.
18. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res* 2008; 28:1263.
19. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol* 2011; 86:48.
20. Soler-Palacín, P., de Gracia, J., González-Granado et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory research*. 2018;19(1), 219.
21. Stafler, P., & Carr, S. B. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 2010;95(3), 73-82.
22. Sullivan KE, Buckley RH. Evaluation of suspected immunodeficiency. In: RM K, JW SG, NJ B, SS S, RC T, KM W, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics. Immunology*. Twenty-First ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020;1097-1102.
23. Tillman, R., Guillerman, R. P., Trojan, T. et al. Treatment-Responsive Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in a Pediatric Case of Common Variable Immunodeficiency. *Frontiers in pediatrics*, 2019;7.
24. Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, et al. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome. *ERJ Open Res*. 2018;4(2):17:2018.
25. Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Semin Respir Infect* 2002; 17:72.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER VE GASTROİNTESTİNAL BULGULAR

Dr. Betül KARAATMACA*, Dr. F. İlhan TEZCAN**

Gastrointestinal sistem (GİS) bulguları, primer immün yetmezlik (PİY) hastalarının yaklaşık yarısında gözlenen, akciğer hastalıklarından sonra PİY'lerin seyri sırasında en sık görülen ikinci komplikasyondur. İmmün yetmezliklerde, GİS tutulumu %5-50 sıklıkta olmaktadır. PİY'lerde görülen başlıca GİS bulguları; inflamatuvar bağırsak hastalığı, enfeksiyöz komplikasyonlar, kronik ishal ve malignitedir. Gastrointestinal sistemin; T ve B lenfositleri, makrofajları ve dendritik hücreleri içeren insan vücudunun en büyük lenfoid organı olmasından dolayı, PİY'lerin GİS hastalıklarını taklit etmesi oldukça yaygın görülmektedir. Gastrointestinal bulgulara neden olan altta yatan PİY'in fark edilememesi tanı gecikmesine yol açarak önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir.

Gastrointestinal İmmün Sistem

Gastrointestinal sistem, geniş bir yüzey alanı ve insan vücudundaki en büyük lenfosit rezervuarı ile immün sistemin en büyük organı olarak kabul edilir. Gastrointestinal immün sistem (GİİS); fiziksel bariyerler, bağırsakla ilişkili lenfoid doku, sekonder mezenterik lenfoid organlar, immün sistem hücreleri (T ve B lenfositleri, makrofajlar, dentritik hücreler) ve sekrete edilen proteinlerinden oluşur. Ayrıca mukus sekresyonu ve mikroflora da rol oynamaktadır. GİİS; bakteri, virüs ve parazitlerin yanı sıra yabancı diyet proteinleri gibi çeşitli antijenlere sürekli olarak maruz kalmaktadır. Hücresel immünite ve antijene spesifik immün yanıtın başlatılmasından sorumlu olan T lenfosit alt grupları özellikle regulatuvar T hücreleri önem taşımaktadır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Salgısal immünoglobulin (sIg) A'nın rolü

Gastrointestinal sistemde sentezlenen ve salgılanan dimerik IgA (monomerik serum IgA'dan farklı) GİS'in düzenlenmesinde, invaziv mikroorganizmalara karşı koruma ve nötralizasyonu sağlayarak ve önemsiz patojenlere karşı toleransı indükleyerek aktif bir rol oynar. sIgA'nın eksikliğinin GİS'te inflamatuvar süreçlere neden olması mümkündür. Ayrıca humoral veya hücrel immün yetmezlikler; kontrolsüz inflamatuvar süreçlere, GİS mukozal yüzeyinde zedelenmeye, kronik inflamatuvar otoimmün olaylara ve hatta malignite gelişimine neden olabilir.

Salgısal IgA, GİS'te aşağıdaki mekanizmalar yoluyla immünomodülatör bir rol oynamaktadır:

- Mikroorganizmaların yüzeyinde epitel hücreleri için bağlanma yerleri olan kompleksler oluşturarak, bakteri ve virüslerin bağırsak epiteline bağlanmasını önlemeye yardımcı olmak,
- Antijenlerin mukus içindeki mikroorganizmalardan ve diyet proteinlerinden yakalanması, antijen sunumunun ve bağışıklık yanıtının önlenmesi,
- Gastrointestinal sistemde normal floranın biyofilm oluşumunu kolaylaştırmak, böylece bağışıklık yanıtını ve patojenik mikroorganizmaların bakteriyel aşırı büyümesinin önlenmesi,
- İnflamatuvar olmayan durumlarda antijen örneklenmesine katılarak GİS'te bağışıklık yanıtlarının başlatılmasıdır.

Primer İmmün Yetmezliklerde Görülen Gastrointestinal Bulgular

PİY'lerin en sık görülen GİS bulguları; inatçı ishal, büyüme gelişme geriliği, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve malabsorpsiyondur (*Tablo I*).

Tablo I. PİY'li çocuklarda GİS bozukluklarının nedenleri.

Enfeksiyonlar	Bakteriyel: Salmonella, Campylobacter jejuni, bakteriyel aşırı büyüme Viral: CMV, Coxsackievirüs, Echovirüs, Rotavirüs Parazitik: Giardia lamblia, Cryptosporidium, Entamoeba histolytica
İnflamasyon	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
Otoimmünite	Çölyak hastalığı, nodüler lenfoid hiperplazi, pernisiyöz anemi
Malignite	Bağırsak kanseri, mide kanseri, lenfoma

Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz ishal, birçok PİY’de en sık görülen GİS bulgusudur ve enfeksiyöz nedenler, diğer etiyojiler araştırılmadan önce dışlanmalıdır. PİY hastalarındaki GİS enfeksiyonları, immün kompetan bir konakçıdaki aynı enfeksiyondan farklı klinikler gösterebilir. İmmün yetmezlikli hastada daha uzun süren ve şiddetli enfeksiyon, yoğun ve uzun süreli antibiyotik tedavisi ihtiyacı, atipik ve fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon görülebilmektedir.

Enfeksiyöz ishale neden olan organizma türü altta yatan PİY hakkında ipuçları verir:

- Hem B hem de T hücre defektlerinde; bakteriyel, viral, protozoal ve mantar organizmalarının neden olduğu enfeksiyonlara yatkınlık görülür.
- Bakteriyel enfeksiyonlar, B hücre defektlerinde sık görülür.
- Viral ve fungal enfeksiyonlar, T hücre defektlerinin karakteristiğidir.
- Fagositer sistem hastalıkları hem bakteriyel hem de mantar enfeksiyonlarına neden olur.

Selektif IgA eksikliği (sIgAE), Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY), X’e bağlı Agamaglobulinemi (XLA) gibi hümmoral immün yetmezliklerde kronik/tekrarlayan ishalin en sık nedeni *Giardia Lamblia*’dır. İmmün yetmezliklerde oluşan kronik hastalık; vitamin eksikliğiyle malnütrisyon, steatore ve büyüme gelişme geriliğine yol açar.

Otoimmün ve inflamatuvar bozukluklar

Otoimmün ve inflamatuvar GİS bozuklukları, merkezi ve periferik toleransın bozulmasından dolayı PİY’lilerde hastalığa neden olabilir. GİS’in lokal dis-regülasyonu uygunsuz immün yanıtı yol açarak otoimmün hastalık veya kontrolsüz inflamasyon ile sonuçlanabilir. Fagositer bozukluklardaki gibi invaziv patojenleri tam olarak temizleyemeyen yetersiz immün yanıt, bu tür süreçleri daha çok tetikleyebilir. Farklı GİS bozuklukları, belirli PİY tiplerinin karakteristiğidir.

Ayrıca daha çok antikor eksikliklerinde bildirilen pernisiyöz anemi, kronik otoimmün hepatit ve otoimmün sklerozan kolanjit diğer otoimmün GİS bozukluklardır.

Çölyak ve Çölyak benzeri hastalık

Çölyak hastalığı; tahıllarda bulunan bir protein olan glutene karşı gelişen uygunsuz immün yanıtta kaynaklanan, sık görülen bir immün yanıt aracılı bozukluktur. Çölyak hastalığı, asemptomatik olabileceği gibi malabsorpsiyon ve en sık lenfoma olmak üzere malignite riskinde artışa neden olabilir. Çölyak ve Çölyak benzeri hastalık, PİY'lerden genel olarak sIgAE ve YDİY'de görülür. Hastalar tipik olarak şişkinlik, ishal, kilo kaybı ve malabsorpsiyon şeklinde bulgu verirler. PİY'li hastalarda, örneğin sIgAE'de, görülen Çölyak hastalığının klinik seyri, klasik Çölyak hastalarındakine benzerdir, ancak sIgAE hastalarında teşhis daha zor olabilir. Çünkü yaygın olarak kullanılan tarama testi, doku transglutaminazına karşı IgA antikorlarının ölçümüdür. IgA eksikliği olan bireyleri tespit etmek için serum IgA da ölçülmeli veya bunun yerine IgG bazlı testler kullanılmalıdır. Patolojik tanı esastır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH'nin en sık görülen türleridir. Antikor defektleri ve kronik granüloamatöz hastalık (KGH) gibi belirli PİY'lerde, İBH gelişme riski immün kompetan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazladır. İBH'nin GİS belirtileri arasında ishal, karın ağrısı, rektal kanama, kusma ve kilo kaybı yer alır; ayrıca artralji, eritema nodozum, çomak parmak ve karaciğer problemleri gibi bağırsak dışı belirtiler de yaygındır.

