

AİD

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

AİD İMMÜNOLOJİ GENÇLİK KAMPI-2

03 - 04 Mayıs 2025

*Ramada Plaza,
Konya*



*Konuşma Özetleri
Kitabı*



DÜZENLEME KURULU

Sempozyum Başkanı

Fatih Çölkesen

İmmünoloji Çalışma Grubu Başkanı

Deniz Çağdaş Ayvaz

Düzenleme Kurulu Üyeleri

Şevket Arslan

Saliha Esenboğa

Ayça Kıyıkım

Recep Evcen

BİLİMSEL KURUL

(Soyisim alfabetik)

Ömer Akçal

Şevket Arslan

Hasibe Artaç

Kübra Baskın

Sevgi Bilgiç Eltan

Deniz Çağdaş Ayvaz

Fatih Çölkesen

Figen Doğu

Saliha Esenboğa

Nesrin Gülez

Şükrü Nail Güner

Şule Haskoloğlu

Candan İslamoğlu

Betül Karaatmaca

Özgür Kartal

Sevgi Keleş

Ayça Kıyıkım

İlknur Külhaş Çelik

Uğur Muşabak

Öner Özdemir

İsmail Reisli

Elif Soyak Aytekin

Ceyda Tunakan Dalgıç

Eray Yıldız

KİT SONRASI TAKİPLER

Dr. Öğr.Üyesi Avniye Kübra Baskın

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), malign ve malign olmayan (immün sistemin doğumsal hataları, metabolik hastalıklar gibi) birçok hastalık için kür sağlayan bir tedavidir. Primer immün yetmezlikli (PİY) hastalarda nakil yolculuğu tanı konulmasıyla birlikte başlamaktadır. Tanı sonrası nakil adayları olan hastalar için donör taraması başlatılır. Uygun donör varlığında nakil hazırlıkları tamamlanarak, hazırlama rejimi verilerek veya verilmeksizin çeşitli kök hücre kaynakları (periferik kök hücre, kemik iliği vb.) kullanılarak nakil tamamlanır. HKHN sonrası ilk 100 gün erken post-transplant dönem olarak tanımlanır ve hastalar bu dönemde nakil merkezlerinde günlük muayenelerle izlenir.

Nakil sonrası immün yeniden yapılanmayı etkileyen nakil öncesi, nakil sonrası ve nakil boyunca ortaya çıkan pek çok faktör mevcuttur. Bu faktörler:

Nakil öncesi:

- Kök hücre kaynağı
- Graft manipülasyonu
- Hücre miktarı
- Doku grubu uyum düzeyi
- Hazırlama rejimi
- Seroterapi

Nakil sonrası:

- Periferik çoğalma
- Timik fonksiyon
- Komplikasyonlar (enfeksiyon, GvHH...)
- GvHH tedavisi
- Adjuvan immunoterapi

Nakil boyunca:

- Beslenme
- Egzersiz
- Hastane ve ev bakımı olarak özetlenebilir.

HKHN ile alıcıya verilen hematopoetik kök hücrelerden doğal ve adaptif immün sistem elemanlarının gelişimi beklenmektedir. Nakil sonrası erken dönemde ilk olarak doğal immün sistem gelişimi gözlenir. Periferik kanda ilk olarak nötrofiller (periferik kök hücre nakillerinde yaklaşık 14. günde, kemik iliği kaynaklı nakillerde 21. günde, kord kanı kökenli nakillerde 30.günde) tespit edilirler. NK hücrelerinin fonksiyon görmeleri nakil sonrası 30-100. günlerde olmaktadır. Nakil sonrası timopoez yaklaşık 100. günde belirginleşmektedir. CD8+ T hücreleri yeniden yapılanması +6.ay civarında olurken CD4+ T hücrelerinde yeniden yapılanma 1 yıldan daha uzun bir sürede gerçekleşmektedir. HKHN sonrası B hücreleri tipik olarak 2.aydan sonra ortaya çıkar, ancak normal sayılara ulaşması 6-9 ayı bulabilir, tam fonksiyon göstermeleri 1-2 yılı bulmaktadır.

Hazırlık rejimini takip eden aplazi sonrası hücre serilerinin tekrar ortaya çıkarak kan tablosunun düzelmesi, lenfematopoetik hücrelerin konakçıda yerleşmesi engraftman olarak tanımlanmaktadır. Nakil sonrası izlemde 3 farklı seri için engraftman tanımı yapılmıştır: **Nötrofil engraftmanı:** HKHN sonrası engraftman hazırlama rejimi kullanılmışsa; nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9 /\text{L}$) olduğu ve en az 3 ardışık gün boyunca bu şekilde kaldığı veya

1000/ mm³ (1x10⁹ /L) olduğu ilk gün nötrofil engraftmanı olarak kabul edilir. Nötrofil engraftmanını trombosit engraftmanı takip eder.

Trombosit engraftmanı: Ardışık 3 gün boyunca trombosit sayısının desteksiz olarak >20.000/mm³ 9(20x10 /L) veya 50.000/mm³ (50x10⁹ /L) görüldüğü ilk gün trombosit engraftmanı olarak tanımlanır.

Lenfosit engraftmanı: HKHN sonrası lenfositlerin engraftmanı bir yıla kadar sürebilir. Lenfositlerin engraftmanı ve işlevsel hale gelmesinde iki mekanizma vardır:

1. Periferik sağkalım ve donör T hücrelerinin genişlemesi (timus bağımsız)
 2. Timusta donör hematopoetik öncüllerinden donör T hücrelerinin de novo üretimi (timus bağımlı)
- T lenfosit gelişiminin en ciddi şekilde bozulduğu Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte aşağıdaki 3 kriterden ikisinin varlığı **T lenfosit engraftmanı** olarak tanımlanır

- CD3+ T hücre > %50 / 1000/mm³
- CD3+CD4+ T hücre >%25 / 500/mm³
- PHA ile aktivasyon yanıtı normalin > %50

AKİY nakillerinde B hücre engraftmanı;

- CD20+ B hücre > %10 / > 400/mm³
- Serum Ig A düzeyinin normale yakın değerlere ulaşması ve
- IVIG replasman ihtiyacının olmaması olarak tanımlanır.

Nakil sonrası immün yeniden yapılanmanın izleminde kimerizm önemli bir yer tutmaktadır. İncelenen örnekte konakçı kökenli olmayan lenfohematopoietik hücrelerin saptanması kimerizm olarak adlandırılmaktadır.

Kimerizm tam, mikst ve split kimerizm olmak üzere üç alt başlıkta sınıflandırılır:

Tam kimerizm: HKHN sonrası herhangi bir zamanda, alıcının hematopoetik dokularında verici kaynaklı hücrelerin >%95 bulunmasıdır.

Mikst kimerizm: Alıcıda verici kaynaklı hücrelerin % 5-95 arasında bulunmasıdır (artan, azalan ve sabit düzeyde olabilir).

Split kimerizm: Myeloid ve lenfoid kompartmanlarda farklı derecelerde kimerizm saptanmasıdır. Kimerizm tayini için “ kısa tekrar bölgeleri (STR), tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), «İnseriyon» veya « Delesyon» kaynaklı polimorfizmler (INDEL), HLA farklılıkları” araştırılmaktadır.

STR-PCR (Short Tandem Repeats’ in kapiller elektroforezle analizi), **qPCR** (Kantitatif PCR) **dPCR**, **ddPCR** (Digital/ Digital droplet PCR), **NGS** (Yeni nesil sekanslama) gibi pek çok yöntemle kimerizm tespit edilebilmektedir.

Kimerizmi değerlendirmek için ilk örneklemenin HKHN sonrası +3.haftada alınması önerilmektedir. Naklin ilk yılında donör tipi, hazırlama rejimi, GvHH gibi faktörler de göz önüne alınarak yakın aralıklarla (1-2 ay) kimerizm ölçümü önerilir. Kimerizm takibi greft kaybını erkenden tespit etmek için de önemlidir.

HKHN Sonrası İzlem

HKHN sonrası erken dönemde görülen başlıca komplikasyonlar; kemik iliği aplazisi, transplant ilişkili endotel hastalıkları (sinüzoidal obstrüksiyon sendromu- SOS, nakil ilişkili mikroanjyopati- TRMA, akut GvHH, idiyopatik pnömonitis ve engraftman sendromu), hemorajik sistit, mukozit ve enfeksiyonlardır. Pre-engraftman fazında bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sıkken, engraftman fazında (ilk 100 gün) P.carinii, fungal enfeksiyonlar, EBV ve CMV reaktivasyonları sık görülmektedir.

Bunların tedavi ve izlemi nakil hekimleri tarafından yapılır. İlk 100 günden sonraki sürecin izlemi hastadan hastaya ve merkezden merkeze değişir. Hastanın durumuna göre nakil sonrası

izlemler 6 aydan sonra aylık veya daha geç vizitler şeklinde düzenlenebilir. Fizik muayenede akut ve kronik GvHH bulgularına dikkat edilmelidir.

Nakil sonrası ilk 100 günlük süreçte yapılması gereken laboratuvar analizleri aşağıda özetlenmiştir.

- Her gün;
 - Tam kan sayımı, biyokimya, CRP, +28.güne kadar (gereğinde daha ↑, ↓)
- Haftada 2 kez
 - Kan ilaç düzeyi (siklosporin A, tacrolimus, sirolimus..)
 - CMV PCR +100 güne kadar haftada 2 kez
- Haftada bir
 - Solunum yolu viral- bakteriyel ajanların PCR ile taranması
 - P.Jirovecii
 - Galaktomannan düzeyi
 - Santral venöz kateter kültürleri
 - Haftalık idrar ve gaita tetkikleri (adenovirüs, cryptosporidium parvum, giardia..)
 - Kaoagülasyon testleri
 - EBV PCR

İmmün yapılanmanın izlenmesi için gereken testler Tablo 1’de özetlenmiştir.

İmmün sistem bileşenleri ve fonksiyonları

Testler

- | | |
|-------------------------------|---|
| • Nötrofil | • Donör miyeloid kimerizmi |
| | • Nötrofil oksidatif burst testi (KGH) |
| | • CD18 ekspresyonu (LAD-1) |
| • Lenfosit | • Lenfoid engraftmanı |
| | • Periferik kan lenfosit analizi (CD3, CD4, CD8, NK, CD19) |
| | • Timopoezin kanıtı RTE (CD4+CD45+CD31+) |
| | • Hastalığa spesifik moleküller (HLA-DR, CD40L, FOXP3, ZAP70, vd) |
| • Lenfosit aktivasyon yanıtı | • PHA’ya proliferatif yanıt |
| • Hümmoral immün sistem | • İmmünglobülin düzeyi |
| | • İzohemaglutinin titresi |
| | • Switched memory B hücre düzeyi |
| • Aşı antijenlerine yanıt | • Spesifik antijen yanıtları |
| • Polisakkarit antikor yanıtı | • Polisakkarit bazlı aşı antijenine antikor yanıtı |

Tablo 1. HKHN Sonrası Yeniden Yapılanmanın İzlenmesi

Nakil sonrası dönemde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan graft versus host hastalığı ana hatlarıyla ele alınacaktır.

Graft versus Host Hastalığı (GvHH)

Graft versus host hastalığı (GvHH), allojenik HKHN’den sonra, donörün (greft) immün hücrelerinin, bağışıklığı baskılanmış alıcının dokularını yabancı olarak tanıyarak bu dokulara karşı immün yanıt geliştirmesi ile ortaya çıkan kompleks bir klinik tablodur. GvHH en sık cilt, gastrointestinal sistem, karaciğer ve akciğerleri tutmakla birlikte neredeyse tüm organları tutabilir.



TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

AİD İMMÜNOLOJİ GENÇLİK KAMPI-2

03- 04 Mayıs 2025

Ramada Plaza, Konya

Nakil sonrası ilk 100 gün içinde gastrointestinal sistem, cilt ve karaciğer tutulumu ile karşımıza çıkan tablo akut GvHH olarak tanımlanmaktadır. HLA uyumsuzluğu (HLA uyumsuz veya akraba dışı verici), cinsiyet uyumsuzluğu (erkek alıcı için kadın verici), hazırlama rejimi yoğunluğu, GvHH profilaksi rejimi, kök hücre kaynağı (Periferik >Kemik iliği >Kordon kanı) akut GvHH için bildirilmiş risk faktörlerindendir.

Radyoterapi veya kemoterapi sonrası oluşan epitel bariyer hasarı ve intestinal flora etkisiyle salınan DAMP (damage- associated molecular pattern) ve PAMP lar (pathogen- associated molecular pattern) verici T lenfositlerini uyarmakta ve IL1, TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Klinik olarak olguların büyük kısmında sırasıyla gastrointestinal sistem (%74), cilt (%70) ve karaciğer (%44) tutulumu görülür. Hastalarda bu bulgulardan biri ya da birden fazlası mevcut olabilir. Yeşil renkli bazen mukuslu değişen miktarlarda sekretuar vasıfta ishal ve kramp şeklinde karın ağrısı temel gastroenterolojik semptomlardır. İleri vakalarda kanama ve ileus görülebilir. Dispepsi, bulantı, kusma, gingivitis diğer semptomlardandır. Cilt tutulumu makülopapüler eritematöz vasıfta olup, genelde avuç içi ve ayak tabanında ve simetrik yerleşimlidir. Döküntüler kaşıntılı olabilir, ağrı- yanma hissi eşlik edebilir. Ağır vakalarda deskuamasyon görülmektedir. Karaciğer tutulumunda kolestaz ön plandadır. Sarılık eşlik edebilir. “Mount Sinai Acute GVHD International Consortium” kriterlerine göre akut GvHH ağırlığı derecelendirilmektedir. Akut GvHH, *National Institutes of Health* (NIH) kriterlerine göre 2 grupta izlenmektedir: **Akut klasik GvHH**: HKHN'den sonraki 100 gün içinde akut GvHH'nın klasik klinik özellikleriyle ortaya çıkar.