Nodüler lenfoid hiperplazi

Nodüler lenfoid hiperplazi (NLH), etiyolojisi net bilinmeyen, PİY'li hastalarda, özellikle antikor eksikliklerinde (sIgAE, YDİY), bazen sağlıklı bireylerde de görülebilen benign bir durumdur. Çocuklarda yetişkinlerden daha yaygındır. Lezyonlar genellikle ince bağırsakta, ancak bazen kolon veya midede bulunur. Erişkinlerde sıklıkla ince bağırsakta, çocuklarda ise rektum, kolon ve terminal ileumda saptanır. Bazı hastalarda karın ağrısı, ishal, kanama, intususpsiyon ve intestinal obstrüksiyon görülebilir. Başka bir anormal bulgunun yokluğunda NLH varlığı büyük olasılıkla normal bir bulgudur, ancak büyük lezyonlar, özellikle yetişkin hastalarda düzleşmiş bağırsak villuslarının eşlik etmesi immün yetmezlik şüphesini artırmaktadır. *G. Lamblia* ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarıyla ilişkili vakalar bildirilmiştir.

Histolojik olarak NLH'de; yüzeysel submukozada da görülebilen lamina propriada mantle hücre lenfositlerinin öne çıkmasının eşlik ettiği, mitotik olarak aktif ve hiperplastik germinal merkezler saptanır. Mukozal düzleşme ve bağırsak yüzey alanının azalması nedeniyle NLH, malabsorbsiyona neden olabilir. NLH'nin lenfoma gelişimi ile ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır.

Obstrüksiyon, kronik ishal ve kilo kaybına neden olabilecek masif NHL lezyonları tedavi edilmelidir. Bu lezyonlar sıklıkla oral glukokortikoid tedavisine çok duyarlıdır, ancak obstrüksiyon vakalarında nadiren cerrahi müdahale gerekebilir.

Besin alerjisi ve besin intoleransı

DOCK8 eksikliğiyle seyreden hiperimmunoglobulin E sendromu (HİES), X'e bağlı immün disregülasyon ve poliendokrinopati (IPEX) sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) ve Netherton sendromu (NS) gibi belirli PİY'lerde besin alerjisi ve besin intoleransı sıklıkla eşlik edebilmektedir. Selekatif IgA eksikliğinde de, atopi ve besin intoleransı yaygındır.

Özellikle Orta Doğu ülkelerinden yapılan bazı çalışmalarda, PİY hastaları arasında besin alerjisi prevalansının %20 kadar yüksek olduğu bildirilmesine rağmen; Amerika Birleşik Devletleri'nden bir çalışmada normal popülasyondakinden bile daha düşük, yaklaşık %1,8'lik bir prevalans bildirilmiştir. Bu fark, dahil edilen farklı PİY hasta tiplerindeki farklılıklar nedeniyle olabilir.

Maligniteler

İmmün yetmezlik hastalıkları genel olarak artmış malignite riski ile ilişkili bulunmuştur. DNA onarım kusurları, kronik doku iltihabı, onkojenik virüslere karşı duyarlılık ve bozulmuş spesifik immüniteyle ilişkili olarak PİY'li hastalar, GİS malignitelerini geliştirme riski altındadır.

Primer antikor eksikliği sendromları, GİS maligniteleri gelişimi açısından bildirilen en yüksek risk grubudur. Özellikle YDİY ve XLA hastalarında mide ve kolon adenokarsinomu birlikteliği bildirilmiştir. Leven ve arkadaşlarının hiperIgM sendromlu hastaları içeren büyük kohortunda, karaciğer adenokarsinomu, pankreatik karsinoid ve kolon adenokarsinomu az sayıda bireyde görülmüştür. Bu kohortta, *Cryptosporidium* enfeksiyonu olan beş hastadan biri

hepatomadan kaybedilmiş ve diğer iki hastaya da karaciğer transplantasyonu yapılmıştır.

De la Morena ve ark. çalışmalarında, safra yolu karsinomundan [safra kanalı (1), safra kesesi (1), metastatik hepatik nöroendokrin karsinom (1), kolanjiyokarsinom (1), karaciğer / safra sisteminin nöroendokrin karsinomu (2)] kaybedilen 6 hasta bildirmişlerdir.

3658 PİY hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, GİS kanserleri hastaların %0,3'ünde kaydedilmiş ve bildirilen tüm kanser tiplerinin %8'ini oluşturmuştur. En sık lenfoma ve adenokarsinom bildirilmesine rağmen karaciğer kanseri de PİY'li hastalarla ilişkili bulunmuştur. Malign transformasyonun altında yatan mekanizma çoğu durumda açıkça anlaşılmamıştır. *H. pylori* enfeksiyonu, bozulmuş gastrin sekresyonu, atrofik gastrit, NLH, sık radyolojik görüntüleme ve GİS otoimmün bulguları için uzun süreli immünsüpresif ajanların kullanımı malignite gelişimine katkıda bulunabilir.

Karaciğer ve safra yolu hastalığı

İmmün yetmezliklerde karaciğer hastalığı oldukça yaygındır. Rodrigues ve arkadaşlarının bir çalışmasında 147 PİY hastasında karaciğer hastalığının yaklaşık %24'lük bir prevalansla oluştuğunu belirtilmiştir. 35 hastalık alt grubun %63'ünde hepatomegali ve %60'ında sklerozan kolanjit saptanmıştır. En sık görülen semptomatik PİY olan YDİY'de, hastaların %6-17'sinde ilk başvuru bulgusu hepatomegali olabilir. Ek olarak, YDİY hastalarının takiplerinde spesifik olmayan hepatit, lobüler hepatit, granülomatöz hepatit ve primer biliyer siroz gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastalar, PİY tanısı almadan önce başlangıçta gastroenteroloğa başvurabilir. GİS bulguları PİY açısından uyarıcı olabileceğinden klinik şüphe önemlidir.

Kronik granülatöz hastalıkta, karaciğer sık tutulan bir organdır ve hastalık aktivitesi ile orantılıdır. Karaciğer apsesi oluşumu yaygındır ve hastaların %30-42'sini etkiler. Karaciğer fonksiyon anormallikleri de çok yaygındır ve hastaların %60'ında görülür. Bu düzensizlikler çoğunlukla karaciğer apsesi veya ilaç hepatotoksitesi ile ilişkilidir. Ek olarak, 38 KGH hastasının, 88 karaciğer biyopsisi örneğinden oluşan bir çalışmada; örneklerin %95'inde portal ve lobüler kronik hepatit gösterilmiştir. Bu nedenle, tüm KGH hastaları, karaciğer hastalığı için rutin gözetim altında tutulmalıdır.

X'e bağılı hiper-IgM sendromunda (XHİGM; CD40L eksikliği), karaciğer hastalığı varlığı genel sonuç ve mortalitenin önemli bir belirtecidir. De la Morena ve arkadaşları tarafından bildirilen büyük çok merkezli çalışmada, karaciğer hastalığı mortalite için istatistiksel olarak anlamlı tek negatif belirleyici olarak bulunmuştur. Bu kohortun %20'sinde (36/176 hasta) karaciğer hastalığı vardı, karaciğer hastalığı olanların %40'ında (16/36) ise ilk klinik bulguydu. İlginçtir ki, *Cryptosporidium* grubun sadece %7'sinde görülürken, karaciğer hastalığı olan XHİGM hastalarının %25'inde saptanmıştır.

Önemli karaciğer hastalığı olan diğer PİY'ler arasında; AID eksikliği, Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) ve ITCH eksikliği otoimmün hepatit ile ilişkilendirilmiştir. Durandy ve arkadaşları biyopsiyle kanıtlanmış otoimmün hepatitli AID eksikliği olan iki hasta bildirmiş ve birinde anti-hepatosit ve anti-karaciğer-böbrek-mikrozom antikolları saptamışlardır. Lohr ve arkadaşları ITCH eksikliği olan hastalarda serum transaminazların yükselmesi olmadan aralıklı hepatomegali ve %30 (3/10) hastada hepatit bildirmişlerdir. Bir hastaya yapılan karaciğer biyopsisinde periportal hepatositlerin sitoplazmasında pembe inklüzyonlar ve elektron mikroskopisinde pürüzsüz endoplazmik retikulum birikimi saptanmıştır.

Gastrointestinal Bulgularla Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler

T Hücre defektleri

X'e bağılı immün disregülasyon ve poliendokrinopati (IPEX) sendromu

IPEX sendromu, T regülatuar (Treg) lenfositler için gerekli olan periferik toleransın korunmasında rol alan *FOXP3* geninde fonksiyon kaybettiren mutasyonlarla oluşur. IPEX hastaları yaşamın ilk birkaç ayı içerisinde çoklu otoimmün belirtiler, diabetes mellitus (DM), egzematöz dermatit, tiroidit, trombositopeni ve şiddetli enteropati ile başvurur. Serum IgG, IgA ve IgM seviyeleri genellikle normaldir; bununla birlikte IgG, enterik protein kaybından azalabilir. Total ve antijene spesifik IgE genellikle yükselir ve eozinofili de mevcut olabilir. Etkilenen hastalarda tipik olarak az sayıda Treg bulunur ve T hücresi proliferasyonunu baskılayamazlar. Tanıda *FOXP3* protein ekspresyonunun azalması ve Treg sayısının azalması gösterilir ve kesin tanıda *FOXP3* gen mutasyonlarının saptanması için gen analizi gerekir.

IPEX'teki ishal, genellikle sulu ancak bazen mukoid veya kanlı olabilen, enteropati ve malabsorpsiyon nedeniyle büyüme gelişme geriliğine neden olan, kronik persistan karakterdedir. Histopatolojik bulgular arasında total veya kısmi villöz atrofi, ülserasyon ve hiperemik mukozaya bağlı ince bağırsak mukozasının destrüksiyonu yer alır. Kalın bağırsak tutulumunda, lamina propria ve eozinofillerin varlığında lenfositik ve plazma hücre infiltratları görülür.

Hastalar IPEX tanısı konduğunda, genellikle yetersiz beslenme, elektrolit dengesizliği veya enfeksiyonlar nedeniyle sıklıkla klinik olarak ciddi şekilde etkilenmiştir. Agresif tedavi ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olmadığında IPEX, iki yaşından önce ölümcül olabilir. HKHN ile bağırsakta da immün rekonstitüsyon sağlanır ve kolit düzelir.

Kombine İmmün Yetmezlikler

Ağır kombine immün yetmezlikler

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY); T hücresi, B hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonunda ciddi bozulma ile karakterize bir PİY'dir. Bu hücreleri etkileyen eksikliklerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak sınıflandırılır ve çok sayıda moleküler defekt tanımlanmıştır. AKİY'li bebekler yaşamın ilk yılında, genellikle akciğer ve GİS'te şiddetli bakteriyel, viral ve fırsatçı enfeksiyonlar, egzematöz döküntüler ve büyüme gelişme geriliğiyle başvurlar. Oral, özofageal ve perianal kandidiyazis yaygındır ve sıklıkla beslenmeyi güçleştirir. Etkilenen çocuklarda, erken yaşta şiddetli, kronik ishal ve malabsorpsiyon görülür.

Bakteriyel, fungal ve viral patojenlerin tanısı için kültürler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve dokunun histopatolojik incelemesi gerekebilir. Sitomegalovirüs (CMV) ve rotavirüs ile GİS enfeksiyonları yaygındır, persistan ishal ve malabsorpsiyona neden olabilir. Picornavirüs, parvovirüs, adenovirüs, *Salmonella*, *G. lamblia*, *Escherichia coli* ve *Cryptosporidium* de etken olarak bildirilmiştir.

AKİY'li hastalar kan transfüzyonları veya allojenik HKHN sonrasında kolon ve ince bağırsağı etkileyebilecek graft-versus-host hastalığına (GVHH) yatkındır. Erken tanı koyulup erken tam uyumlu donörle HKHN yapılması tek küratif tedavidir.

Diğer kombine immün yetmezlikler

AKİY kriterlerini karşılamayan, ancak T ve B hücre fonksiyonlarında önemli ölçüde bozulma olan KİY hastaları, inflamatuvar GİS semptomlarıyla başvuru olabilir. Bu nedenle, klasik olmayan, erken veya çok erken başlangıçlı İBH, şiddetli, olağandışı veya tipik birinci basamak tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar GİS semptomları olan hastada tam immünolojik değerlendirme yapılmalıdır. Örneğin, otozomal resesif (OR) geçişli hiper IgE sendromu olan DOCK8 eksikliği, şiddetli enterit dahil IPEX benzeri bir fenotip ile ilişkilendirilmiştir. Diğer KİY'lerden ektodermal displazi ve immün yetmezlikle seyreden NEMO/IKBKG eksikliğinde de HKHN ile düzelmeyen ağır kolit görülebilir.

B Hücre Defektleri

X'e bağlı agammaglobulinemi

X'e bağlı agammaglobulinemi'de, Bruton'un tirozin kinazındaki (BTK) mutasyonlarla pre-BCR sinyalizasyonu bozulduğundan pre-B hücre evresinde olgunlaşma duraklamaktadır. Klasik klinik görünüm; tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları olan agammaglobulinemi olmasına rağmen, bazı hastalarda karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, büyüme gelişme geriliği, bulantı, kusma ve değişen derecelerde GİS inflamasyon semptomları ile başvurabilir. XLA hastalarını içeren büyük bir seride (n = 200), 71 (%35) hastada GİS belirtileri; en yaygın olarak diyare, karın ağrısı, gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) ve gastroenterit görülmüştür. XLA hastaları arasında görülen histolojik değişiklikler; kronik atrofik gastrit, Çölyak benzeri mukozal lenfositleri artmış atrofik villus, NLH ve İBH'nı içerir.

Malabsorbsiyona neden olabilen kronik ishal sıklığı ve en sık enfeksiyöz etkenler; *G. lamblia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium* ve rotavirüs'tür. Coxsackie virüs ve echovirüs gibi enteroviral enfeksiyonlar, meningoensefalite neden olabilir. Tanı kültürler ve / veya PCR ile yapılabilir, daha uzun süreli tedavi ve parenteral beslenme gerektirebilir. Nadir olarak gastrik adenokarsinom ve kolorektal kanser vakaları tanımlanmıştır.

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)

B-hücre disfonksiyonu ile karakterize heterojen bir PİY olan YDİY, beyaz ırkta 1/25.000-1/50.000 prevalansına sahiptir. Çoğunlukla sporadik, ancak

hastaların %10 ila 20'sinde ailesel olabilir. Patogenezi net olarak tanımlanmamıştır; bununla birlikte, BAFF, TACI, ICOS, CD20, CD19, CD81 ve CD21 dahil olmak üzere B hücresi gelişimi ile ilişkili artan sayıda gende ve ayrıca daha yakın zamanda NFKB1, CTLA4, LRBA, PI3KCD, STAT3 ve IKAROS gen defektleri tanımlanmıştır. Bu genlerdeki mutasyonların B hücresinin aktivasyonunu, fonksiyonunu, hayatta kalmasını ve ko-stimülasyonunu bozması sonucu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Fazla sayıda bellek T hücresi, T hücresi proliferasyon kaybı ve T hücresi ile ilişkili sitokin kusurları dahil olmak üzere T hücresi kusurları, klinik fenotiplere katkıda bulunabilir.

Tanı; 4 yaşından büyük hastalarda, iki farklı zamanda bakılmış serum IgG ve IgA ve / veya IgM seviyelerinin, yaşına göre en az 2 standart sapmanın altında olması, enfeksiyon veya aşılama spesifik antikor üretiminin bozuk olması ile konulur. Klinik bulgular genellikle çocuklukta ortaya çıkmasına rağmen tanı genellikle erişkin dönemde koyulur ve ortalama tanı yaşı 28-32 yaştır. Akciğerlerden sonra en sık etkilenen ikinci organ GİS'dir ve hastaların %50'sinde GİS bulguları olabilir. Enfeksiyöz olmayan kronik enteropati hastaların %10'unu etkileyebilir, İBH veya Çölyak gibi hastalıkları taklit edebilir.

Akut veya kronik enfeksiyöz ishal, YDİY ile ilişkili en yaygın (%20-%60) GİS semptomudur. Kilo kaybına ve yetersiz beslenmeye yol açar, eradikasyon için uzun süreli antimikrobiyal tedaviye gereksinim olabilir. *G. lamblia* en yaygın izole edilen mikroorganizmadır; bununla birlikte, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp*, *CMV* ve *norovirüs* de bildirilmiştir.

H. pylori enfeksiyon oranı YDİY'de genel popülasyona eşdeğerdir; bununla birlikte, YDİY'de gastrit, gastrik displazi ve mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Tedaviye cevap vermeyen hastalar endoskopiyle düzenli takip edilmelidir.

İnce bağırsak villöz atrofisi de sık görülür ve sıklıkla şiddetli malabsorbsiyonun yanı sıra şişkinlik, ishal ve kilo kaybı ile ilişkilidir. Histopatolojik olarak kısa villus, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfositoz ve (bazı durumlarda) kript epitel hücrelerinde apoptotik cisimlerde artış görülür. Lamina propriada plazma hücreleri yoktur veya azdır ve hastalar doku transglutaminaz (tTG), endomysium veya gliadine karşı antikor üretemez. Çoğu hasta glutensiz diyetle yanıt vermez veya Çölyak ile ilişkili HLA genlerini taşımaz, bu da hastalık patogenezinde düzensizlik olduğunu gösterir. İnflamasyon ve semptomlar için kortikosteroidler, 6-merkaptopürin (6MP) gibi immünomodülatörler veya

azatioprin (AZA) kullanılabilir. Şiddetli malabsorpsiyon vakalarında, kalsiyum ve çinko ile A, D ve E vitaminlerinin, önemli besin maddelerinin kaybı, kemik kaybına ve nörolojik bozukluklara yol açabilir. Santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon riski ile birlikte total parenteral nütrisyonun sınırlı kullanımı gerekebilir.

Ayrıca YDİY hastalarının yaklaşık %10'unda kronik hepatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve siroz gibi karaciğer hasarı görülür ve çoğunlukla kronik kolestaz ve portal hipertansiyona gibi tedavisi zor bulgulara yol açabilir. Bu hastalar asemptomatik olabileceği gibi yorgunluk, bulantı, kusma, sarılık, asit, hepatosplenomegali ve özofagus varisleri görülebilir. Tanıda yapısal değişiklikleri değerlendirmek için görüntüleme ve karaciğer biyopsisi gereklidir. Biyopside spesifik olmayan portal ve lobüler inflamasyon, ara yüz hepatit, plazma hücreleri olmadan lenfosit infiltrasyonu, granülomlar, fibrozis, makroveziküler steatoz ve safra kanallarının neogenezi görülebilir.

Otoimmün karaciğer hastalığı tedavisinde kortikosteroidler veya immünomodülatörler; safra hasarı belirginse ursodeoksikolik asit kullanılabilir. Siroz için karaciğer nakli bildirilmiş olmakla birlikte son çalışmalarda YDİY ilişkili karaciğer hastalığında, karaciğer naklinden sonra sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (3 ve 5 yılda %55).