Persistan, tekrarlayan veya geç başlangıçlı akut GvHH: Klasik akut GvHH'nın klinik özellikleriyle ancak nakilden 100 gün sonra ortaya çıkar.

Kronik GvHH (kGvHH), HKHN sonrası en önemli mortalite nedenidir. Semptomlar genellikle HKHN'den sonraki üç yıl içinde ortaya çıkar. Çoğunlukla öncesinde aGvHH'ı vardır. Hastaların yaklaşık %50'sine HKHN'den sonraki ilk 6 ay içinde tanı konur. Fare modellerinde kGvHH'ın 3 evrede geliştiği gösterilmiştir. İlk evrede doku hasarı sonrası doğal immün sistemin hızlı aktivasyonu ve akut inflamasyon söz konusudur. İkinci evrede kronik inflamasyon ve immüdisregülasyon izlenmektedir. Uzamış-kontrolsüz B hücre aktivasyonu ve bozulmuş santral tolerans görülmektedir. 3. ve son evrede ise TGF- β ve PDGF(Platelet derived growth factor) salgılayan makrofajlar rol oynar, fibroblast aktivasyonu ile fibrozise neden olurlar.

Kronik GvHH gelişimi için risk faktörleri:

- Öncesinde akut GvHH görülmesi
- HLA uyumsuzluğu
- Akraba dışı donörden nakil
- Periferik kan kök hücre kullanımı
- Yaşlı hasta
- Erkek alıcı için kadın verici olması'dır.

kGvHH'da tüm organ ve sistemler etkilense de en sık etkilenen organlar sırasıyla cilt (%75), ağız(%51-63), karaciğer(%29-51) ve gözdür(%22-33). Ciltte hipo-hiperpigmentasyon, vitiligo, akral ödem, sklerotik değişiklikler, alopesi ve tırnaklarda pterijium deformitesi kGvHH düşündürülen bulgulardır. Oral mukozada retiküler lezyonlar, dilde ülseratif değişiklikler, yumuşak damakta küçük veziküller izlenebilir. Gözde en sık bulgu kuru gözdür. Konjunktival skar, punktat keratopati, korneal epitelyal dökülme izlenebilir. Hastalarda safra yollarının kaybı, yüksek serum bilirubin düzeyleri ve bronşiolitis obliterans eşlik edebilecek diğer bulgulardır. kGvHH da NIH tarafından geliştirilen kriterlerce sınıflandırılmaktadır.

Nakil Sonrası İmmunoglobulin Replasman Tedavisi (IGRT)

Nakil sonrası izlemde immün yeniden yapılanma sağlanana kadar hastalara immunoglobulin replasman tedavisi verilmektedir. Tedavinin süresi hastalığa, nakil tipine, immün yapılanmanın durumuna ve nakil ilişkili komplikasyonların var olup olmadığına bağlıdır. Yeterli ve fonksiyonel B hücre yapılanması mevcutsa, antikor üretimi ve yaşa uygun serum Ig düzeyleri yakalanmışsa IGRT sonlandırılır.

Nakil Sonrası Aşılama

IGRT kesiminden 3 ay sonra rekombinan ve inaktif aşılarla başlanmalıdır. İnaktif ve rekombine aşılarla yeterli yanıt oluşturan hastada yeterli T hücre immünitesi geliştiği gösterildiği zaman (yaşa göre normal CD 4+ T hücre sayısı, PHA ve anti-CD3'e yeterli proliferasyon yanıtı) KKK (kızamık-kabakulak-kızamıkçık) ve HPV aşıları yapılır.

KKK aşısı nakil sonrası 2 yıldan önce yapılmamalı, GVHH olmayan, immün supresif tedavisi 3 aydan uzun süredir kesilmiş olan ve IVIG almayan immünokompetan hastalara yapılmalıdır. Kronik GvHH olan hastalara canlı aşılar yapılmamalıdır. Nakil sonrası hastalara BCG, OPV ve VZV aşıları yapılmamaktadır. EBMT -2024 kılavuzunda yer alan aşı şeması Tablo 2 de verilmiştir.

Rutin aşılar		İsteğe bağlı aşılar			Sadece immünokompetanlara yapılabilecek aşılar			
	+ 6. ay	+7. ay	+8. ay	+12. ay	+14. ay	+18. ay	+20. ay	+24. ay
DTaP+ iPolio + Hib (Infanrix-Hib-IPV Pentaxim) veya	+	+	+			+		
Prevenar	+	+	+			+		
Hepatit B	+	+	+			+		
Menenjit Menectra (Men ACWY-135) ve Men B (Bexsero)				+	+		+	
Pneumo 23								+
Hepatit A				+		+		
MMR								+,**
HPV (> 9yaş)				+	+	+		
Influenza	Influenza sezonu başında dört valanlı (quadrivalent) aşidan bir ay arayla iki doz, nakil sonrası bir kez aşı yapılmışsa diğer yıllarda tek doz							

Tablo 2. HKHN sonrası aşı şeması

*: İki doz: ilk doz klinik olarak güvenli olarak değerlendirildiğinde yapılır; ikinci doz 4-6 yaş arasında uygulanır.

**: İlk doz sırasında >4 yaş ise en az 4 hafta arayla iki doz, olarak uygulanır.

HKHN Sonrası Kronik Dönem İzlem

Nakil sonrası uzun dönemde her sistem ayrıntılı olarak değerlendirilmez. Takiplerde dikkat edilmesi gereken özellikler Tablo 3 de özetlenmiştir.



TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

AİD İMMÜNOLOJİ GENÇLİK KAMPI-2

03- 04 Mayıs 2025

Ramada Plaza, Konya

Doku/ Organ/ Sistem	Geç komplikasyonlar	Risk faktörleri	İzlem tetkikleri	Tedavi / Öneriler
Büyüme	Büyüme geriliği	Bu/Cy kullanılan hastalar	•Yıllık büyüme izlemi •Beslenme desteği ihtiyacı •Büyüme geriliği varsa, kemik yaşı bakılması ve endokrinoloji konsültasyonu	Büyüme hormonu replasman tedavisi
Gelişimsel	Gelişimsel gerilik, DEHAB Mental gerilik	ADA –AKİY, Bu/Cy	•İlk 2 yaşa kadar her 3 ayda gelişim basamakları değerlendirilmeli •>2 yaş yıllık •Okul başarısı •2 yılda bir nörobilişsel değerlendirme	İşitme konuşma terapisi
Psikolojik	Depresyon Anksiyete Yorgunluk Aile içi çatışmalar	Cy kullanılanlar	•Hasta ve aile üyeleri sağlıkla ilgili yaşam kalitesi testleri •Hastanede yattıkları sürece klinik gerekliliğe göre •Yıllık psikolojik değerlendirme	
Solunum	İdiyopatik pnömoni send Bronşiolitis Obliterans Kriptojenik organize pnömoni Bronşiektazi	Bu kullanılan Nakil öncesi akciğer hasarı	SFT Düz grafi BT	
Kardiyovasküler	Hipertansiyon Dislipidemi	Kalsinörin inh. kullanımı	1 yılda kardiyolojik değerlendirme Kalp sağlığını koruyucu yaşam şekli(egzersiz, kilo kontrolü, sigara temasından uzak olma	Hipertansiyon tedavisi

Doku/ Organ/ Sistem	Geç komplikasyonlar	Risk faktörleri	İzlem tetkikleri	Tedavi / Öneriler
Karaciğer	•GvHH •Hepatosellüler kanser	•Bu kullanımı •Erken yaşta HKHN •Hepatit B veya C enf	•Karaciğer fonk testleri •3-6 ayda bir KCFT •Yıllık KCFT •kGvHH düşünlüyorsa ke bx •HEP B/C (+) ise ke malignite taraması	•İlerleyici kGvHH varsa ke tx değerlendirilmeli
Böbrek	•Kronik böbrek hastalığı •Mesane disfonksiyonu	•Nefrotoksik ilaçlar •Enfeksiyonlar (CMV, BK)	•BUN, Kre, proteinüri 6-12 ayda bir •HT varsa nefroloji konsültasyonu	•Uzun dönem Kalsinörin inh. kullananlarda daha yakın takip
Nörolojik	•Kalsinörin inhibitörüne bağlı nörotoksisite •Sensörinöral işitme kaybı	•AK2 ve ADA-AKİY	•Yıllık nörolojik değerlendirme •Semptom varsa radyolojik görüntüleme	•Riskli grupların işitme taraması
Endokrin	•Hipotiroidi •Hipoadrenalizm •Gonadal disfonksiyon	•Bu/Cy •Kronik steroid kullanımı	•Tiroid fonksiyon testleri •Kortizol ve adrenal aks testleri •Anormal TFT varsa 2 ayda bir •Normal ise yıllık •Steroid kesim aşamasında adrenal aks testleri	•Kronik steroid kullanımında yavaş kesme ve gerektiğinde stres doz uygulama
Kas- İskelet- Kemik	•Miyopati, fasiitis, skleroderma, polimiyozit •Osteopeni, osteonekrozis	Kronik steroid, kGvHH, Kalsinörin inh	Otuduğu yerden ayağa kalkma, eklem açıklığı DEXA, MR 1 yılda DEXA Z skoru <1 ise Ca/Vit D desteği, Egzersiz Osteonekroz varsa ortopedi danışımı	

Doku/ Organ/ Sistem	Geç komplikasyonlar	Risk faktörleri	İzlem tetkikleri	Tedavi / Öneriler
Oral mukoza/Diş	•Sicca send •Diş çürükleri, diş gelişim anormallikleri	Bu/Cy kullanılanlar GvHH	Oral mukoza ve dişlerin muayenesi +6.ayda ve yıllık diş hekimini kontrolü Şekerli gıda tüketiminin azaltılması Sigaradan uzak durulması	•kGvHH ağız içi kanserler için risk yakın izlem , bx
Göz	•Katarakt •Sicca send •CMV retiniti	•Steroid •GvHH	•Oftalmolojik muayene •Yıllık muayene	•CMV antijenemisi, •GvHH varsa daha erken ve yakın takip
Malignite	•Solid tm •Lenfoproliferatif hastalık	•Bu/Cy kullanılanlar •GvHH •T hücre depresyonu •Hla uygunsuzluğu •GvHH	1. Yılda Fizik muayene HPV aşısı EBV PCR takibi Yıllık takip	•Sigaradan kaçınma
Fertilite	•Hipogonadizm	•Bu kullanımı (kızlar>erkekler)	•FSH, LH Testosteron •Genetik Danışma •1.Yılda endokrin değerlendirme •Yıllık endokrin değerlendirme •Kızlarda 12-13 yaş •Erkeklerde 10yaş kontrol	

Kaynaklar

1. Atlas of Graft versus Host Disease ,Approaches and Diagnosis and Treatment , Jonathan A. Cotliar, Springer,2017
2. Bhatt, S. T., & Bednarski, J. J. (2020). Immune Reconstitution in Pediatric Patients Following Hematopoietic Cell Transplant for Non-malignant Disorders. *Frontiers in immunology*, 11, 1988 . <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01988>
3. Curtis LM, Datile MB 3rd, Steinberg SM, et al. Predictive models for ocular chronic graft-versus-host disease diagnosis and disease activity in transplant clinical practice. *Haematologica*. 2015;100(9):1228-1236. doi:10.3324/haematol.2015.124131
4. The EBMT Handbook, Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies Editors: Anna Sureda, Selim Corbacioglu, Raffaella Greco, Nicolaus Kröger, Enric Carreras. Springer, Published: 10 April 2024. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9>
5. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4- 10. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.001
6. Ogonek, J., Kralj Juric, M., Ghimire, S., Varanasi, P. R., Holler, E., Greinix, H., & Weissinger, E . (2016). Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Frontiers in immunology*, 7, 507. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00507>
7. Penack, O., Holler, E., & van den Brink, M. R. (2010). Graft-versus-host disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood*, 115(10), 1865–1872. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-242784>
8. Velardi, E., Tsai, J. J., & van den Brink, M. R. M. (2021). T cell regeneration after immunological injury. *Nature reviews. Immunology*, 21(5), 277–291. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00457-z>

JAK İNHİBİTÖRLERİ

Doç. Dr. Betül KARAATMACA

SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Janus kinazları (JAK)/Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (signal transducer and activator of transcription; STAT) sinyal yolağı evrimsel olarak korunmuş proteinler arasındaki etkileşimler zinciridir ve bağışıklık, hücre bölünmesi, hücre ölümü ve tümör oluşumu gibi pek çok süreçte rol oynar. Sitokin dönüştürücü sinyallerin en iyi bilinen şekli bir enzim olan Janus Kinaz (JAK) enzimleri inaktif halde Tip 1 ve Tip 2 sitokinlerinin sitoplazmik uçlarına tutunmuştur. Dört JAK proteini vardır: JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2. JAK'lar bir FERM alanı, bir SH2 ile ilişkili alan, bir kinaz alanı ve bir psödokinaz alanı içerir. Kinaz alanı, JAK'ların proteinleri fosforile etmesini sağladığı için JAK aktivitesi için hayati öneme sahiptir.

Sitokin molekülünün bağlanması ile iki reseptör molekülü bir araya gelir, reseptör ilişkili JAK fosforilasyon yoluyla aktive olur, sonrasında reseptörlerin sitoplazmik bölgelerindeki tirozin rezidülerini fosforile ederler. Reseptörlerin bazı fosfotirozin alanları reseptörüne tutunan monomerik, sitozolik STAT proteinlerinin Src homolog 2 (SH2) uçları tarafından tanınır. Daha sonra STAT proteinleri reseptörle uyarılan JAK kinazlar tarafından fosforile edilirler. STAT proteinlerinin SH2 ucu başka bir STAT proteininin fosfotirozin rezidüsüne bağlanma yeteneğine sahiptir. Sonuç olarak iki STAT proteini birbirine bağlanır ve reseptörden ayrılırlar. STAT dimerleri nükleusa göç eder, sitokine cevap veren genin promotor alanlarındaki DNA sekanslarına bağlanır ve gen transkripsiyonunu aktive ederler. Her bir döngüden sonra yeni STAT proteinleri sitokin reseptörlerine bağlanabilir, fosforilize olabilir, dimerize olup tekrar nükleusa göçebilir.

STAT proteinleri, sitokin, büyüme faktörü veya peptid reseptörlerinden aldıkları sinyaller ile aktive olan ve bu sinyalleri çekirdeğe ileten sessiz (latent) sitoplazmik transkripsiyon faktörleri olarak işlev görürler. Yedi adet STAT proteini vardır: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B ve STAT6. STAT proteinleri, her biri farklı bir işleve sahip birçok farklı alan içerir ve bunların en korunan bölgesi SH2 alanıdır.

Sitokin sinyalleşmesinin baskılayıcıları (SOCS), Protein tirozin fosfatazlar (PTP)'ler ve Ubiquitin specific peptidase 18 (USP18) proteinleri bu sinyal yolunun düzenleyicisi olarak görev alırlar.

JAK-STAT yolağında görevli proteinlerdeki fonksiyon kaybettirici (Loss of function; LOF) ve fonksiyon kazandırıcı (Gain of function; GOF) çeşitli mutasyonlar “Doğuştan Bağışıklık Bozukluğu (DBB)” olarak adlandırılan immün yetmezliklere neden olur. Artmış JAK/STAT aktivitesine neden olan DBB; STAT1 GOF, STAT2 GOF, STAT3 GOF, STAT4 GOF, STAT5b GOF, STAT6 GOF, JAK1 GOF, SOCS1 eksikliği ve USP18 eksikliğidir.

Janus kinaz inhibitörü, JAK inhibitörü veya jakinib olarak da bilinir. Janus kinaz ailesinden bir veya daha fazlasının (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) aktivitesini inhibe eden ve böylece lenfositlerdeki JAK-STAT sinyal yolunu engelleyen bir tür bağışıklık düzenleyici ilaçtır.

Bu ilaçlar Artmış JAK/STAT aktivitesine neden olan DBB hastalıkları; atopik dermatit, alopesi areata gibi dermatolojik; romatoid artrit ve psöriyatik artrit gibi romatolojik; akut graft versus host hastalığı (GVHH), polistemia vera ve miyelofibrozis gibi hematolojik pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Pek çok hastalığın tedavisinde umut vadetmelerine karşın JAK inhibitörleri kullanan hastaların ağır fırsatçı enfeksiyonlar, H. Zoster ve tüberküloz reaktivasyonu, ciddi kardiyak olaylar, venöz tromboemboli ve malignite gibi ciddi yan etkiler açısından yakın izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca lenfopeni, nötropeni, trombositopeni, transaminaz yüksekliği, hipertrigliseridemi ve kolesterol yüksekliği yapabileceği akılda tutulmalıdır. İlaça başlamadan önce ve kullanım sırasında hastaların bu açıdan da izlemi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Samra et. al. JAK-STAT signaling pathway, immunodeficiency, inflammation, immune dysregulation, and inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2025 Feb;155(2):357-367.
2. Bonelli et. al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 11;83(2):139-160
3. Fischer et. al. JAK inhibitor treatment for inborn errors of JAK/STAT signaling: An ESID/EBMT-IEWP retrospective study. J Allergy Clin Immunol. 2024 Jan;153(1):275-286.e18.
4. Ott et. al. JAKs and STATs from a Clinical Perspective: Loss-of-Function Mutations, Gain-of-Function Mutations, and Their Multidimensional Consequences. J Clin Immunol. 2023 Aug;43(6):1326-1359.
5. Virtanen A et.al. JAK inhibitor selectivity: new opportunities, better drugs?. Nat Rev Rheumatol. 2024 Oct ;20(10):649-665.
6. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis?. Blood. 2013 Nov 28;122(23):3843-4.
7. Benucci M et. al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. Autoimmunity Reviews 22 (2023).
8. Haag C et.al. A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council. Br J Dermatol 2025; 192:135– 143.

CD59 EKSİKLİĞİ

Uzm. Dr. Deniz İlgün Gürel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları

12 yaş erkek hasta, Hastanemize ilk kez altı yaşında iken, 3 gündür sağ kol ve bacağına güçsüzlük olması, yürüyememe, ağızda kayma şikayetleri ile çocuk acil servise başvurmuş. Öyküsünden ilk kez bir yaş aşıları sonrasında akut demiyelinizan ensefalomyelit (ADEM) atağı geçirdiği, üç ve dört yaşında ADEM atağının tekrarlaması nedeniyle hastane yatışları olduğu, pulse steroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavileri aldığı; pulse steroid ve IVIG tedavisi aldıktan iki hafta sonra tekrar benzer şikayetlerle başvurusunda hastaya kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çekildiği ve önceki lezyonların yanı sıra yeni bölgelerde kontrast tutulumu olduğu görüldüğü öğrenildi. Özgeçmişinden 37. gestasyonel haftada 3600 gram olarak doğduğu, küvözde kalmadığı, rutin çocukluk çağı aşıları tam olduğu; ADEM ataklarının her zaman ateşli enfeksiyonlar sonrası geliştiği öğrenildi. Anne ve babası arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde sağ nazolabial oluk silik, sağda altıncı kranial sinir felci ve üst – alt ekstremitelerde kas gücü zayıflığı saptandı. Tetkiklerinde BOS protein oranı artmıştı. Kranial MRG’inde demiyelinizan lezyonları vardı ve spinal MRG’ si normaldi. Hastaya mevcut bulgularla ADEM tanısı konuldu. Beş gün iv. pulse metilprednizolon tedavisi verildi. Ensefalopati ve yutma disfonksiyonu da gelişen hastaya iki gram IVIG tedavisi verildi. Nörolojik bulgularındaki ilerleme durdu. İmmün disregülasyona ikincil beyaz cevher hastalığı düşünüldü. Temel immünolojik tetkikleri normaldi. C3 Kompleman- 93,7 mg/dL (80- 160 mg/dl), C4 Kompleman- 16,6 mg /dL (16-48mg/dl) normaldi. Yeni nesil dizileme analizi yapıldı, CD59 geninde homozigot patojenik varyant saptandı. Akım sitometri ile değerlendirilen CD59 ekspresyonu yoktu. Başlangıçta 14 günde bir olacak şekilde TDP verildi, meningokok ve pnömokok aşılması yapıldı ve sonrasında Eculizumab başlandı. Hastanın takibinde tekrar atağı olmadı, nörolojik bulguları düzeldi ve desteksiz yürümeye başladı. Kompleman eksiklikleri primer immün yetmezliklerin içerisinde oldukça nadir görülen bir grup olup, tüm PİY’lerin %1-6’sını oluşturur. CD59 eksikliğin görülme sıklığı 1/1.000.000’ dur. CD59 proteini, tamamlayıcı aktivasyonu düzenleyen ve eritrosit zarına bir glikosilfosfatidilinositol ile bağlanan bir glikoproteindir. Kompleman kaskadının terminal bölgesinde yer alır, membran atak kompleksi oluşumu ve hücre lizisini önler. Tekrarlayan Guillain- Barre sendromunu veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiyi taklit edebilir ve kronik hemoliz, periferik demiyelinizan hastalık dahil olmak üzere farklı bulgularla erken bebeklik döneminde ortaya çıkabilir. Sinir sisteminde CD59 ekspresyonu Schwann hücreleri, nöronlar, endotel hücreleri, mikrogliya, oligodendrositler ve astrositler dahil olmak üzere farklı düzeylerde ortaya çıkmıştır.

Literatürde ADEM ile izole optik nörit, abducens paralizi, aksonal nöropati, stroke, hemoliz ile farklı sistem tutulumlarının görüldüğü vaka sunumları mevcuttur. Yaygın değişken immün yetmezlik, ADA2 eksikliği, kompleman Faktör 1 eksikliği, LRBA eksikliği, TLR3 eksikliği, ADA eksikliği ve KARS1 eksikliğinde de hastalar ADEM kliniğinde başvurabilirler. Farklı primer immün yetmezlik nedenlerinin de bu duruma yol açabileceği akla getirilmelidir.

Primer kompleman eksikliği veya disregülasyonu düşünülmesi durumunda tek tek komponentlerin analizi gereklidir. Bu aşamada tekli faktörlerin konsantrasyonu ve fonksiyonları belirlenir. Kompleman reseptörleri veya hücre yüzeyindeki reseptörlerin araştırılması için akım sitometri yapılabilir. Şüpheli kalıtsal kompleman defektlerinin altında yatan genetik defektler için moleküler analiz yapılmalıdır.

Hereditör anjioödem dışında kompleman eksikliklerinde yerine koyma tedavisi rutin klinik uygulamaya girememiştir. CD59 eksikliği tedavisinde Eculizumab, C5’in bölünmesini ve ardından membran atak kompleksi oluşumunu engeller. Rekombinant, humanize monoklonal bir antikordur. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) ve Atipik Hemolitik Üremik Sendrom(aHÜS) tedavisinde çok etkilidir. Potansiyel yan etkisi tekrarlayan menenjit, hastalara tedavi başlanmadan önce meningokok aşılması yapılmalı ve antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. Yakın zamanda başka bir humanize monoklonal anti C5 antikoru ravulizumab da FDA tarafından PNH için onaylanmıştır.

**OLGU ÖRNEKLERİ İLE PIY VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER;
Anti-IL ve Anti - TNF**

Dr. Ceyda Tunakan Dalgıç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Alerji ve Klinik İmmünoloji BD

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

İmmün disregülasyon patofizyolojisi anlaşıldıkça yönelik tedaviler tercih edilmektedir.

Bu tedavilerin kapsamında; gen ifadesinin değişmesi, proteinin veya hücre tipinin aktivitesini değişmesi ve immün sisteminin moleküler bileşenlerinin hedeflenmesi bulunmaktadır.

1. Anti-TNF- α Mab (Etanercept/İnfliksimumab/Adalimumab)

Makrofaj ve fagozom aktivasyonunda/ monositlerin makrofaja farklılaşmasında/ dokuya geçişinde, granülom oluşumunda, CVID- granülomatöz hastalık patogeneğinde; TNF- α sisteminin artan aktivasyonu rol oynar.

- Etanercept:** Çözünür TNF reseptörü; TNF- alfa ve TNF- beta'ya bağlanır. CVID' deki refrakter kutanöz granülomların tedavisinde kullanılır.
- İnfliksimumab:** TNF- α 'nın çözünür ve transmembran formlarına yüksek afiniteyle bağlanan IgG1 κ monoklonal antikoru; kimerik formdadır. CVID' nin kutanöz ve viseral granülomlarında, dirençli CVID ile ilişkili şiddetli enteropatinin tedavisinde, ataxi telenjiyektazi olgularında, PAPA ve Blau sendromunda kullanılır.
- Adalimumab;** TNF- alfa' nın hücre yüzeyindeki TNF reseptörleriyle etkileşiminin önlenmesi, humanizedir. PIRD ile ilişkili IBD'nin tedavisinde kullanılır.,

CTLA4/LRBA defektlerinde, IBD benzeri komplikasyonları ve immünodisregülasyon tabloları ve Poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı (IPEX) sendromunda IBD benzeri komplikasyonları ve sakroiliit tedavisinde kullanılır.

2. Sitokin İnhibitörleri

a. IL-1 inhibitörleri: Otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılır. IL-1, IL-1R kullanır; IL-1a ve IL-1b den oluşur.

Anakinra; insan IL-1 reseptör proteininin rekombinant (IL-1RA) antagonisti. CAPS ve DIRA (DIRA : deficiency of IL-1R antagonist) için onaylıdır. Amiloid A amiloidozu ile ilişkili nefrotik sendrom tedavisinde ve sekonder HLH'nin tedavisinde; 4-6 hafta içinde etkilidir.

Canakinumab, IL- 1'in IL- 1R kompleksine bağlanmasını engelleyen IL- 1b'ye karşı bir IgG 1 monoklonal antikor. CAPS (FCAS ve MWS), TRAPS, hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS) ve FMF için onaylıdır.