Maligniteler YDİY'li hastalarda genel popülasyona göre daha sıktır, en sık görülen lenfomadır. Epstein-Barr virüsü (EBV) negatif, GİS dahil ekstra nodal tutulumlu Non-Hodgkin B hücreli lenfoma en sık bildirilmiştir ve YDİY ilişkili lenfoma tedavisi diğer lenfomalarla benzerdir.

Ülseratif kolite ve CH'ye benzeyen İBH, kilo kaybı, kronik ishal, rektal kanama, karın ağrısı ve malabsorpsiyon YDİY kohortlarında bildirilmiştir. İBH benzeri hastalık tipik olarak YDİY tanısından sonra görülür, ancak ilk klinik bulgu da olabilir. Endoskopik özellikler arasında uzunlamasına ülserler ve parke taşı görünümü bulunur. İmmünglobulin replasmanı haricinde YDİY hastalarında İBH'ye yönelik tedaviler ayrıca uygulanır; bakteriyel aşırı büyümeyi ortadan kaldırmak için antibiyotikler, oral budesonid, 5-aminosalisilat ajanları, 6MP ve AZA kullanılmaktadır. İnfliksimumab, adalimumab ve ustekinumab gibi hedeflenmiş biyolojik tedaviler, şiddetli enteropati vakalarında bir miktar fayda sağlamıştır. Ancak önemli T hücresi defekti olan hastalar, mantar enfeksiyonları ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından izlenmelidir.

Selektif IgA eksikliği

IgA eksikliği en sık görülen PİY'dir ve etkilenen bireylerin çoğunluğu asemptomatiktir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada prevalansı 1/188 olarak hesaplanmıştır. Etkilenen çocukların küçük bir kısmında tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar gelişebilir. *Giardiasis*, kronik ishal ve steatore ile sonuçlanabilir. Selektif IgA eksikliği olanlarda Çölyak hastalığı geliştirme riski 10-20 kat artmıştır ve glütensiz diyetle yanıt verir. Ayrıca daha önce bahsedilen malabsorpsiyon ve bağırsak tıkanıklığına yol açabilen NLH de görülebilmektedir.

Besin alerjisi sIgAE hastalarında yaygındır ve bazı serilerde hastaların yaklaşık %25 ila 30'unda gözlenmiştir, besin alerjisi ve intoleransı sıklıkla diğer atopik belirtilerin yokluğunda görülür. IgE aracılı besin alerjisi daha sık görülmesine rağmen non-IgE aracılı veya mikst tip de olabilir.

Nötrofil Bozuklukları

Kronik granülamatöz hastalık (KGH)

X'e bağlı veya OR geçişli olan nötrofil fonksiyon bozukluğuyla karakterize KGH'da GİS inflamasyonu, enfeksiyöz olmayan ishal, oral aft, anal fistül ve karın ağrısı gibi semptomlarla hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Bağırsak tutulum oranının X'e bağlı *gp91 phox* eksikliğinde, OR formlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bağırsak dismotilitesi, tıkanıklık ve ülserasyonlar tüm GİS boyunca görülebileceği gibi, en sık kolon tutulur. Bebeklik döneminde perianal hastalık ve rektal apselerin varlığı klinik olarak KGH'yi akla getirmelidir. Gastrik biyopsilerde granülomlar, dev hücreler ve kahve-rengi-sarı ince pigment yüklü makrofajlar bulunur. Fagositler içinde bulunan mikroorganizmalardan kronik antijenik stimülasyonun granülom oluşumu ve bağırsak duvarı kalınlaşması ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Bunlar kortikosteroidler ve antibiyotiklerle tedaviden sonra düzelebilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı fenotipi, sıklıkla kroniktir ve nükseder. Tekrarlayan ishal, anal fissürler, perirektal apse ve GİS tıkanıklığı bulguları görülebilir. Tanı için öncelikle enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Gerekli durumlarda bakteriyel ve fungal patojenleri hedefleyen ajanlarla tedavi edilmelidir. Granülomun biyopsi ile doğrulamasından sonra sistemik steroidler veya ileal salınımlı

budesonid tedavisi başlanabilir. Refrakter kolitli hastalarda cerrahi gerekebilir ve HKHN, komplike hastalığı ve uygun donorü olan hastalarda düşünülmalıdır.

Karaciğer tutulumu ve apse formasyonu KGH’de, yaygındır. Nodüler rejeneratif hiperplazi, portal hipertansiyon ve hepatosplenomegali de görülür. Hastaların yaklaşık %32’sinde bildirilen hepatik apseler; tekrarlayan ve çok sayıda olabilir. Hastalarda yüksek transaminazlar, ateş, karın ağrısı, kilo kaybı ve gece terlemesi görülebilir. *Staphylococcus aureus*, karaciğer apselerinde en sık tanımlanan organizmadır. Tedavi için uygun antimikrobiyal ajanlarla kapsamlı cerrahi drenaj ve debridman gereklidir. Yakın dönemde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisiyle uzun süreli kortikosteroidlerin kombinasyonu başarıyla kullanılmıştır.

İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler

CTLA4 eksikliği

Önemli T hücresi negatif regülatörü olan sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA-4) eksikliği, multisistemik otoimmün hastalığa neden olur. Treg efektör fonksiyonlarının kontrolünde önemli rolü olan CTLA-4 disfonksiyonu, immün yanıtların baskılanamamasına neden olur. Ek olarak, CTLA-4 T hücrelerinin normal antijen sunan hücre aktivasyonu için gerekli CD80 ve CD86 kritik ko-stimülatör moleküllerinin etkileşiminde önemlidir. İnsanlarda, CTLA4 genindeki heterozigot defektli varyantlar Evans sendromu, inflamatuar eklem hastalığı, vitiligo ve tekrarlayan enfeksiyonlu enterit ile ortaya çıkabilir. Tedavide otoimmün komplikasyonların hafifletilmesi için abatacept (CTLA-4-immünglobulin füzyon proteini) ve sirolimus kullanılmaktadır.

LRBA eksikliği

Lipopolysaccharide- responsive and beige-like anchor protein eksikliği (LRBAE) mutasyonları olan hastalar klinik bulgular CTLA4 eksikliği (CTLA4E) ile benzerdir, ancak kalıtım OR geçişlidir. Ayrıca organomegali, sitopeni, organa özgü otoimmünite ve hipogamaglobulinemi gösterirler. Klinik olarak, LRBAE olan hastalar CTLA4E olan hastalara kıyasla yaşamın daha erken dönemlerinde semptomlarla başvururlar. Lenfoproliferasyon ve sitopeniler, otoimmün lenfoproliferatif sendromu (ALPS) andırır; ancak hipogamaglobulinemi ile başvuran hastalara sıklıkla YDİY tanısı konur.

Lo ve ark. LRBA eksikliğinin, bozulmuş sinyal iletimine, sekonder CTLA-4 kaybına ve CTLA-4 proteininin T-düzenleyici hücreler ve aktif T hücreleri üzerindeki yüzey ekspresyonunda önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

Treg ve NK hücrelerde hafif düşüklük olabilir, ancak en önemli anormallikler toplam CD19 + hücrelerinin, switch memory B hücrelerinin (CD27 + IgD-) ve plazmablastların (CD21 ve CD38) düşük olmasıdır.

Çoğu LTRAЕ hastasında immünoglobulinlerde sayısal ve/veya fonksiyonel eksiklik vardır. Tedavide glukokortikoidler, siklosporin, mikofenolat mofetil, sirolimus ve abatacept gibi immünomodülatör ilaçlarla immün disregülasyonun azaltılması amaçlamaktadır. İmmünoglobulin replasmanına sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır ve HKHN değişken başarı ile gerçekleştirilmiştir.

IL-10 ve IL-10 reseptör eksikliği

IL-10 ve IL-10 reseptör eksikliği, OR geçişlidir ve sıklıkla yaşamın ilk birkaç ayında şiddetli İBH (yenidoğan İBH) ile başvururlar; özellikle şiddetli perianal hastalık yaygındır ve enterokutanöz ve rekto-vajinal fistüllere eğilimlidirler. Apse oluşumu sıktır ve güçlü, antiinflamatuvar tedavilere genelde yanıt vermez. Bağırsak ve rektal hastalığın şiddeti nedeniyle, kısmi veya tam kolektomi gerektirebilir. Bu hastalarda görülen şiddetli İBH, bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık, inatçı folikülit ve inflamatuvar eklem hastalığı nedeniyle HKHN yapılması uygundur.

Laboratuvar bulguları olarak hipogamaglobulinemi, azalmış CD4 + / CD8 + oranı, artmış serum IgA, artmış T hücre sayımı ve hatta normal olabilir. Bazı hastalara HKHN'den önce IgG replasman tedavisi gerekebilir. HKHN ile İBH ve rektal hastalık düzelmektedir. Medikal tedavide glukokortikoidler, infliximab, AZA, adalimumab, metotreksat ve siklosporin immünosüpresyon için kullanılmıştır.