Rilonacept; IL-1a, IL-1b ve IL-1RA'ya bağlanarak inhibe eden rekombinant IL-1R. Kolşisine dirençli FMF tedavisinde; anakinra/ rilonacept; Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromunda, IL-1 blokajı, anakinra ve kanakinumab kullanılabilir.

b. IL-4R İnhibitörü: Dupilumab

IL-4 ve IL-13 inhibisyonunu yaparak, Th2 yolagını baskılar. Atopik dermatitte, eozinofilik özofajit , astım ve NPwKRS tedavisinde kullanılır. Kutanöz atopi olan PIRD'ler için kullanılabilir.

c. IL-5 İnhibitörleri (Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab)

Reslizumab (IL5 mAb), mepolizumab (IL5 mAb), benralizumab (IL-5 res (CD125) alfa zincirine karşı mAb' larının tamamı şiddetli eozinofilik astımda kullanılabilir. **Mepolizumab;** EGPA ve FIP1L1-PDGFR α negatif HES tablosunda kullanılabilir. **Benralizumab (IL-5Ra mAb);** Eozinofilik özofajit ve STAT3 LOF olgusunda eosinofilik astım tedavisinde kullanılabilir.

STAT 6 GOF mutasyonu olgularında şiddetli atopi varlığında IL-4R, IL-5 ve IgE inhibitörleri faydalı bulunmuştur.

d. IL-6 inhibitörü (Tocilizumab)

IL-6, hematopoez, inflamatuvar yanıt, nörojenik yanıtlar, hepatosit stimülasyonu, AFR indüksiyonu ve antiviral yanıtta görev alır. RA, sistemik JRA, dev hücreli arterit ve sitokin salınım sendromuna kullanılabilir.

SAVI(STING-associated vasculopathy with onset in infancy)li 3 yaşında bir olguda ve SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1)li 42 yaşında bir olguda ve ayrıca STAT 3 GOF olgusunda; iyileşme ve Th17 hc azalma yapmıştır ve etkili olduğu belirtilmiştir.

e. IL-12/IL-23 inhibitörü (Ustekinumab)

IL-12 ve IL-23'e ortak olan p40 alt birimine bağlanan; IL-12 ve IL-23 reseptör komplekslerinin IL-12 reseptör b1 alt birimiyle etkileşimlerini önleyen, humanize IgG1 kappa monoklonal antikordur. Psöriazis, psoriatik artrit ve IBD için onaylıdır. CARD14 GOF mutasyonunda etkili bulunmuştur.

f. IL-18 inhibitörü (Tadekinig alfa)

Proinflamatuvar bir sitokin olan serbest IL-18'e bağlanan rekombinan humanize IL-18B glikoproteindir. NLRC4 GOF mutasyonlarında, HLH ve MCAS tablolarında kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Makkoukdji N, Pundit V, Wyke M, Giraldo J, Satnarine T, Kleiner GI, et al. Targeted treatments for immune dysregulation in inborn errors of immunity. Explor Immunol. 2024; 4:218–37. <https://doi.org/10.37349/ei.2024.00138>
2. Pinto MV, Neves JF. Precision medicine: The use of tailored therapy in primary immunodeficiencies. Front Immunol. 2022 Dec 8;13:1029560. doi: 10.3389/fimmu.2022.1029560. PMID: 36569887; PMCID: PMC9773086.
3. Ballow M, Leiding JW. Precision Medicine in the Treatment of Primary Immune Deficiency Patients With Disorders of Immune Dysregulation. Clin Rev Allergy Immunol. 2022 Aug;63(1):1-8. doi: 10.1007/s12016-021-08871-4. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34169440.

DOĞUMSAL BAĞIŞIKLIK KUSURLARINDA FENOTİPTEN GENOTİPE GİDİŞ

Uzm.Dr. Serhat Yıldırım, Prof.Dr. İsmail Reisli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Doğumsal bağışıklık kusurları (DBK), genetik olarak belirlenen ve immün sistemin farklı bileşenlerini etkileyen, nadir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit edici hastalıklar grubudur.

Dünya genelinde ortalama her 10.000 kişiden 1 ila 6'sında görüldüğü bildirilen DBK'ler, sadece enfeksiyonlara yakınlıkla sınırlı kalmayıp; otoimmün hastalıklar, otoinflamatuvar sendromlar, lenfoproliferatif bozukluklar, maligniteler ve hematolojik disfonksiyonlar gibi geniş bir fenotipik spektrum ile karşımıza çıkmaktadır.

Bu sunumda, fenotipik bulguların detaylı klinik değerlendirmesi ile başlayan tanı sürecinin, immünolojik testler ve ileri düzey genetik analizler (özellikle yeni nesil dizileme teknikleri - NGS, tüm ekzom dizileme - WES) ile nasıl genotipe ulaştığı örnek vakalar eşliğinde ele alınmıştır. Güncel IUIS (Uluslararası İmmün Yetmezlik Birliği) sınıflandırmasına göre DBK'ye yol açtığı tanımlanmış gen sayısı 500'ü aşarken, bu sayı her geçen yıl yeni mutasyonların tanımlanmasıyla artmaktadır.

Sunumda yer verilen yedi klinik vaka üzerinden, hastalıklara özgü olmayan semptomlarla (örneğin otoimmün hepatit, sitopeniler, sinopulmoner enfeksiyonlar veya cilt lezyonları) başvuran çocuk hastaların ayrıntılı öykü ve fenotipik değerlendirme ile tanıya nasıl yönlendirildiği ortaya konmuştur. STK4 eksikliği, Kabuki sendromu (KMT2D mutasyonu), CTLA 4 haploinsufficiency, GATA 2 eksikliği ve ADA 2 (CECR 1) mutasyonu gibi farklı genetik alt yapılarla ilişkili tablolar hem klinik çeşitliliği hem de genetik tanı koymanın klinik yönetimdeki rolünü gözler önüne sermiştir. Bazı vakalarda aynı fenotipe sahip farklı genotiplerin (örneğin STK4 ve DOCK8 eksiklikleri) benzer klinik tablolar oluşturduğu, bazı durumlarda ise aynı genetik varyantın bireyler arasında değişken ekspresyonla farklı klinik yansımalar oluşturduğu gösterilmiştir.

Bu genetik heterojenite, “genetik kaleydoskop” terimiyle tanımlanmakta ve tanı sürecinde dikkatli, multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır. Genetik tanı, sadece hastalığın etiyolojisini açıklamakla kalmayıp, hedefe yönelik tedavilerin (örneğin abatacept, IVIG, biyolojik ajanlar), kemik iliği nakli kararlarının ve genetik danışmanlık hizmetlerinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca her yıl tanıda yaşanan gecikmenin DBK kaynaklı mortaliteyi %1.7 oranında artırdığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, DBK şüphesi olan olguların değerlendirilmesinde fenotipik bulgular, immünolojik profil ve aile öyküsünün dikkatle analiz edilmesi; ileri genetik analizlerle desteklenerek erken ve doğru tanıya ulaşılması, hem hasta hem de aile sağlığı açısından kritik önemdedir.

Bu yaklaşım, bireyselleştirilmiş tıp anlayışı çerçevesinde, modern immünoloji pratiğinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir.

EBV,HLH ve ALPS

Uzm.Dr. Merve Süleyman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

İmmün sistemin doğuştan hataları (IEI, Inborn Errors of Immunity), immün sistemin değişik komponentlerindeki sayı ve fonksiyonel defektler sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. IEI'ye neden olan 550'den fazla hastalık tanımlanmıştır. Sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde 6/100000 olarak bildirilmiştir.

Doğuştan immün sistem hataları enfeksiyonlar, alerji, otoimmünite, otoinflamasyon, malignite, lenfoproliferasyon ile bulgu verirler. Kombine İmmün Yetmezlikler, sendromik özelliği olan kombine immün yetmezlikler, primer antikör eksiklikleri, immün disregülasyon hastalıkları, fagositler sistem defektleri, doğal immün sistem defektleri, otoinflamatuvar hastalıklar, kompleman defektleri, kemik iliği yetmezlikleri ve fenokopiler olmak üzere 10 ana grupta değerlendirilirler.

Epstein- Barr virusu (EBV) yatkınlık ve lenfoproliferatif hastalık, ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) ve otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) immün disregülasyon hastalıkları alt grubunda değerlendirilir.

Epstein– Barr virüsü (EBV) ya da insan Herpesvirusü tip 4 (HHV- 4) *Herpesviridae* ailesinden bir DNA virusudur. İnsanlarda en sık görülen viruslardan birisidir. Genellikle tükürük ve enfekte hava teması ile bulaşır, önce nazofarinks epitelini daha sonra da bölge lenfoid dokulardaki B lenfositleri enfekte eder. Onkogenik olduğu bilinen EBV' nin neden olduğu hastalık tablosu oldukça çeşitlidir. Asemptomatik ya da enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olabileceği gibi özellikle IEI olan hastalarda Hodgkin ve non- Hodgkin lenfomaya, nazofarengeal tümörlere, gastrik tümörlere ve HLH'ye neden olduğu bilinmektedir

CD70 ve CD27 defekti, RASGRP1 defekti, MAGT1 defekti, XLP, XIAP defekti, RLTPR ve CTPS 1 defekti EBV' ye yatkınlıkla seyreden hastalıklar arasında yer alır. Bu hastalarda tedaviye dirençli malignite, HLH, kronik EBV viremi ve otoimmünite görülebilir. Küratif tedavi ancak altta yatan IEI' nin bilinmesi ile mümkündür.

Hemofagositik lenfohistiyositoz, farklı durumların benzer tipte inflamatuvar a neden olduğu hayat tehdit eden bir immün disregülasyon hastalığıdır. CD 8+ T hücre ve NK hücre disfonksiyonu, makrofaj ve T hücre aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi kontrolsüz ve etkisiz immün yanıtı neden olur. Sonuçta artmış inflamasyon, infiltrat dokuda hasar ve organ yetmezliği gelişir.

Hemofagositik lenfohistiyositoz primer, enfeksiyon ya da malignite gibi durumlara sekonder ya da otoimmünitenin neden olduğu otoinflamatuvar durum nedeniyle gelişebilir. Ailesel HLH olan hastaların büyük kısmında altta yatan genetik neden bilinmemektedir. En sık bilinen genetik defektler Perforin, Munc 13- 4, Syntaxin, Munc 18- 2 defektidir. Hastalarda apoptozisin tetiklenmesinde, sitotoksik granül ekzositoz ve füzyonunda sorun vardır. Hipopigmentasyonla birlikte olan ailesel HLH hastalıkları da hücre-içi veziküler transporttan sorumlu olan protein eksikliklerinde gelişir. Bu nedenle melanin pigmentinin hücre içinde difüz dağılımı ile T ve NK hücrelerin sitotoksitesi etkilenir. Chediak- Higashi Sendromu, Griscelli Sendromu tip 2, Hermansky- Pudlak Sendromu tip 2-10, GIMAP6 defekti bu grupta yer almaktadır. Bunların yanında XLP, XIAP defekti, ITK defekti, CD27 defekti, APDS gibi diğer IEI hastalıklarında da HLH görülebilir.

Tetikleyicinin kontrolü önemlidir. Özellikle sekonder HLH' de altta yatan neden tedavi edilmelidir. Remisyonun sağlanmasında steroid, etoposid, siklosporin gibi hücre hedefli tedaviler ile IL- 1, IL- 6, TNF alfa, interferon gama blokajı, JAK inhibisyonu gibi sitokin hedefli tedaviler yer alır. Primer HLH' de küratif tedavi hematopoetik kök hücre naklidir. Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS), Fas, Fas- ligand, FADD, Kaspaz 8-10 gibi apoptoz mekanizmalarında rol oynayan çeşitli moleküllerdeki hasar sonucu gelişen, kronik malign olmayan lenfoproliferasyon, otoimmünite, artmış lenfoid malignite insidansı ile karakterize bir hastalıktır. Her iki cinsiyette görülmekle birlikte erkeklerde sıklığı daha fazladır.



TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

AİD İMMÜNOLOJİ GENÇLİK KAMPI-2

03- 04 Mayıs 2025

Ramada Plaza, Konya

Hastaların %80’den fazlasında altı aydan daha uzun süreli, etyolojisinde neoplastik ya da malign süreçlerin yer almadığı lenfadenopati mevcuttur. Masif splenomegali ve otoimmünite görülme sıklığı yüksektir. Hastalarda ikincil malignite riski artmıştır.

ALPS tanılı hastalarda tedavi, lenfadenopati, otoimmün hastalık, lenfoma ve diğer hastalıkların eş zamanlı yönetimine dayanır. Otoimmün sitopenilerin tedavisi, ALPS ile birlikte olmayan immün nedenli sitopenilerin tedavisine benzer şekildedir. Steroid, rituksimab, mikofenolat mofetil, sirolimus tercih edilebilen ajanlardır. Hastalar malignitelere yatkınlık nedeniyle düzenli takip edilmelidir. HKHN ciddi sitopenisi olan, kliniği ağır ve homozigot Fas mutasyonu olan hastalarda düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Bousfiha, A. A., Jeddane, L., Moundir, A., et al. (2025). The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *Journal of Human Immunity*, 1 (1): e20250002
2. Brisse, E., Wouters, C. H., & Matthys, P. (2016). Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *British Journal of Haematology*, 174(2), 203–217.
3. Chellapandian D. (2020). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Lessons Learned from the Dark Side. *Immunology and allergy clinics of North America*, 40(3), 485–497.
4. Esenboğa, S., Çağdaş, D., (2017). İmmün Sistemin Regülasyon Bozukluğuna Bağlı Hastalıklar. Yurdakök M (editör). Yurdakök Pediatri (1. baskı). Ankara: Ayrıntı Basın Yayın ve Matbacılık, 2157-2165
5. Li, P., Huang, P., Yang, Y., Hao, M., Peng, H., & Li, F. (2016). Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clinical Reviews in Allergy & immunology*, 50(1), 55–63
6. Poli, M. C., Aksentijevich, I., Bousfiha, A. A., et al. (2025). Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunity*, 1 (1): e20250003
7. Wegehaupt, O., Wustrau, K., Lehmborg, K., & Ehl, S. (2020). Cell Versus Cytokine - Directed Therapies for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) in Inborn Errors of Immunity. *Frontiers in Immunology*, 11, 808.
8. Worth, A. J., Houldcroft, C. J., & Booth, C. (2016). Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host. *British Journal of Haematology*, 175(4), 559–576.
9. Yu, H., & Robertson, E. S. (2023). Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses*, 15(3), 714 . <https://doi.org/10.3390/v15030714>

KİT İÇİN KULLANILAN REJİMLER

Dr.Öğrt.Üyesi Candan İslamoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Primer İmmün yetmezlik (PİY)'lerin çoğunda hematopoetik kök hücrelerde genetik bozukluk mevcuttur. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) PİY'lerin birçoğunda küratif bir tedavi seçeneğidir. HKHN ile eksik veya fonksiyon görmeyen hematopoetik hücrelerin yerine sağlıklı donörlerden alınan normal hematopoetik kök hücrelerin yerleşip çoğalması ve immün sistemin sağlıklı bir şekilde fonksiyon görmesi amaçlanmaktadır.