IL-21 ve IL-21 reseptör eksikliği

Salzer ve arkadaşları yaşamın ilk yılında inatçı ishalden ölen iki kardeş ve akraba evliliği öyküsü olan bir Türk ailede, B hücresi defekti ve İBH'si olan

hastada ilk olarak tanımlamışlardır. Klinik olarak tekrarlayan aftöz ülserler, iki aylıktan beri devam eden endoskopik bulgularla CH'yi düşündüren persistan, mukoid ishal bulguları ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar eşlik ediyordu. İmmünolojik değerlendirmede toplam B hücre sayısının azaldığı, hipogamaglobulinemi, azalmış naif ve class-switched memory B hücreleri saptanmış, mesalamin, omega-3 yağ asidi takviyesi, enteral beslenme, IgG replasmanı ve trimetoprim-sülfametoksazol tedavisine klinik yanıt görülmediği bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 Feb;39(1):81-94
2. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *Journal of clinical immunology* 2009;29:130-136.
3. Azzu V, Elias JE, Duckworth A, et al. Liver transplantation in adults with liver disease due to common variable immunodeficiency leads to early recurrent disease and poor outcome. *Liver Transplantation* 2018;24:171-181.
4. Barmettler S, Otani IM, Minhas J, et al. Gastrointestinal manifestations in X-linked agammaglobulinemia. *Journal of clinical immunology* 2017;37:287-294.
5. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity* 2009;31:401-411.
6. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgic B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr* 2011;53:364-368.
7. Biagi F, Bianchi PI, Zilli A, et al. The significance of duodenal mucosal atrophy in patients with common Variable immunodeficiency: a clinical and histopathologic study. *American journal of clinical pathology* 2012;138:185-189.
8. Boos A, Hagl B, Schlesinger A, et al. Atopic dermatitis, STAT 3-and DOCK 8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. *Allergy* 2014;69:943-953.
9. Castellano G, Moreno D, Galvao O, et al. Malignant lymphoma of jejunum with common variable hypogammaglobulinemia and diffuse nodular hyperplasia of the small intestine. A case study and literature review. *Journal of clinical gastroenterology* 1992;15:128-135.
10. Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008;28:740-750.
11. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology* 1999;92:34-48.
12. de la Morena MT, Leonard D, Torgerson TR, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139:1282-1292.
13. Dhuban KB, Piccirillo CA. The immunological and genetic basis of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2015;15:525-532
14. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology* 2016;14:20-32.
15. Durandy A, Cantaert T, Kracker S, Meffre E. Potential roles of activation-induced cytidine deaminase in promotion or prevention of autoimmunity in humans. *Autoimmunity* 2013;46:148-156.

16. Engelhardt KR. Clinical outcome in IL-10 and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):825–830.
17. Glocker E-O, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *New England Journal of Medicine* 2009;361:2033-2045.
18. Guerrerio AL, Frischmeyer-Guerrerio PA, Lederman HM, Oliva-Hemker M. Recognizing gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010;51:548-555.
19. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2019;57:145-165.
20. Hauck F, Voss R, Urban C, Seidel MG. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141:59-68. e4.
21. Hussain N, Feld JJ, Kleiner DE, et al. Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease. *Hepatology* 2007;45:675-683.
22. Kadaoui KA, Corthésy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment. *The Journal of Immunology* 2007;179:7751-7757.
23. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Current gastroenterology reports* 2004;6:377-383.
24. Kobrynski L, Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clinical Immunology* 2011;139:238-248.
25. Lavilla P, Gil A, Rodríguez MCG, Dupla ML, Pintado V, Fontán G. X-linked agammaglobulinemia and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1993;72:1528-1531.
26. Leiding JW, Freeman AF, Marciano BE, et al. Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease. *Clinical infectious diseases* 2012;54:694-700.
27. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, et al. Hyper IgM syndrome: a report from the USIDNET registry. *Journal of clinical immunology* 2016;36:490-501.
28. Lexmond WS, Goettel JA, Lyons JJ, et al. FOXP3+ Tregs require WASP to restrain Th2-mediated food allergy. *The Journal of clinical investigation* 2016;126:4030-4044.
29. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015;349:436-440.
30. Lohr NJ, Molleston JP, Strauss KA, et al. Human ITCH E3 ubiquitin ligase deficiency causes syndromic multisystem autoimmune disease. *The American Journal of Human Genetics* 2010;86:447-453.
31. Magnani A, Brosselin P, Beauté J, et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *Journal of allergy and clinical immunology* 2014;134:655-62. e8

32. Matuchansky C, Morichau-Beauchant M, Touchard G, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel associated with primary jejunal malignant lymphoma: evidence favoring a cytogenetic relationship. *Gastroenterology* 1980;78:1587-1592.
33. Matuchansky C, Touchard G, Lemaire M, et al. Malignant lymphoma of the small bowel associated with diffuse nodular lymphoid hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 1985;313:166-171.
34. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: cancer incidence in The United States Immune Deficiency Network Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141:1028-1035.
35. McCabe RP. Gastrointestinal manifestations of non-AIDS immunodeficiency. *Current treatment options in gastroenterology* 2002;5:17-25.
36. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, et al. Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. *Frontiers in immunology* 2016;7:365.
37. Nazi N, Ladomenou F. Gastrointestinal manifestations of primary immune deficiencies in children. *International reviews of immunology* 2018;37:111-118.
38. Piąścik M, Rydzewska G, Pawlik M, et al. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract in patient with selective immunoglobulin A deficiency and sarcoid-like syndrome-case report. *Advances in Medical Sciences (De Gruyter Open)* 2007;52.
39. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Journal of clinical immunology* 2007;27:308-316.
40. Rambaud J-C, De Saint-Louvent P, Marti R, et al. Diffuse follicular lymphoid hyperplasia of the small Intestine without primary immunoglobulin deficiency. *The American journal of medicine* 1982;73:125-132.
41. Rodrigues F, Davies EG, Harrison P, et al. Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *The Journal of pediatrics* 2004;145:333-339.
42. Salzer E, Kansu A, Sic H, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1651-1659
43. Schwimmer D, Glover S. Primary Immunodeficiency and the Gut. *Gastroenterology clinics of North America* 2019;48:199.
44. Stuvell K, Heeringa JJ, Dalm VA, et al. Comel-Netherton syndrome: a local skin barrier defect in absence of an underlying systemic immunodeficiency. *Allergy* 2020.
45. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology* 2020:1-41.

46. Tegtmeier D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies—clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatric Allergy and Immunology* 2017;28:412-429.
47. Torgerson TR, Linane A, Moes N, et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007;132:1705-1717.
48. Tuano KS, Orange JS, Sullivan K, Cunningham-Rundles C, Bonilla FA, Davis CM. Food allergy in patients with primary immunodeficiency diseases: prevalence within the US Immunodeficiency Network (USIDNET). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135:273-275.
49. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Current gastroenterology reports* 2016;18:17.
50. Van Der Meer JW, van Munster I, Nagengast F, Weening R, Schellekens P. Colorectal cancer in patients With X-linked agammaglobulinaemia. *The Lancet* 1993;341:1439-1440.
51. Wang N, Shen N, Vyse TJ, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Molecular medicine* 2011;17:1383-1396.
52. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston JR, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-169.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARINDA MALİGNİTE

Dr. Umay KAVGACI*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

İmmün yetmezlikler, doğal (innate) ya da adaptif immün sistem elemanlarında görülebilen sayısal veya fonksiyonel değişikliklere bağlı ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Genetik temelli, doğuştan gelen immün yetmezlikler primer immün yetmezlik (PİY), edinsel sebeplere bağlı, doğuştan olmayan immün yetmezlikler sekonder immün yetmezlik olarak sınıflandırılır.

Primer immün yetmezlik (PİY) 400'e yakın farklı hastalığı kapsayan heterojen bir hastalık grubudur. The Primary Immunodeficiencies Classification Committee of the International Union of Immunology Societies (IUIS) sınıflandırmasına göre bu hastalıklar dokuz ayrı alt grupta incelenir, en sık görülen alt gruplar antikor eksiklikleri, iyi tanımlanmış sendromik immün yetmezlikler ve fagositer sistem eksiklikleridir.

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalarında, özellikle antikor eksikliği ile seyreden hastalarda immün globulin replasman tedavisi sayesinde sağkalımda ve yaşam beklentisinde ilerleme sağlanmış ve bu nedenle malignite teşhisi konulma sıklığı artış göstermiştir.

Bu yazıda PİY hastalarında kanser epidemiyolojisi ve prevalansı, maligniteye yatkınlık oluşturan mekanizmalar, kanserin genel özellikleri kanser taraması, tedavisi ve prognozu konularına değinilecektir.

* Araştırma Görevlisi Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Epidemiyoloji

Primer immün yetmezlik hastalarında genel kanser gelişim riski % 4-25 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. United States Immune Deficiency Network (USIDNET) kayıtlarında 2003-2015 arasında tanı alan 3658 PİY hastasının yaklaşık %5'inde kanser tespit edilmiş, normal popülasyona göre PİY hastalarında genel kanser riskinde 1,42 kat, özellikle lenfoma görülme sıklığında yaklaşık 10 kat artış olduğu gösterilmiştir.

Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) tarafından 1132 PİY vakası ile yürütülen bir çalışmada ise malignite için standardize insidans oranı tüm maligniteler için 1,6, timus kanseri için 67,3, Hodgkin dışı lenfoma (HDL) için 8,82, mide kanseri için 6,1 ve lösemi için 5,36 olarak hesaplanmış ve kadın-erkek arası fark saptanmamıştır.

Hollanda'da 2009-2012 arasında PİY tanısı alan 745 hasta ile yapılan çalışmada hastaların yaklaşık %10'unda malignite görülmüş ve normal popülasyona kıyasla genel olarak tüm kanserlerin sıklığının 2-3 kat, lösemi, lenfoma, timus ve tiroid kanserlerinin sıklığının 10 kattan fazla arttığı bildirilmiştir.

Birçok çalışmada PİY hastalarında en sık görülen kanserin Hodgkin dışı lenfomalar olduğu bulunmuştur. USIDNET kayıtlarında kanseri olan primer immün yetmezlik hastalarının yaklaşık %48'inde lenfoma, %15'inde cilt kanseri, %8'inde gastrointestinal sistem kanserleri ve yine %8'inde genitoüriner sistem kanserleri tespit edilmiştir. ASCIA çalışmasında primer immün yetmezlik hastalarında görülen tüm kanserlerin %28'i Hodgkin dışı lenfomadır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen alt tiptir.