HKHN'nin başarısı birçok faktörle ilişkilidir. Bu faktörler 3 gruba ayrılabilir.

Transplant Öncesi Faktörler:

Hastalık tipi ve klinik bulgular –Graft rejeksiyon riski var mı? – Nasıl kimerizm gerekli? Tam? Miks? Geçirilmiş enfeksiyonlar, mevcut organ hasarı – Hazırlama rejimini tolere edebilecek mi?

- Hastanın yaşı
- Donör- HLA Uyumu
- Transplant İlişkili Faktörler:
- Kullanılan kök hücre kaynağı
- Kullanılan hazırlama rejimi
- Graft manipülasyonu uygulandı mı?
- Verilen CD34+kök hücre dozu
- Transplant Sonrası Faktörler:
- Nakil sırasında VOD, TMA, GVHH gibi komplikasyonlar
- Enfeksiyonlar
- HKHN sonrası izlem, immünrekonstitüsyon, kimerizm

Bu faktörlerden en önemlilerinden biri HKHN öncesi verilecek olan hazırlama rejimidir. Hazırlama rejimine karar verirken 'European Society For Blood and Marrow Transplantation' (EBMT) ve 'European Society for Immunodeficiencies (ESID) rehberleri' kullanılmaktadır. Hastalara HKHN öncesinde var olan defektif kök hücreyi ortadan kaldırmak ve immunsupresyon için hazırlama rejim ve GVHH profilaksisi verilmesi gerekmektedir. Bunun tek istisnası Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)'dir. AKİY'de doku grupları tam uygun verici ile yapılan nakillerde nakil öncesi hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi gerekmebilir. Çünkü bu hastalarda T hücresi bulunmadığı için grafti reddetme yetenekleri yoktur.

Hazırlama Rejimlerini Yoğunluğuna göre 3 gruba ayrılabilir.

1. MAC (Myeloablatif Hazırlama Rejimleri)

Busulfan ve siklofosfamid gibi ajanların myeloablatif dozda kombinasyonları, yüksek oranda tam donör engraftmanı sağlar, ancak oluşturdıkları toksisite nedeni ile daha uzun süreli hospitalizasyon, endotel hasarı (veno-oklüzif hastalık (VOD)) ve idiyopatik pnömoni gibi komplikasyonlara yol açar. Artmış transplant ilişkili mortalite (TRM) gözlenebilmektedir. Erken ve geç toksisiteler nedeni ile özellikle komorbiditeleri olan PİY hastaları için uygun değildir.

2. RIC (Yoğunluğu azaltılmış Hazırlama Rejimleri)

Bu rejimler, miyeloablatif ilaçların azaltılmış dozlarını içerir ve kemik iliği ablasyonu düzeyleri daha düşüktür. Miks kimerizm sağlarlar. Busulfan dozunu azaltıp immunsupresyonun dozunu arttırarak (ör: siklofosfamid yerine fludarabine vererek) RIC rejimler oluşturulmuştur. Daha az "yoğun" olan bu yaklaşımlar myeloablatif rejimlere göre daha az toksiktir, ancak graft rejeksiyonu görülebilmekte, sekonder HKHN gereksinimi olabilmektedir. Treosulfan'ın kullanıma girmesiyle birlikte Busulfana göre daha az toksisite ve düşük VOD görülmektedir. *RIC rejimler toksisiteyi azaltabilirken, miks kimerizm riskinin artması bazı PİY' lerde endişe verici olabilir, bu durumlarda busulfanın terapötik doz ölçümü ile verilmesi kullanılabilecek yöntemler arasındadır.

3. MIC (Minimal yoğunlukta Hazırlama Rejimleri)

Spektrumun daha az yoğun ucundaki bu protokoller sıklıkla ilk alıcı nötrofil iyileşmesiyle sonuçlanır. Son EBMT kılavuzunda HKHN öncesi A-F olmak üzere 6 protokol önerilmiştir. Bunlarda Protokol A ve protokol B myeloablatif; Protokol C ve Protokol D RIC (yoğunluğu azaltılmış) rejimlerdir. Treosulfan bazlı rejimler az toksisitesi, GVHH görülme sıklığının az olması ve tam kimerizm sağlaması nedeni ile giderek artan oranda kullanılmaktadır. Hazırlama rejimine ek olarak GVHH profilaksisi için ATG/ Alemtuzumab ile seroterapi ya da kalsinörin inhibitörü ile birlikte metotreksat ve MMF gibi ajanlar kullanılmaktadır. Uygun donör bulunamayan hastalarda haploidantik nakillerde posttransplant siklofosfamid rejimleri ve TCR $\alpha\beta$ -CD19 seleksiyonu gibi yöntemlerle başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

KOMPLEMAN SİSTEMİ DEFEKTLERİNE GİRİŞ VE PATOGENEZ

Doç. Dr. Ömer AKÇAL

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Kompleman sistemi (KS), humoral immün sistemin önemli elemanlarından oluşan protein ailesidir. Bu sisteme kompleman tabiri aslında antikorların etkisini artırma veya tamamlama yeteneğini ifade etmek için verilmiştir.

Ayrıca zedelenmiş doku ve hücrel artıkların tanımlanması ve temizlenmesinde de rol alır. Dolayısıyla, doğuştan gelen bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynamaktadır. Kanda çözülebilir olan bu protein ailesi 30' a yakın elemandan oluşur.

Kompleman proteinlerinin birçoğu proteolitik enzimlerdir ve sistemin harekete geçmesi, bu enzimlerin birbiri ardına aktive olması sonucu gerçekleşmektedir. Kompleman yolağının aktivasyonu inflamatuvar ve immün yanıtın gelişmesiyle sonuçlanır.

Klasik kompleman yolu C1 kompleksinin (bir C1q ve iki C1r ve C1s molekülü içerir) etkinleşmesiyle tetiklenir. C1 molekülü antikor-antijen kompleksine bağlanarak aktive olmaktadır. Bu bağlanma C1r ve C1s molekülünün etkileştirilmesine öncülük eden konformasyonel değişikliklere liderlik eder. Böylece C2 ve C4'ü bağlar ve daha sonra C2a ve C4b alt bileşenlerine ayırır. C4b ve C2a klasik yolu şekillendirmek için C3-konvertazla bağlar.

C3-konvertazın üretimi C3'ün C3a ve C3b'ye ayrılmasına öncülük eder; C3b; C2a'ya ve C4b'ye eklenerek sonunda C5 konvertazı oluşturulmuş olur.

Alternatif kompleman yolu Alternatif kompleman yolu, patojenin yüzeyinde doğrudan bulunan paternlere bağlanma C3b ile tetiklenir. Daha sonra kompleman faktör B komplekse bağlanır. Bu kompleksteki faktör B, Faktör D ile Ba'ya ve Bb'ye parçalanır. Ortaya çıkan "C3bBb kompleksi" C3'ün C3a ve C3b'ye hidrolizini katalizler. C3'ün hidrolizinden sonra, C3b kompleksi, C5'i C5a ve C5b'ye ayrılacak olan C3bBbC 3b'ye dönüşür. C5b ile sırasıyla C6, C7, C8 aktiflenir. Son olarak C9 polimerinden oluşan " membran atak kompleksi" oluşur. Böylece hücre lizisi başlatılır.

Lektin yolu (MBL - MASP) Lektin yolu, klasik yola homologdur fakat C1q yerine mannoz-bağlayıcı lektin (MBL) ve fikolinler ile opsonizasyon başlatılır. MBL-ilişkili serin proteazlar olan MASP-1 ve MASP- 2, C4'ü C4a ve C4b'ye ve C2'yi C2a ve C2b'ye ayırır. Böylece C3 konvertaz oluşmuş olur. Bundan sonraki yolak klasik yol ile ortaktır.

Komplemanın kontrolsüz aktivasyonu konak doku hücrelerinde MAK' nin toplanmasına ve gereksiz inflamatuvar araçların yapılmasına neden olur. Bu normal şartlarda çözünür ve membrana bağlı proteinler tarafından kontrol edilir.

1. Çözünür serum proteinleri

- C1 inhibitörü (C1 INH): Serin proteaz inhibitörü olan C1 INH C1r ve C1s e bağlanarak klasik yolda rol oynamalarına engel olur.
- C4bp: Klasik yolda C3 konvertaz aktivitesi taşıyan C4b2b' nin parçalanmasını sağlar.
- Faktör H: Alternatif yoldaki C3 konvertazın C3bBb parçalanmasını sağlar.
- Karboksi peptidaz N : C3a ve C5a' nın terminal arjinin dizelerini proteolitik etki ile kaldırarak inaktivasyonuna neden olur.
- S proteini veya Vitronektin: C5b-C7

2. Membrana bağlı proteinler

- Kompleman reseptör tip 1 (CR1): Bir çok kan hücresi ve mast hücrelerinde bulunur. Klasik ve alternatif yoldaki C3 konvertazın ayrışmasını hızlandırır. C3b ve C4b' nin parçalanmasında rol oynar.
- Mambran kofaktör proteini (MCP): eritrosit hariç tüm periferik kan hücrelerinde, epitelyal ve endotelyal hücrelerde ve fibroblastlarda bulunur. C3b ve C4b' nin parçalanmasında rol oynar.
- DAF (decay accelerating factor): birçok periferik kan hücresinde mevcut olup klasik ve alterne yoldaki C3 konvertazı inhibe eder.
- CD59 proteini: eritrosit, lenfosit, monosit, nötrofil ve trombositlerde bulunur. C7 ve C8' in C5b6 ya bağlanmasını önler.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE AKAN HÜCRE ÖLÇER ÖRNEKLERİ

Uzm. Dr.Alp Kazancıoğlu

Hacette Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Akan hücre ölçer immünolojik hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılan, tek hücre düzeyinde çok sayıda parametrenin eşzamanlı olarak incelenmesine olanak tanıyan güçlü bir teknolojidir. Bu yöntemde hücreler, direk veya florokromla işaretlenmiş antikorlar aracılığı ile optik ve elektronik sistemler aracılığıyla analiz edilebilir. Hücre yüzeyi veya içindeki belirteçler bu sayede hassas biçimde değerlendirilebilir.

İmmün yetmezliklerin tanısında, akan hücre ölçer ile T, B ve NK hücrelerinin oranları, CD40/CD40L ve CTLA4 gibi immün düzenleyici moleküllerin ekspresyon düzeyleri tespit edilebilmektedir. Aynı zamanda sitokin üretimi ve hücre içi sinyal yollarının analizi de yapılabilmektedir.

Primer immün yetmezlikler heterojen bir hastalık grubudur ve birçok olguda fenotipik bulguların laboratuvar verileriyle bütüncül olarak değerlendirilmesi tanı süreci açısından kritik öneme sahiptir. X'e bağlı agammaglobulinemi, hiper IgM sendromları, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), Wiskott-Aldrich sendromu, otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), IPEX sendromu ve STAT 3 mutasyonlarına bağlı bağışıklık bozuklukları gibi tablolarda akan hücre ölçer tanı, tedavi ve izlemde kullanılabilir.

Sunum kapsamında yer verilen örnek vakalarda; klinik bulgular, görüntüleme sonuçları, laboratuvar değerleri ve akış sitometrisi analizleri birlikte değerlendirilmiştir. Özellikle DHR testi gibi özel yöntemlerle kronik granülomatöz hastalık gibi tanıların doğrulanması da örneklerle gösterilmiştir.

Özetle akan hücre ölçer, immün yetmezliklerin hızlı, hassas ve maliyet-etkin bir şekilde tanımlanmasını sağlayarak, erken tanı ve uygun tedavi planlamasına önemli katkılar sunmaktadır.

Otoimmünite-Otoin amasyon- Tregopatiler

Uzm.Dr.Tuğba Önal

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Bu sunumda, bağışıklık sisteminin temel düzenleyici mekanizmalarının bozulmasıyla ortaya çıkan otoimmünite, otoinflamasyon ve Tregopatiler ele alınmaktadır. Otoimmün hastalıklarda adaptif immün sistemin tolerans mekanizmalarındaki bozukluklar ön plandayken, otoinflamatuvar hastalıklarda doğuştan gelen bağışıklık sisteminde sitokin aracılı kontrolsüz inflamasyon görülür. Tregopatiler ise T regulatuar hücre işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkan, hem otoimmün hem de otoinflamatuvar özellikler taşıyabilen sendromlardır. AIRE, FOXP 3, CTLA 4, STING gibi genlerdeki monogenik mutasyonlarla gelişen sendromlar üzerinden, santral ve periferik toleransın çöküşü, temizleme bozuklukları ve bağışıklık sistemleri arası sınırların nasıl bulanıklaşabildiği tartışılmıştır. Özellikle enteropati, pnömoni, döküntü, artrit ve sitopeni gibi bulguların altta yatan bağışıklık mekanizmasına göre nasıl farklılık gösterebildiği vaka örnekleriyle vurgulanmıştır.

[Sunuma ulaşmak için buraya tıklayınız](#)

**OLGU ÖRNEKLERİ İLE PRIMER İMMÜN YETMEZLİKLER VE
DİĞER HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER**

Uzm.Dr.Demet Tekcan

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Primer immün yetmezlikler (PİY), doğuştan bağışıklık sisteminde fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilen heterojen bir hastalık grubudur. Günümüzde klasik immünoglobulin replasman tedavisi ve enfeksiyon profilaksisinin ötesinde, moleküler düzeyde tanımlanan genetik bozukluklara özgü hedefe yönelik tedavi seçenekleri ön plana çıkmaktadır. Bu tedaviler, spesifik immün yolları modüle ederek hastalığın altta yatan patofizyolojisine doğrudan müdahale etmeyi amaçlar. Bu sunumda, söz konusu biyolojik ajanların etki mekanizmaları, kullanım endikasyonları ve klinik deneyimlere dayalı etkileri ele alınacaktır. mTOR (mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri, hücre büyümesi, proliferasyonu ve hayatta kalmasını düzenleyen mTOR yolunu bloke ederek etki gösterir. Piyasa isimleri Sirolimus (Rapamune), Everolimus (Afinitor) olarak bilinir. APDS (Activated PI3K-Delta Syndrome) ve bazı otoimmün sendromlarla seyreden PİY olgularında kullanımı mevcuttur. Yan etkileri ; hiperkolesterolemi, stomatit, enfeksiyon riski artışı, trombositopeni, hepatotoksisite olarak bilinir. Refrakter lenfoproliferasyon ve otoimmün sitopenilerde tedaviye başlama endikasyonu bulunur . Eculizumab; Komplement sisteminin terminal bileşeni olan C5'e bağlanarak C5a ve C5b'nin oluşumunu engeller, dolayısıyla membran atak kompleksini inhibe ederek etki eder. Piyasa ismi Soliris dir. CHAPLE hastalığı (CD55 eksikliği) nde kullanımı mevcuttur. Yan Etkiler ; menenjit riski (özellikle Neisseria meningitidis), baş ağrısı, nazofarenjit, hipertansiyon olarak bilinir. Abatacept ; CTLA-4 füzyon proteini olarak T hücresi aktivasyonunu ko-stimülasyon sinyalini (CD80/86-CD28) engelleyerek baskılar. Piyasa ismi Orencia olarak bilinir.

CTLA4 haploinsufficiency, LRBA eksikliğinde kullanımı mevcuttur. Yan etkileri enfeksiyonlar , baş ağrısı, hipertansiyon, infüzyon reaksiyonlarıdır. İmmün disregülasyonla seyreden PİY olgularında otoimmünite ve lenfoproliferasyon varlığında tedaviye başlama endikasyonu mevcuttur. Leniolisib PI3 Kδ enzim inhibitörüdür. Aktive olmuş PI3K/AKT/ mTOR yolunu baskılayarak T ve B hücre fonksiyonlarını düzenler. Piyasa ismi Joenja olarak bilinmektedir. Mart 2023 de FDA onayı almıştır. Activated PI3Kδ Syndrome (APDS) tip 1 de kullanımı mevcuttur.

Rituximab ; CD20'ye bağlanarak B hücrelerini antikor bağımlı hücrel sitotoksisite ve kompleman aktivasyonu ile ortadan kaldırır. Piyasa isimleri MabThera, Rituxan olarak bilinir. CVID ile ilişkili otoimmün sitopeniler, GLILD, ALPS de kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Şiddetli hipogammaglobulinemi ve nüks eden enfeksiyonlarda tedavi kesme endikasyonu vardır. Plerixafor ; CXCR4 antagonistidir; kemik iliğindeki hücrelerin dolaşıma çıkışını artırır, myelokatheksisi düzeltir. WHIM sendromu için: 2021 yılında FDA onayı almıştır. WHIM sendromu (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokatheksis) nda kullanımı mevcuttur.

Primer immün yetmezliklerde hedefe yönelik tedavi seçenekleri, hastalığın moleküler düzeyde anlaşılmasıyla birlikte giderek artan oranda klinik uygulamaya girmektedir. Bu biyolojik ajanlar, klasik tedavilere yanıt vermeyen olgularda umut verici sonuçlar sağlayabilmektedir. Ancak her tedavi seçeneği; etki mekanizması, yan etki profili, maliyet ve erişilebilirlik gibi çeşitli faktörler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Uzun dönem güvenlik verilerinin halen sınırlı olması nedeniyle, bu tedavilerin dikkatle seçilmesi ve yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, hasta bazında multidisipliner bir yaklaşım ile fayda-zarar değerlendirmesi yapılmalı, tedaviye başlama ve kesme kararları bilimsel veriler ışığında titizlikle verilmelidir.

PİY VE MALİGNİTELER

Uzm.Dr. Elif Çetin Başaran

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

GİRİŞ

- PİY hastalıkları en az bir bağışıklık bileşeninin azaldığı ve/veya uygunsuz işleve sahip olduğu immün sistemin kalıtsal bozukluklarıdır. Bu hastalarda enfeksiyon, otoimmünite, otoinflamatuvar hastalıklar, alerji ve malignite gibi durumlar görülebilmektedir.
- Bu hastalarda enfeksiyonlardan sonraki en sık ikinci ölüm nedeni malignitedir.
- Hekimler arasında PİY ve malignite konusunda farkındalığı artırarak, morbidite ve mortaliteyi azaltmak, daha erken tanıyı sağlayarak hedeflenmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ VE PREVALANS

- PİY tedavisinde son yıllardaki gelişmeler hastaların daha uzun yaşamasına, bu durum da kanser tanısında, insidansında artışa neden olmuştur.
- PİY' li hastalarda kanser gelişimi riskinin yüzde 4-25 arasında değiştiği tahmin edilmektedir.

1- PİY' de artan malignite riskini inceleyen en büyük çalışma Amerika Birleşik Devletleri' nde United States Immune Deficiency Network (USIDNET)' e kayıtlı PID hastalarını içeren çalışmada: Bu hastaların yaklaşık %5' inde kanser bildirilmiştir. Bu raporda CVID en sık karşılaşılan (%35) PİY. Popülasyona dayalı bir kayıt olan Surveillance, Epidemiology, and End Results' da (SEER) araştırılan yaşa göre düzeltilmiş popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 1,5 kat fazla rölatif risk olduğu tespit edilmiş. Bildirilen 171 farklı kanser içinde; lenfoma %48, cilt kanserleri %15, genitoüriner kanserler %8 ve gastrointestinal kanserler %8 oranında bulunmuştur. Kanser oranı en sık CVID' de (%70) görülmüştür.

2- İngiltere Ulusal Sağlık Araştırmaları Enstitüsü ve BioResource- Nadir Hastalıklar programında incelenen PİY hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada malignite riskinde artış ve malignitesi olanlarda baskın klinik tanının antikor eksiklikleri olduğu görülmüş.

3- ESID veri tabanına kayıtlı 745 Hollandalı hastayı içeren çalışmada PİY hastalarının yaklaşık %10' unda kanser tespit edilmiştir. Lenfoma en sık görülen kanserdi (%28). Genel Hollanda popülasyonu ile karşılaştırıldığında, malignite gelişme riski yaklaşık 3 kat artmış olduğu saptanmış.

PİY' Lİ HASTALARDA SIK GÖRÜLEN MALİGNİTELER

PİY hastalarında en yaygın malignite lenfomalardır. En sık görülen NHL olup, tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır.

Minnesota Üniversitesi'ndeki immün yetmezlikle ilişkili kanserlerin veri tabanına göre en yaygın malignite türleri

- PIY hastalarında görülen kanserlerin %48,6'sını ve %10'unu oluşturan NHL ve HL'dir*. USIDNET çalışmasında, PIY' lerde gözlenen tüm kanserlerin
- %48'ini lenfomalar (çoğunlukla yaygın değişken immün yetmezliği [CVID] olan hastalarda) → en yaygın
- %15' ini cilt kanseri (özellikle HPV, HHV-6 ve HHV-8 nedeniyle)**
- %8' ini GİS ve GÜS kanserleri (her biri %8)*** oluşturmaktaydı

DAHA YÜKSEK KANSER İNSİDANSI OLAN PİY'LER

- Yaklaşık 500 bilinen PİY genetik bozukluğu tanımlanmış
- 130 gen doğrudan kanser riskinin artması ile ilişkili
- Bu germ hattı mutasyonlarının çoğu, erişkin başlangıçlı kanserlerde somatik mutasyonlar olarak da tanımlanmıştır

En yüksek kanser riskine sahip PİY'ler:

- Ataksi-telanjiyektazi (AT) ve
- CVID

PİY ile ilişkili kanser vakalarının bir diğer üçte birini:

- Wiskott-Aldrich sendromu (WAS),
- Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) ve
- Selektif mmünoglobulin A (IgA) eksikliği olduğu bildirilmiştir.

PİY'Lİ HASTALARDA KANSER RİSKİ İLE İLİŞKİLİ ALTTA YATAN PATOFİZYOLOJİLER

PİY' li hastalarda kanser gelişiminin kesin patofizyolojisi tam olarak belirlenememiştir. Ancak farklı hasta gruplarının spesifik kanser türlerine karşı yatkın olabileceğine dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlara esas olarak hematolojik kanserlerle ilişkili intirinsik faktörler (örneğin, bozulmuş genetik stabilite, genetik yatkınlık ve bozulmuş bağışıklık fonksiyonu) ve esas olarak karsinomlarla ilişkili ekstirinsik faktörler (örneğin, onkojenik virüslerin bozulmuş klirensi, kronik doku inflamasyonu ve iatrojenik nedenler) dahildir. Bu onkojenik faktörler birbirleriyle sinerji oluşturabilir veya hatta birbirlerine bağımlı olabilir.

1. Tümör baskılayıcı genler immün hücrelerin proliferasyonunu inhibe eden ve inflamatuvar süreçleri kontrol eden proteinleri kodlar. Bu proteinler doğal ve adaptif immünitede normal hücre gelişmesi ve farklılaşması için kritiktir. Tümör baskılayıcı genlerde mutasyonları olan hastalar, maligniteye daha yüksek bir yatkınlığa sahiptir.

CVID hastaları arasında malignite insidansının farklı çalışmalarda yaklaşık %10 civarında olduğu tahmin edilmiştir. NHL riskinde 12 kat, mide kanseri riskinde 7 kat ve timus kanserinde 146 kat artış tespit edilmiştir. CVID' li hastalarda TP53 tümör baskılayıcı gen tarafından üretilen P53 proteininin değişen fonksiyonunun mide maligniteleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

DOCK 8 eksikliği, benzer klinik özellikleri nedeniyle Tip 2 HIES olarak sınıflandırılmıştır. DOCK 8 eksikliği olan hastalarda malign transformasyonun etiyojisi net olarak anlaşılamamıştır. Bu bireylerde tümör baskılayıcı rol oynayabilen DOCK8 proteininin kaybolduğu öne sürülmektedir.

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), lenfosit apoptozunda kusur nedeniyle immün düzensizliğe yol açan genetik bir hastalıktır. Lenfosit homeostazının bozulmasıyla lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali ve artmış lenfoma riski ile kendini göstermektedir.

ALPS ile ilgili genetik kusurların üçte ikisi, FAS genindeki varyantlardan kaynaklanır. Nadir durumlarda Caspase10 ve Fas-ligand kodlayan genlerde mutasyon bulunmaktadır.

2. En iyi anlaşılan mekanizmalardan biri kusurlu DNA onarımının neden olduğu bozulmuş genetik stabilitedir. Ataksi-telanjeiktazi ve Nijmegen kırılma sendromu, kusurlu DNA onarımını içeren PİY'lerin en iyi bilinen örnekleridir. Bu mekanizma, Wiskott-Aldrich sendromu ve epidermodisplazi verruciformis (EV) olan hastalarda da malign hücrelerin gelişimine de katkıda bulunabilir. Kromozom stabilitesi ve DNA onarımı kusurları daha yüksek lenfoma, lösemi ve solid kanser riski ile ilişkilidir. İyonize radyasyona maruz kalmanın ardından veya normal endojen süreçlerde ara ürünler olarak DNA çift sarmal kopmaları ortaya çıkmaktadır. Bunlar potansiyel olarak hücre ölümüne veya kanserogeneze yol açmaktadır.

AT: Herhangi bir PİY hastalığının malignite açısından en yüksek riskine sahiptir. AT hastaları arasında genel kanser insidansı %40 kadar yüksektir. En yaygın olanları Nonhodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma ve T hücreli akut lenfoblastik lösemidir. ATM geninde heterozigot mutasyonu olan bireylerin meme kanseri riskinin arttığı bildirilmektedir.