PİY tipleri içinde ataksi-talenjiyektazi (AT) ve yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) malignite açısından en riskli hastalıklardır, sırasıyla kanser tanısı almış PİY vakalarının sırasıyla %30 ve %24'ünü oluştururlar. Wiskott-Aldrich sendromu, ciddi kombine immün yetmezlik ve selektif IgA eksikliği diğer yüksek riskli PİY tipleridir.

Primer İmmün Yetmezlikte Malignite Yatkınlığı Oluşturan Mekanizmalar

PİY tanılı kanser vakalarının çoğunda malignitenin patofizyolojisi tam olarak belirlenemese de çeşitli immün yetmezlik tiplerinde spesifik tipte malignitele-

re yatkınlığı açıklayabileceği düşünülen bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu faktörler geniş olarak bireye ait ve çevresel olarak iki kategoriye ayrılarak incelenebilir; intrinsik faktörlerle ilişkili mekanizmaların hematolojik malignitelerle, ekstrinsik faktörlerle ilişkili mekanizmaların ise karsinomlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İntrinsik faktörler bozulmuş genetik stabilite, genetik yatkınlık, immün sistem fonksiyonlarında yetersizlik, ekstrinsik faktörler onkojenik virüslerin temizlenmesinde azalma, kronik doku inflamasyonu ve iatrojenik nedenler olarak sıralanabilir.

Bozulmuş genetik stabilite

Çevresel ve hücresele etkenlere bağlı oluşan DNA hasarının tamirindeki eksikliklerle karakterize PİY’lerde malignite yatkınlığı genetik stabilitenin bozulması ve genetik mutasyon riskinin ve sayısının artması ile açıklanabilir. Ataksi-telanjiyektazi ve Nijmegen-Breakage sendromu (NBS) gibi DNA onarım bozukluklarında ortaya çıkan malignitelerin bozulmuş genetik stabilite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda çoğu zaman hematolojik maligniteler özellikle HDL görülmektedir. Homolog olmayan uç birleştirme (non-homologous end joining) ile ilgili mutasyonları olan ciddi kombine immün yetmezlik hastaları, diskeratozis konjenita, ‘immün yetmezlik-sentromer instabilitesi-fasiyal anomaliler (ICF) ve Bloom sendromunda görülen malignitelerin patofizyolojisinde de genetik stabilitenin bozulmuş olması etkilidir. Wiskott-Aldrich sendromu ve ‘epidermodisplazia verruciformis’ (EV) hastalarında gelişen malignitelerde de bozulmuş genetik stabilitenin etkili olduğu düşünülmektedir.

Genetik yatkınlık

PİY hastalarında onkojenik genlerin varlığından çok, lökosit gelişimi ile ilgili genler ve tümör supresör genlerde görülen mutasyonların spesifik malignitelere yatkınlık oluşturan mekanizmalardan biri olabileceği ortaya konmuştur. Lökosit gelişim bozuklukları altında sınıflandırılabilcek PİY’lere ağır konjenital nötropeni (AKN) ve kemik iliği yetmezliği sendromları (Shwachman-Diamond sendromu, kıkırdak-saç hipoplazisi) örnek gösterilebilir.

Kemik iliği yetmezliği sendromlarında lenfoma ve lösemi, ciddi konjenital nötropeni hastalarında ise lösemi prevelansı artmıştır. Ağır konjenital nötrope-

ni ağır hastası olup lösemi tanısı alan hastaların %78'inde granülosit stimule edici faktör (G-CSF) reseptörünü kodlayan gende (*CSF3R*) mutasyon tespit edilmiştir ve *CSF3R* mutasyonu lösemiye yatkınlık oluşturan bir faktör olarak belirlenmiştir. Yüksek doz G-CSF tedavisinin AKN hastalarında malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir.

Tümör supresör genler immün hücrelerin çoğalmasını baskılayarak inflamatuvar yanıtın kontrol altında tutulmasını sağlar. İnflamatuvar yanıtın kontrolü normal hücre gelişimi ve immün sistem fonksiyonlarının sağlanması açısından önemlidir. Bu nedenle tümör supresör genlerdeki mutasyonlar maligniteye yatkınlık oluştururlar. DOCK (dedicator of cytokinesis) 8 eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik (common variable immunodeficiency-CVID), otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) hastalarında maligniteye yatkınlığın tümör supresör genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

DOCK8 eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren, IgE yüksekliği ile seyreden bir kombine immün yetmezlik tipidir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve atopinin yanı sıra artmış yassı epitel displazileri ve karsinomları, T hücreli lösemi ve lenfoma riskinde artış ile karakterizedir. DOCK8 proteininin doğrudan tümör süpresör fonksiyonunun olduğu öne sürülmüş; yumuşak doku sarkomu ve akciğer kanseri hücrelerinde DOCK8 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), B hücre farklılaşmasındaki bozukluklara bağlı olarak immünoglobulin üretimindeki yetersizlikler ile seyreden hastalıkların oluşturduğu heterojen bir gruptur. Çoğu YDİY vakasında hastalığının genetik nedeni saptanamamış ve bu nedenle maligniteye yatkınlık oluşturan faktörler belirlenememiştir. Bazı YDİY vakalarında saptanan *P53* tümör süpresör gen mutasyonunun gastrik malignitelerle ilişkisi olduğu düşünülmüştür.

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) çoğunlukla otozomal dominant geçişli, lenfosit apoptozundaki disregülasyona ikincil olarak gelişen lenfosit farklılaşmasında bozukluklarla ilişkili, lenfosit popülasyonunun dengesiz dağılımı ile karakterize bir hastalıktır. ALPS hastalarının çoğunda apoptoz mekanizmasında görevli Fas proteinini kodlayan 'tumor necrosis factor receptor superfamily member 6' (*TNFRSF6*) mutasyonu tespit edilmiştir ve bu hastalarda lenfoma riski artmıştır.

İmmün sistem fonksiyonlarında yetersizlik

Premalign ve malign hücrelerin ayırt edilmesinde ve onkojenik patojenlerin tespit edilmesinde immün sistem elemanlarının önemli görevleri vardır. İmmün sistem işlevinin yetersiz olması, immün gözetimde sorun; sonucunda malign ve premalign hücrelerin yok edilememesine ve çoğalmalarına, kronik antijen stimülasyonu ve buna ikincil olarak gelişen kronik inflamatuvar yanıtta, onkojenik virüs ve bakterilerin tanınamaması ve organizmadan temizlenememesine yol açarak maligniteye yatkınlık yaratır.

X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP), 1974'te tanımlanan 'signalling lymphocytic activation molecule' (SLAM) ilişkili protein (SAP) kodlayan *SAP* genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ve EBV enfeksiyonlarına yatkınlık, lenfosit ve immünoglobulin tiplerinin dağılımında düzensizliklerle (disgammaglobulinemi) seyreden bir PİY tipidir. Bu hastalığa neden olan *SAP* geninin antijen sunucu hücreler ve T lenfositler ile NK hücreleri ve hedef hücreler arasındaki etkileşimde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalarda EBV ile enfekte olmuş B lenfositlerin temizlenememesinin normalde sitotoksik işlev gören T lenfositler ve NK hücrelerindeki fonksiyon kaybına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Bu gen ürünü olan SAP protein aynı zamanda DNA'sı hasar görmüş T ve B lenfositlerde apoptozu desteklemektedir, bu nedenle *SAP* geni mutasyonları EBV enfeksiyonu olmaması halinde bile premalign B hücrelerinin sağ kalımına, T lenfositlerin uygunsuz uyarımı ve çoğalmasına yol açar.

IL-2 inducible T cell kinase (ITK) eksikliği 2009'da tanımlanmış, XLP benzeri bir klinik tablo ile seyreden, EBV ilişkili lenfoproliferatif hastağın nadir görülen bir alt tipidir. T lenfositlerin sitotoksik işlevlerinde ve NK hücre aktivasyonunda ITK'nın düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bozulmuş sitotoksik yanıtın EBV gibi onkojenik virüslerin temizlenememesine, premalign/malign hücrelerin tespit edilememesine yol açtığı ve bu mekanizmalarla Hodgkin lenfoma yatkınlığı oluşturduğu öne sürülmüştür.

CD40 ligand (CD40L); aktive olmuş CD4+ T lenfositlerde eksprese edilen ve B lenfositler, dendritik hücreler, monositler, bazı endotelial ve epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan CD40 ile etkileşen bir proteindir. Hiper-IgM sendromları içinde en sık görülen form olan *CD40L* gen mutasyonları X'e bağlı geçiş gösterir. Bu gende mutasyonu olan hastalarda cryptosporidium,

pneumocystis ve histoplasma gibi fırsatçı patojenlerle enfeksiyon sık görülür. Özellikle cryptosporidium ve sitomegalovirüse (CMV) bağlı biliyer enfeksiyonlara yatkınlık vardır, kolanjiyokarsinom ve gastrointestinal sistemde periferik nöroektodermal tümör riski artmıştır.

Maligniteye yatkınlığın immün sistem işlevinin yetersiz olmasına bağlı mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülen diğer hastalıklara ‘epidermodisplazia verruciformis’ (EV), Wiskott-Aldrich sendromu, Fc-gamma-receptor IIIA (*FCGR3A*) veya minichromosome maintenance complex component-4 (*MCM4*) mutasyonlarının yol açtığı NK hücre eksikliği örnek gösterilebilir.