Nijmegen breakage sendromu: AT'ye benzer şekilde DNA onarımının bozulması hastalığa neden olmaktadır. NBS hastalarında diğer DNA kırılma bozukluklarında görüldüğü gibi radyasyona karşı aşırı duyarlılık vardır. Kanser NBS' li hastalar için önde gelen ölüm nedenidir. Hastaların yüzde 40'ında 20 yaşından önce malignite gelişir.

Wiskott-Aldrich sendromu: WASP hematopoietik hücrelerde sinyalizasyonun ve hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde görev yapmaktadır. Anormal WASP dendritik hücre fonksiyonlarında, T lenfositlerde ve NK hücre sitotoksitesinde bozulmaya neden olmaktadır. Viral enfeksiyonların ve/veya malign hücrelerin eliminasyonunda defekt ile malignite geliştirme riski artmaktadır. WAS hastalarında malignite insidansı yüzde 13 ile 22 arasında değişmektedir Epstein- Barr virüsü (EBV) ile ilişkili B hücreli lenfoma en sık görülen malignitedir.

3. Şiddetli konjenital nötrojeni (SCN), bozulmuş miyelopoezin neden olduğu ve nötrojeni ile sonuçlanan bir PİY' dir. SCN' li hastalarda miyelodisplastik sendroma (MDS) ve lösemiye yatkınlık vardır. Lösemilerden çoğunlukla akut miyeloid lösemi (AML) görülmektedir.

4. BOZULMUŞ BAĞIŞIKLIK SİSTEM İŞLEVİ Bağışıklık sistemi, onkojenik patojenlerin yanı sıra premalign ve malign hücrelerin süreyansında kritik bir rol oynamaktadır. Bozulmuş immün yanıt, azalmış viral klirens, kronik antijen stimülasyonu ve kronik inflamatuvar yanıt sonucunda premalign ve malign hücreler hayatta kalmaktadır. Bunların tümü bu hastaları onkojenik mutasyonlara ve malign transformasyona yatkın hale getirebilir.

X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık: SAP eksikliğinde hücre aracılı sitotoksik aktivite azalmaktadır. Böylece EBV ile enfekte B hücreleri hayatta kalabilmektedir. XLP klinik olarak EBV enfeksiyonuna aşırı duyarlılıkla karakterizedir. Bu duyarlılık fulminan enfeksiyöz mononükleoz, disgamaglobulinemi ve lenfoma ile sonuçlanmaktadır..

X'e bağlı Hiper IgM (XHIGM) sendromu, Hastalar karaciğer, pankreas, safra yolu ilişkili nöroektodermal endokrin hücrelerini etkileyen karsinomlar için risk altındadır. Nöroendokrin karsinom, herhangi bir PİY tipinden daha sık XHIGM ile ilişkili görünmektedir.

5. Viral klirenste azalma: PİY hastalarında, virüsler kalıcı bir inflamatuvar yanıtı, devam eden hücre proliferasyonuna ve anormal hücrelere yol açabilir ve böylece bir onkojenik mutasyonun ortaya çıkma şansını artırabilir. PİY hastalarındaki karsinomların %20'den fazlasının enfeksiyon kaynaklı olduğunu ve EBV lenfomalar için bir kofaktör olduğu ileri sürülmektedir.

EBV: Sağlıklı bireyde, EBV'ye özgü çeşitli bağışıklık bileşenleri sinerjistik olarak hareket ederek primer enfeksiyon sınırlandırır. İmmün yetmezliği olan hastalarda uygun bir sitotoksik T lenfosit yanıtının olmaması, EBV'nin yönlendirdiği B hücresi proliferasyonuna yol açabilir. PİY hastalarında EBV enfeksiyonu Burkitt lenfoma, HL, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluklar ve HIV ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli B hücreli lenfoproliferatif bozuklukların gelişiminde rol oynamaktadır.

HPV: Bazı PİY bozukluklarında malign dönüşümden de sorumludur. Tekrarlayan, inatçı HPV enfeksiyonları Epidermodisplazi verruciformis (EV), WHIM sendromu (siğiller, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar ve miyelokateksis), MonoMAC sendromu (GATA2 eksikliği) ve DOCK8 eksikliği dahil olmak üzere birçok PİY formu ile ilişkilidir. Bu bozuklukları olan hastalar, şiddetli veya dirençli mukozal siğillerden maligniteler geliştirebilir.

6. İyatrojenik: Nadir olarak olsa da iyatrojenik nedenler de bu hastalarda kanser oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Ayrıca bazı PİY hastalarında tanısal/ tedavi amaçlı müdahaleler de malign oluşumu tetikleyebilir.

Örneğin: AT'li ve Nijmegen kırılma sendromlu hastalar radyasyona veya radyomimetik ilaçlara maruz kaldıktan sonra genetik kararsızlığa ve kanser oluşumuna eğilimlidir*

7. Kronik doku inflamasyonu: Kronik mukokutanöz kandidiyazise sıklıkla kansere yatkın hale getiren yaygın inflamatuvar bozukluklar eşlik eder. Bu hastalar için ağız hijyeni önemlidir ve ayrıca oral ve özofagial kandidiyazisinin agresif tedavisi ve özofagus kanseri için rutin endoskopik tarama önerilir

PİY'Lİ HASTALARDA GÖRÜLEN MALİGNİTELERİN ÖZELLİKLERİ

PİY hastalarında en yaygın malignite lenfomalardır. En sık görülen NHL olup, tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır.

- Özellikle GİS, akciğer ve merkezi sinir sistemi gibi ektranodal tutulum yapmaktadır.
- PİY' li hastalarda kanserin genellikle tanı anında yaygın olma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle daha kötü bir prognoza sahiptir.
- PİY' li hastalarda NHL, yüksek erkek prevalansı ve tanı anında daha genç medyan yaş ile karakterize edilmekte

Özellikle PİY' de NHL ve HL için yapılan birçok çalışma sonucunda immünkompetan bireylerdeki malignitelere kıyasla bazı karakteristik özelliklere sahiptir:

• Hem HL hem NHL, PİY' li hastalarda daha genç yaşlarda teşhis edilir • NHL —B hücre kökenli, yüksek histolojik dereceli ve özellikle GİS veya SSS' de ektranodal tutulumlu olma olasılığı daha yüksektir. Ek olarak, NHL vakaların yaklaşık %30 ila %60'ında, özellikle B hücre tiplerinde, EBV enfeksiyonu ile ilişkili olarak daha sık tespit edilir

• HL —Pediatri grubunda yapılan bir çalışma sonucunda remisyona ulaşma ve beş yıllık sağ kalım şansının PİY' li hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır**

PİY' Lİ HASTALARDA KANSER TARAMASI

PİY' li hastalar, immünokompetan bireyler için endike olduğu gibi, periyodik olarak yaşa uygun kanser tarama prosedürlerinden geçmelidir.

• Lenfoma şüphesi olan PİY hastalarının değerlendirilmesi, normal bağışıklık sistemine sahip olanlarla aynıdır.

• Kanser taramasında yararlı tanı testleri arasında: Ürik asit, laktik dehidrogenaz ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü yer alabilir*.

• Ataksi- telenjiectazi hastaları ve heterozigot mutant ATM' li kadın aile üyelerine meme kanseri taramasına daha erken yaşta başlamaları önerilmelidir. Bu yaş, ATM genindeki mutasyon türü dikkate alınarak belirlenebilir**.

İspanya'daki CVID hastalarında yapılan güncel bir çalışmada

• Kanser klinik profilini ve bağımsız risk faktörlerini tanımlamak

• İmmün disregülasyonun bu sürece etkisini incelemek hedeflenmiştir

• 250 CVID tanılı hastanın 38'ine (%15,26) kanser teşhisi konulmuş

• Bu kanserler ağırlıklı olarak NHL, mide kanseri ve akciğer adenokanseri olarak belirlenmiştir.

• Kanser hastalarında immün disregülasyon oranı daha yüksek bulunmuş

***Bunun yanı sıra, önceki immünsupresif tedavi, yüksek IgM seviyeleri (OR 1.008 per SD, p=0.012), ileri yaş ve tanı anındaki düşük CD4 hücre sayısı kanserle ilişkili diğer bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.

Bu hastalarda dikkatli kanser taraması ve daha çok kişiselleştirilmiş yönetim stratejilerinin gerekliliği vurgulanmıştır.

PİY' Lİ HASTALARDA KANSER TEDAVİSİ

PİY' li hastalar, benzer maligniteye sahip bağışıklığı yeterli bireylerde kullanılan aynı kemoterapi protokollerini alabilirler

• Standart tedavi protokollerine karşı artan bir direnç görülmemekte.

• Daha agresif tedavi gerektiren yaygın kanser geliştirme olasılığı daha yüksektir.

• Verilen tedavilerin (enfeksiyonlar ve uç organ hasarı gibi) olumsuz etkilerinin tolere edilmesi genellikle daha zordur. Enfeksiyon kontrolüne ve Pneumocystis jirovecii pnömonisine karşı profilaksiye dikkat edilerek, daha uzun rejimlere kıyasla kısa kt protokolleri tercih edilir.

• Tedaviler hastanın altta yatan duyarlılıkları göz önünde bulundurularak seçilmeli ve mümkün olduğunca daha az toksik tedaviler tercih edilmelidir.

Belirli PİY' lerde tedaviye yanıt ve kemoterapiye tolerans örnekleri şunlardır:

• X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP) – Lenfomalı XLP hastaları, immünokompetan bireylere kıyasla artan komplikasyonlar olmaksızın standart kemoterapi aldıktan sonra remisyona ulaşabilseler de, nüks ve başka bir farklı lenfomanın gelişimi de yaygındır

• Ataksi- telenjiectazi (AT) ve Nijmegen kırılma sendromu (NBS) – AT ve NBS hastalarında malignitelerin yönetimi, radyoterapiye karşı düşük tolerans nedeniyle zordur**. Radyoterapi, bu tedaviye mutlak ihtiyaç duyulan durumlarla sınırlı olmalı ve mümkün olan en düşük dozlarda uygulanmalıdır.

Rituximab, X' e bağlı lenfoproliferatif (XLP) hastalığı olan az sayıda hastada akut EBV enfeksiyonunu kontrol etmede belirgin bir başarıyla kullanılmıştır.

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu şiddetli kombine immün yetmezlik, XLP, Wiskott- Aldrich sendromu, X' e bağlı hiperimmünoglobulin M sendromu ve DOCK8 eksikliği dahil olmak üzere daha yüksek malignite oranlarıyla ilişkili bir dizi PİY bozukluğu için mevcut tek iyileştirici tedavidir.

HASTA EĞİTİMİ

- Malignite açısından uyarıcı işaretler hastalara dikkatlice açıklanmalıdır.
- PİY hastaları arasında en yaygın malignite olan lenfoma belirtilerine ve belirli PİY' lerde daha yaygın olan kanser türlerine özel dikkat gösterilmelidir.
- Hastalara kilo kaybı, tekrarlayan ateş, gece terlemeleri, kolay morarma veya kanama ve uzun süreli yorgunluk gibi belirtiler konusunda hekime bilgilendirme yapmaları önerilmelidir.

ÖZET VE ÖNERİLER

- En yüksek kanser insidansına sahip PİY'ler ataksi-telenjiektazi (AT) ve CVID
- Olası mekanizmalar: Bozulmuş genetik stabilite, genetik yatkınlık, immün disregülasyon, onkojenik virüslerin eliminasyonunda bozukluk ve iyatrojenik müdahaleler yer almaktadır.
- IEL'deki malignitelerin özellikleri: Tanı anında yaygın olma olasılığı daha yüksektir. NHL, B hücre kökenli olma eğilimindedir, yüksek histolojik grade' lere sahiptir, EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve özellikle GİS ve SSS olmak üzere ektranodal dokuları içermektedir.
- İzlem: Periyodik olarak tüm yaşa uygun kanser tarama prosedürlerinden geçmelidir.
- Genel önlemlere ek olarak (örneğin, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan, aşırı alkolden, obezite vb. kaçınma), hastalara PİY' leri ile ilişkili belirli kanser türlerinin, özellikle lenfomanın belirti ve semptomları hakkında eğitim verilmelidir. PİY' li bir üyesi olan ailelere akrabalar arasında evlilikten kaçınmaları konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

PROPERDİN EKSİKLİĞİ OLGU SUNUMU: KLİNİK
BULGULAR VE TANI YAKLAŞIMI

Uzm.Dr.Soner GÜNDER, Prof.Dr. Ferah GENEL

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği

Giriş

Bakteriyel menenjit, doğuştan bağışıklık kusurlarında nadir görülen bir tablodur. Ancak, meningokokal invaziv hastalıklar ve menenjit, özellikle kompleman sisteminin terminal bileşenlerinin düşük düzeyde olması ya da işlev bozukluğu ile properdin eksikliğine bağlı bağışıklık yetmezlikleriyle ilişkilendirilmiştir [1–3]. Sistemik meningokokal enfeksiyonların sporadik vakalarında kompleman eksikliği sıklığının %1 ila %15 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tekrarlayan meningokok enfeksiyonu geçiren, aile öyküsü pozitif olan ya da nadir serogrup etkenli menenokokal hastalık öyküsü bulunan hastalarda kompleman eksikliği sıklığının daha da yüksek olduğu gösterilmiştir [4,5]. Bu çalışmada, bir ailenin üç erkek çocuğunda saptanan properdin eksikliği sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Akraba olmayan ebeveynlerden doğan 5,5 yaşındaki erkek çocuk, ani başlayan ateş ve purpura ile birlikte gelişen kollaps nedeniyle hastanemize kabul edildi. Daha önce tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle tedavi öyküsü olan hastanın annesinin de tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları geçirdiği öğrenildi. 13 yaşındaki erkek kardeşi, 7 yaşındayken meningokokal menenjit nedeniyle tedavi edilmişti. 19 yaşındaki erkek kardeş ise sağlıklıydı. Hastaneye başvuru sırasında ateşi 39 °C idi. Konfüzyon, hipotansiyon (50/20 mmHg), taşikardi ve ciltte peteşi ve purpura ile birlikte soğukluk mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimantasyon hızı (57 mm/saat) ve C-reaktif protein (72 mg/l) yüksek, hemoglobin düzeyi (5.6 g/l) düşük, trombosit sayısı ise $67 \times 10^9/l$ idi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), protrombin zamanı (PT) ve INR sırasıyla 62,6 saniye, 24,4 saniye ve 1,93 olarak yüksek bulundu. İdrar analizi, serum elektrolit düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile total protein, albümin ve bilirubin düzeyleri normal sınırlardaydı.