Onkojenik patojen ortadan kaldırılmasında azalma

İmmün disregülasyona ikincil olarak virüslerin ortadan kaldırılmasındaki azalma PİY hastalarında malignite yatkınlığının önemli bir sebebinin oluşturur. İmmün sistem fonksiyon bozukluğu olmayan normal popülasyonda dahi onkojenik virüslerin tüm malignite vakalarının %10 ila 15’inin temelini oluşturduğu bilinmektedir. Bilinen kanser oluşum mekanizmalarının tümünün aktivitesi, yani anormal hücrelerin tespitinde ve yok edilmesinde eksiklikler, sürekli devam eden hücre proliferasyonu, artmış anjiyogenez, apoptozisten kaçınma, hücrenin kendi büyüme sinyallerini oluşturabilmesi (otokrin stimülasyon) ve büyümeyi durduran sinyallere duyarsızlık göstermesi, kronik inflamasyon durumunda artış gösterir, bu nedenle kronik inflamasyon da kanser oluşum mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. PİY hastalarında görülen kronik inflamasyonun onkojenik virüslerin mutasyonlara sebebiyet verme riskini arttırdığı öne sürülmüştür.

PİY’de malignite oluşumu ile en fazla bağlantı kurulan ve en çok çalışılmış patojen EBV’dir. EBV enfeksiyonu sırasında virüs B lenfositleri rezervuar olarak kullandığından, B hücreli lenfomalar EBV ilişkili maligniteler arasında en sık olanıdır. EBV enfeksiyonu başlangıçta B lenfositlerin çoğalmasına ve antikör üretiminde artışa yol açar, immün sistem işlevleri normal olan bireylerde sitotoksik T hücreleri ve diğer selüler immünite elemanları sayesinde primer enfeksiyon sınırlandırılabilir. İmmün yetmezlik hastalarında ise EBV’nin baskılanması ve latent hale getirilmesinde yetersizlik vardır, bu durum B hücreli lenfoproliferatif hastalık riskini arttırmaktadır. Wiskott Aldrich sendromu, X’e bağlı lenfoproliferatif hastalık ve ITK eksikliği cytidine 5’

triphosphate synthase (CTPS 1) eksikliği ve Coronin 1A eksikliği gibi YDİY tiplerindeki malignite yatkınlığına EBV enfeksiyonlarının katkıda bulunduğu düşünülmektedir. X'e bağlı immün yetmezlik, magnezyum transportunda bozukluklar, kronik EBV enfeksiyonu ve neoplaziler ile seyreden(XMEN) hastalığında da EBV ilişkili lenfoma riskinde artış saptanmıştır.

EBV ilişkili lenfoma riskinin arttığı diğer YDİY'ler T ve B lenfosit ortak stimülasyon sinyali ile ilişkili CD27, CD70, OX40 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 [TNFRSF4]) eksiklikleri, antijen-reseptör sinyal yolağında görevli 'phosphoinositide 3-kinase' (PI3K), 'NF-κB, nuclear factor kappa B' (NFKB), 'signal transducer and activator of transcription 3' (STAT3), 'caspase recruitment domain family member 11' (CARD11) etkinliklerinde artış ve regülatuar T lenfosit kontrol yollarında görevli 'lipopolysaccharide-responsive vesicle trafficking, beach- and anchor-containing' (LRBA) ve 'cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4' (CTLA4) proteinlerinin eksikliği olarak sıralanabilir.

Tekrarlayan, ciddi dirençli human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonları birçok PİY tipinde karşılaşılan bir durumdur, WHIM sendromu, EV, monoMAC sendromu ve DOCK8 eksikliği, idiyopatik CD4 lenfopenisi gibi hastalıklarda görülen kronik, tedaviye dirençli ve yaygın siğillerin karsinomlara temel teşkil ederek maligniteye yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir.

PİY hastalarında onkojenik özellikleri nedeniyle malignite ile en sık ilişkilendirilen patojenler EBV ve HPV olmakla birlikte, azalmış hepatit B ve hepatit C virus ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) klirenslerinin de malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PİY vakalarında kronik *H. pylori* enfeksiyonuna ikincil mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomada artış, kronik HBV ve HCV enfeksiyonları ile ilişkili hepatoselüler karsinom riskinde saptanmıştır. PİY hastalarında Human herpes virüs 8 (HHV8) ve CMV enfeksiyonlarının da maligniteye yatkınlık yaratabileceğinin öne sürüldüğü birkaç çalışma vardır.

Kronik doku inflamasyonu

Kronik doku inflamasyonu ile seyreden PİY'lere kronik mukokutanöz kandidiazis ve interlökin 10 reseptörü genlerindeki (*IL10RA*, *IL10RB*) mutasyonlar sonucu ortaya çıkan immün disregülasyon ile seyreden kolit örnek verilebi-

lir. Kronik mukokütanöz kandidiazisin kronik inflamasyona yol açarak karsinomlara yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. *IL10RA*, *IL10RB* mutasyonları ise normalde anti-inflamatuvar etkinlik gösteren IL-10 etkisini azaltarak erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı tablosunu oluşturur, bu hastalarda lenfoma riski artmıştır.

İatrojenik nedenler

PİY hastalarına uygulanan tanısal ve tedavi amaçlı işlemlerin de malignite oluşumuna katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür. Özellikle bozulmuş genetik stabilite ve DNA tamirinde bozukluklarla karakterize AT ve NBS gibi hastalıklarda artmış radyasyon hassasiyeti mevcuttur. İyonize edici radyasyonun oluşturacağı DNA hasarları bu hastalarda onarılamayacağından normal popülasyona kıyasla radyasyona malignite bağlı malignite gelişme riski artmıştır.

YDİY hastalarında, in vitro şartlarda radyasyona maruz bırakılan lenfositlerde doz bağımlı radyosensitivite gösterilmiştir. Radyosensitivite düzeyi akraba evliliği olan hastalarda daha fazla olduğundan, radyosensitivitenin otozomal resesif geçiş gösteren bir genetik bozukluğa bağlı olduğu düşünülmüştür. Çoğu YDİY hastasının genetik mutasyonu bilinmediğinden radyosensitivitenin kesin etiyojisi aydınlatılamamıştır.

Bazı ağır PİY tipleri için hematopoietik kök hücre nakli tek tedavi seçeneğidir. Kök hücre nakli yapılan PİY hastalarının tarandığı bir çalışmada 2266 vakanın 52'sinde transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık gelişmiştir. Median malignite başlangıç zamanı 3 ay bulunmuştur, 52 hastanın 40'ı büyük ölçüde transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık nedeniyle ölmüştür. Transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık görece nadir olsa da (%2.3) prognozu oldukça kötüdür.

Primer İmmün Yetmezlikte Malignitelerin Özellikleri

PİY'de görülen kanserler genellikle tanı anında daha ileri evredir ve prognozları normal popülasyonda görülen kanserlere göre daha kötüdür. İmmün yetmezliği olan ve olmayan hastalardaki malignitelerin özellikleri immün yetmezlik hastalarında en sık görülen kanserler oldukları için genellikle lenfomalar üzerinden karşılaştırılmıştır.

Hodgkin dışı lenfoma

PİY hastalarında Hodgkin dışı lenfomalar Hodgkin lenfomalara kıyasla daha sık görülür ve daha erken başlangıçlıdır. B hücreli Hodgkin dışı lenfoma riski özellikle EBV enfeksiyonlarına ikincil olarak oldukça artmıştır. Bu hastaların %30 ila 60'ında malignitenin EBV ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir, normal popülasyona kıyasla malignitenin EBV ile ilişkili olma ihtimali artmıştır. Bu hastalarda en sık görülen Hodgkin dışı lenfoma tipi diffüz büyük hücreli lenfomadır ve erkeklerde daha sık görülür. PİY'e bağlı gelişen Hodgkin dışı lenfomalar daha agresif seyirlidir. Özellikle gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemini içeren ektranodal tutulumun daha sık olduğu bilinmektedir.

Hodgkin lenfoma

Hodgkin lenfoması olan immün yetmezlikli hastalar immün yetmezliği olmayan hastalara kıyasla belirgin olarak daha gençtir. Toplam 120 Hodgkin lenfoma hastası ile yürütülen bir vaka çalışmasında, izlemde primer immün yetmezlik tespit edilen 20 hasta ile immün yetmezliği olmayan 100 hasta karşılaştırılmış, immün yetmezlik olmayan hastalarda ortalama tanı yaşı 11,5 iken immün yetmezlikli hastalarda ortalama tanı yaşının 7,8 olduğu bildirilmiştir ($p=0,03$). 5 yıllık sağkalım ve remisyon sağlanma oranı immün yetmezliği olan hastalarda belirgin azalmıştır.

Malignite Açısından İzlem

Primer immün yetmezlik hastaları malignite gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Normal popülasyon için de geçerli olan yaşa uygun kanser taramalarına (kan ürik asit, eritrosit sedimentasyon hızı ve laktat dehidrogenaz düzeyleri) ek olarak immün yetmezlik tipine göre özelleştirilmiş taramalar yapılabilir.

Ataksi-telenjiektazi (AT) hastaları ve onların heterozigot *ATM* mutasyonu taşıyan yakınlarının meme kanseri taramalarına 25 yaş itibari ile, normal popülasyondan erken başlamaları önerilmektedir.

Hasta eğitimi immün yetmezlik hastalarında malignite riskini arttırabilecek çevresel faktörlerden korunma ve erken teşhis açısından büyük önem taşır. Özellikle radyosensitivite artışı belirgin olan AT ve Nijmegen kırık sendromu

(NBS) hastaları radyasyondan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır. Tanı ya da tedavi amaçlı radyasyon maruziyeti mümkün olduğunca düşük seviyede tutulmalı; yapılabildiği ölçüde bilgisayarlı tomografi ve sintigrafi yerine iyonize radyasyon içermeyen ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlere öncelik verilmelidir.

Hastalar malignite açısından uyarıcı olabilecek bulgular hakkında, özellikle lenfomayı düşündüren ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, ciddi yorgunluk, kolay morarma ve kanama gibi B semptomları konusunda bilgilendirilmelidir.

Cilt kanseri yatkınlığı yaratan epidermodisplazi verrukiformis gibi hastalıklarda hastalara güneş maruziyetinden kaçınmaları, güneş koruyucu kullanmaları ve düzenli dermatolog kontrolü altında olmaları önerilmelidir.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, obezite ve fazla alkol alımı gibi malignite için ekstra yatkınlık yaratan durumlara dikkat çekilmelidir. Birçok immün yetmezlik otozomal resesif geçişli olduğundan, özellikle immün yetmezliğin sık görüldüğü bölgelerde akraba evliliğinin riskleri ailelere anlatılmalıdır.

Primer İmmün Yetmezlikte Kanser Tedavisi

Tanı anında kanserleri genellikle daha ileri evre olduğundan, PİY hastalarında kanser hücrelerinde standart kanser tedavisine karşı artmış bir direnç olmasa da, daha agresif ve sitotoksik tedavilere ihtiyaç duyulur. Bu nedenle tedavi yan etkileri daha fazla görülmektedir. Tedavi planlaması sırasında hastanın immün yetmezlik tipine göre kişiselleştirmeye gidilmesi gerekebilir, ancak immün yemezlilikler çok çeşitli ve nadir olduklarından, çoğu hastalıkta standart tedavi üzerinde yapılması gereken değişiklikler konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Primer immün yetmezlik hastaları normal popülasyonda kullanılan standart kemoterapi protokollerini kullanabilir. Enfeksiyöz komplikasyonları önleme ve özellikle *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi açısından uygun profilaktik tedavilerin kullanımına dikkat edilmelidir. Seçenek olması halinde, daha kısa kemoterapi protokollerinin tercih edilmesi morbiditeyi azaltmaktadır.

Lenfoması olan X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık vakalarında standart kemoterapi ile remisyon sağlansa da relapslar ve ikinci farklı tipte bir lenfoma

gelişme riski immün yetmezliği olmayan lenfoma hastalarına kıyasla artmıştır. Bu nedenle remisyon sağlanan hastaların hızla hematopoietik kök hücre tedavisine yönlendirilmesi önerilmektedir.

AT ve NBS hastalarında radyoterapinin kullanımı sınırlı olduğu için sadece kemoterapi ile tedavi yürütülebilir. Radyoterapi kullanılmadan, sadece standart kemoterapi protokolleri ile tedaviye yanıtın iyi olduğu bildirilmiştir. Bazı YDİY tiplerinde lenfositlerde doz bağımlı radyosensitivite gösterildiğinden bu hastalarda da radyasyon maruziyeti konusunda dikkatli olunmalıdır.

EBV ve *H. pylori* gibi onkojenik patojenlerin antimikrobiyal tedaviler ile azaltılmasının malignite gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür. Henüz, EBV için asiklovir kullanımının PİY vakalarında lenfoma riskini azalttığını gösteren bir çalışma yoktur. *H. pylori* eradikasyonunu sağlayan antibiyotiklerin daha yaygın kullanılması ile immün yetmezlik hastalarında mide kanseri sıklığının azaldığı düşünülmektedir.

Primer immün yetmezlik hastalıklarında gelişen lenfomaların çoğunun EBV tarafından enfekte edilmiş CD20+ B lenfositlerin kontrol altına alınamayan çoğalması sonucu geliştiği bilinmektedir. Bu nedenle, CD20 monoklonal antikor olan Rituximab'ın immün yetmezlik hastalarında EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık riskini azaltabileceği düşünülmüştür. X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıkta akut EBV enfeksiyonun kontrol altına alınmasında Rituksimab kullanımının başarılı olduğu gösterilmiştir.

Hematopoietik kök hücre nakli malignite riski yüksek olan birçok PİY'de (ciddi kombine immün yetmezlik, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağlı hiperimmünoglobulin M sendromu, DOCK8 eksikliği) tek küratif tedavi seçeneğidir. Ancak bazı durumlarda, hematopoietik kök hücre nakli sonrasında bile malignite riski yüksek kalabilir. Örneğin DOCK8 eksikliğinde DOCK8 proteinin hematopoietik olmayan dokularda da tümör süpresif etkinliği olduğundan kök hücre nakli sonrası malignite riski düşmeyebilir.

KAYNAKLAR

1. Aghamohammadi A, Moin M, Kouhi A et al. Chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency. *Immunobiology*. 2008;213(5):447-454.
2. Bassiri H, Janice Yeo WC, Rothman J, et al. X-linked lymphoproliferative disease (XLP): a model of impaired anti-viral, anti-tumor and humoral immune responses. *Immunol Res* 2008; 42:145.
3. Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117:53.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129–143.
5. Cohen JI, Dropulic L, Hsu AP, et al. Association of GATA2 Deficiency With Severe Primary Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-associated Cancers. *Clin Infect Dis* 2016; 63:41.
6. Cohen JM, Sebire NJ, Harvey J, et al. Successful treatment of lymphoproliferative disease complicating primary immunodeficiency/immunodysregulatory disorders with reduced-intensity allogeneic stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110:2209.
7. Dembowska-Baginska B, Perek D, Brozyna A, et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:186.
8. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1289.
9. Gatei, M., Young, D., Cerosaletti, K. et al. ATM-dependent phosphorylation of nibrin in response to radiation exposure. *Nat Genet* 25, 115–119 (2000).
10. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. *Blood* 2007; 109:93
11. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
12. Hauck F, Voss R, Urban C, et al. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:59.
13. Jonkman-Berk BM, van den Berg JM, Ten Berge IJ, et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol* 2015; 156:154.
14. Kamani NR, Kumar S, Hassebroek A, et al. Malignancies after hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiencies: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1783–1789.
15. Khuurana D, Arneson LN, Schoon RA, et al. Differential regulation of human NK cell-mediated cytotoxicity by the tyrosine kinase Itk. *J Immunol* 2007; 178:3575.

16. Kebudi R, Kiykim A, Sahin M. Primary Immunodeficiency and Cancer in Children; A Review of the Literature. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):245-250.
17. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1030–1048.
18. Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, et al. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. *Blood.* 2005;105:1881–90.
19. Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, et al. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg2+ regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood* 2014; 123:2148.
20. Linka, R., Risse, S., Bienemann, K. et al. Loss-of-function mutations within the IL-2 inducible kinase ITK in patients with EBV-associated lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 2012; 26(5):963-71.
21. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2015; 22:3.
22. Martin D, Gutkind JS. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. *Oncogene* 2008; 27 Suppl 2:S31.
23. Martin E, Palmic N, Sanquer S, et al. CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocyte proliferation. *Nature* 2014; 510:288.
24. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1028–1035.
25. Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005; 105:994.
26. Moshous D, Martin E, Carpentier W, et al. Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1594.
27. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:515.
28. Parolini S, Bottino C, Falco M, et al. X-linked lymphoproliferative disease. 2B4 molecules displaying inhibitory rather than activating function are responsible for the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected cells. *J Exp Med* 2000; 192:337.
29. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96–128.
30. Pillay BA, Avery DT, Smart JM, et al. Hematopoietic stem cell transplant effectively rescues lymphocyte differentiation and function in DOCK8-deficient patients. *JCI Insight.* 2019;5(11):e127527.
31. Price S, Shaw PA, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014; 123:1989.

32. Rahman M, Chapel H, Chapman RW, et al. Cholangiocarcinoma complicating secondary sclerosing cholangitis from cryptosporidiosis in an adult patient with CD40 ligand deficiency: case report and review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159:204.
33. Renukaradhya GJ, Khan MA, Vieira M, et al. Type I NKT cells protect (and type II NKT cells suppress) the host's innate antitumor immune response to a B-cell lymphoma. *Blood* 2008; 111:5637.
34. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650–1657.
35. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, et al. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy and Clin Immunol*. 2011;127(6):1329-1341.e2.
36. Riaz I, Faridi W, Patnaik M, Abraham R. A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity). *Front Immunol*. 2019;10.
37. Robison L, Stoker V, Frizzera G, et al. Hodgkins Disease in Pediatric Patients with Naturally Occurring Immunodeficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1987;9(2):189-192.
38. Rosa DD, Pasqualotto AC, Denning DW. Chronic mucocutaneous candidiasis and oesophageal cancer. *Med Mycol* 2008; 46:85.
39. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, et al. A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: Analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33(6):536-544.
40. Shapiro, R.S., Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am. J. Hematol*. 2011, 86: 48-55.
41. Shouval DS, Ebens CL, Murchie R, et al. Large B-Cell Lymphoma in an Adolescent Patient With Interleukin-10 Receptor Deficiency and History of Infantile Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):e15–e17.
42. Schwartzberg PL, Mueller KL, Qi H. et al. SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:39.
43. Tak Manesh A, Azizi G, Heydari A, et al. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency?. *Allergologia et Immunopathologia*. 2017;45(6):602-615.
44. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, et al. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood* 2010; 116:1228.
45. van Os N, Roeleveld N, Weemaes C et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet*. 2016;90(2):105-117.
46. Woolf S, Harris R. The Harms of Screening. *JAMA*. 2012;307(6).
47. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood*. 2008;112(2):287–294.