Hastaya hemen seftriakson (100 mg/kg/gün), intravenöz sıvı infüzyonu ve steroid tedavisi başlandı. Ek olarak eritrosit transfüzyonu, dopamin ve dobutamin infüzyonları uygulandı. Yaygın damar içi pıhtılaşmayı (DIC) önlemek amacıyla taze donmuş plazma ve heparin verildi. Kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinde neisseria meningitidis üredi. Klinik seyir, üçüncü günde gelişen plevral efüzyon ile karmaşık hale gelmesine rağmen, hasta tamamen iyileşti.

İyileşme sonrası yapılan immünolojik değerlendirmelerde immünoglobulin, lenfosit alt grupları ve IgG alt grup düzeyleri normal bulundu. Toplam hemolitik kompleman aktivitesi (CH50), jel içinde hemoliz (HIG) yöntemi ile normal saptandı [6]. Kompleman proteinlerinden C3 ve C4 düzeyleri de referans aralıkları içinde yer almaktaydı (C3: 1,25 g/l [referans: 0,77–1,38 g/l]; C4: 0,19 g/l [referans: 0,12–0,33 g/l]).

Bu bulgular üzerine, properdin eksikliği araştırmak amacıyla alternatif kompleman yoluna ait analizler yapıldı. Alternatif yolun hemolitik aktivitesi (AP50), HIG yöntemi ile saptanamadı. Hastanın serumundaki properdin düzeyi elektroimmünolojik yöntem ile ölçüldüğünde normalin %25'inden düşük bulundu. ELISA yöntemiyle yapılan ileri analizde properdin düzeyi $<0,01$ mg/l olarak ölçüldü (referans aralığı: 12,5–36,4 mg/l) [7]. Faktör D düzeyi normalin %50'si, faktör B düzeyi ise %97'si olarak saptandı. Bu bulgular properdin eksikliği tanısını doğruladı.

Aile bireylerinde de kompleman protein düzeyleri değerlendirildi. Hastanın her iki erkek kardeşinde de properdin eksikliği saptandı; annede ise çoğu kadın properdin taşıyıcısında olduğu gibi properdin düzeyi düşüktü. Hastaya ve aile bireylerine dörtlü polisakkarit menenokok aşısı uygulandı. Hasta ile 13 ve 19 yaşlarındaki kardeşlerine ayrıca polivalan pnömokok ve konjuge Haemophilus influenzae tip b aşısı ile penisilin profilaksisi verildi. Takip eden bir yıl boyunca hasta, iki üst solunum yolu enfeksiyonu dışında sağlıklı kaldı.

Tablo 1. Aile üyelerinde kompleman protein düzeylerinin incelenmesi

	CH50	AH50	C3 (g/l)	C4 (g/l)	<u>Properdin</u> (mg/l)
Hasta	Normal	0	1.25	0.19	<0.01
Kardeş 1	Normal	0	1.29	0.21	<0.01
Kardeş 2	Normal	0	1.28	0.13	<0.01
Anne	Normal	Normal	0.96	0.22	%57
Baba	Normal	Normal	1.34	0.19	%105

CH50: toplam hemolitik kompleman aktivitesi; AP50: alternatif kompleman yolu hemolitik aktivitesi

Tartışma:

Properdin eksikliği, meningokokal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan X'e bağlı geçişli bir bozukluktur [5] ve ilk olgu, fulminan menenokokal hastalık geçiren dört bireyin bulunduğu bir İsveç ailesinde tanımlanmıştır [8]. Bu ilk tanımlamadan sonra çok sayıda properdin eksikliği olgusu bildirilmiştir. İmmünokimyasal ve fonksiyonel analizlere dayanarak üç farklı properdin eksikliği tipi tanımlanmıştır [9]. En sık görülen Tip 1 properdin eksikliğinde, properdin proteini tamamen yoktur; bizim hastamız da bu eksiklik tipine aittir. Tip 2 eksiklikte, serum properdin antijen düzeyleri normalin %1– 10' u kadar düşüktür, ancak mevcut properdin fonksiyonel olarak aktiftir. Tip 3 eksiklik ise şimdiye dek yalnızca bir ailede tanımlanmıştır; bu durumda serum properdin antijen düzeyi normaldir, ancak protein fonksiyonel değildir.

Properdin, alternatif kompleman yolunun düzenleyici bir proteindir ve C3 konvertazı olan C3bBb kompleksini stabilize ederek aktivasyonu destekler. Bu nedenle, opsonizan C3 parçalarının üretimiyle sonuçlanan etkili bir kompleman aktivasyonu için properdin kritik öneme sahiptir.

Properdin eksikliği ile ilişkili menenokokal enfeksiyonlar genellikle ağır seyirlidir, ergenlik döneminde (ortalama 14 yaş) ortaya çıkar ve nadir görülen menenokok serogrup etkenleriyle ilişkilidir [5,10]. Şimdiye kadar properdin eksikliği olan hastalardan B, C, X, Y, Z ve W-135 serogrup menenokoklar izole edilmiştir. Tekrarlayan menenokokal hastalık nadirdir. Fijen ve ark. [10], properdin eksikliği olan hastaların akrabaları arasında %18' inin menenokokal hastalık geliştirdiğini bildirmiştir. Bu nedenle, properdin eksikliği olan bireylerin belirlenebilmesi için aile taramaları büyük önem taşır; böylece bu bireylere menenokok aşısı uygulanabilir.

Bizim hastamızın, biri menenokokal hastalık öyküsüne sahip olan iki erkek kardeşinde de properdin eksikliği saptandı. Bu gibi olgularda alternatif yol da dahil olmak üzere kompleman eksikliği taraması önemlidir ve HIG yöntemi [6] ya da mannose-bağlayıcı lektin (MBL) aktivasyon yolunu da içeren yeni ELISA yöntemleri ile gerçekleştirilebilir [11].

Aşılama sonrası oluşan kapsül karşıtı antikorlar, klasik kompleman yolunu aktive edebilir ve properdin eksikliği durumunda N. meningitidis' in öldürülmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle, properdin eksikliği olan hastalarda dört valanlı meningokok aşısı ile aşılanma özellikle önemlidir ve eksikliği olan bireyleri saptamak için aile taraması yapılmalıdır [3]. Tekrarlayan menenokokalenfeksiyonlar nadir görülse de, properdin eksikliği olan menenokokal hastalıktan sağ kurtulan bireyler muhtemelen aşılanmalıdır.

Hastamız ve aile bireylerine dört valanlı meningokok aşısı uygulandı. Bir yıllık takip sürecinde hasta, iki üst solunum yolu enfeksiyonu dışında sağlıklı kaldı. Bulgularımız, menenokokal hastalık öyküsü olan olgularda —özellikle aile öyküsü, enfeksiyonun tekrarlaması veya nadir serogrup etkenlerin söz konusu olduğu durumlarda —toplam hemolitik kompleman aktivitesine ek olarak alternatif yolun hemolitik aktivitesinin de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu bireyler ve etkilenen aile üyeleri, aşılama yoluyla enfeksiyondan korunabilir.

Bizim hastamızın, biri menenokokal hastalık öyküsüne sahip olan iki erkek kardeşinde de properdin eksikliği saptandı.

Kaynakça

1. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. Clin Infect Dis 2003;/36:/189 94.
2. Schlesinger M, Nave Z, Levy Y, Slater PE, Fishelson Z. Prevalence of hereditary properdin, C7 and C8 deficiencies in patients with meningococcal infections. Clin Exp Immunol 1990;/31:/423 7.
3. Sjöholm AG. Deficiencies of mannose-binding lectin, the alternative pathway, and the late complement components. In: Manual of clinical laboratory immunology. 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 2002. p. 847 54.
4. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991;/4:/359 95.
5. Fijen CAP, van den Bogaard R, Schipper M, Mannens M, Schlesinger M, Nordin GF, et al. Properdin deficiency: molecular basis and disease association. Molecular Immun 1999;/36:/863 7.
6. Sjöholm AG, Truedsson L, Jensenius JC. Complement pathway and meningococcal disease. Diagnostic aspects. In: Pollard AJ, Maiden MCJ, editors. Methods in molecular medicine. Vol. 67. Meningococcal disease: methods and protocols. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2001. p. 529 47.
7. Spaeth PJ, Sjöholm AG, Nordin Fredrikson G, Misano G, Rohner R, Scherz R, et al. Properdin deficiency in a large Swiss family: identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n). Clin Exp Immunol 1999;/118:/ 278 84.
8. Sjöholm AG, Braconier JH, Söderström C. Properdin deficiency in family with fulminant meningococcal infectious. Clin Exp Immunol 1982;/50:/291 7.
9. Sjöholm AG. Inherited complement deficiency states: implications for immunity and immunological disease. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1990;/98:/861 74.
10. Fijen CA, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. Clin Infect Dis 1999;/28:/ 98 105.
11. Seelen MA, Roos A, Wieslander J, Mollnes TE, Sjöholm AG, Wu rzner R, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. J Immunol Methods 2005;/296:/187 98.

XLA ve DİĞER ANTİKOR EKSİKLERİ

Uzm.Dr.Kasım Okan

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Antikor eksiklikleri, doğuştan bağışıklık sistemi bozukluklarının (inborn errors of immunity - IEI) en yaygın alt grubunu oluşturur. X-linked agammaglobulinemi (XLA) dışında selektif IgA eksikliği (sIgAD), selektif IgM eksikliği (sIgMD), IgG alt grup eksiklikleri ve spesifik antikor eksikliği gibi daha heterojen tablolar da klinik olarak önem taşır. Bu hastalıklar asemptomatik bireylerden hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, otoimmünite ve malignitelerle seyreden vakalara kadar geniş bir klinik yelpazeye sahiptir.

X-Linked Agammaglobulinemia (XLA)

XLA'nın prevalansı yaklaşık 1:190.000 erkek doğumdur ve tanı genellikle 2 yaş civarında konulmaktadır. Tanı, serum immünoglobulin düzeylerinin (IgG, IgA, IgM) düşük bulunması, periferik B hücre yokluğu (CD 19+ <%2) ve BTK gen mutasyonunun moleküler olarak gösterilmesi ile konur. Hastalar sıklıkla yaşamın ilk yılı içinde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otit, pnömoni, menenjit ve sepsis ile başvururlar. Enteroviral meningoensefalit, non-H. pylori Helicobacter enfeksiyonları ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlar da XLA'nın doğal seyri içinde önemlidir. Fizik muayenede en dikkat çekici bulgu, büyümemiş veya yok denecek kadar küçük tonsil ve lenf nodlarıdır.

XLA hastalarının uzun dönem takibinde sadece enfeksiyon kontrolü değil, sekonder komplikasyonların önlenmesi ve erken tanınması da önemlidir. Bronşiektazi gelişimi, en sık görülen yapısal solunum komplikasyonlarından biridir ve bunun için belirli aralıklarla yüksek çözünürlüklü toraks BT (HRCT) ile izlem yapılmalıdır. Enfeksiyon dışında, XLA hastalarında otoimmün hastalıklar (özellikle artrit, otoimmün hematolojik hastalıklar) ve inflamatuvar barsak hastalığı (IBD) gelişebileceği için semptomatik bireylerde ilgili organ sistemlerine yönelik taramalar planlanmalıdır. Literatürde XLA hastalarında gastrik, kolorektal ve skuamöz hücreli akciğer kanserleri dahil olmak üzere malignite riskinin arttığı bildirilmiştir; bu nedenle özellikle uzun süredir replasman tedavisi alan bireylerde malignite taraması önem taşır.

XLA hastalarında görülebilecek septik artrit, özellikle Mycoplasma hominis ve Ureaplasma urealyticum gibi nadir etkenlere bağlı olabilir. Bu mikroorganizmalar rutin kültürlerde saptanamayabileceğinden, özel kültür teknikleri veya PCR ile araştırılmalı ve tanı konulması durumunda tetrasiklin ± eritromisin ile en az 6 ay süreyle tedavi planlanmalıdır. Bu patojenlere bağlı artrit genellikle seronegatif, monoartiküler ve kronik seyirlidir.

Enfeksiyon sıklığı fazla olan hastalarda antibiyotik profilaksisi (örneğin TMP-SMX veya azitromisin) düşünülebilir. Canlı aşılar (BCG, MMR, OPV, varisella gibi) XLA hastalarında kontrendikedir ve uygulanmamalıdır.

Kök hücre nakli (HSCT), XLA'da halen deneysel düzeydedir ve rutin bir tedavi olarak önerilmemektedir. Mevcut veriler, HSCT'nin şiddetli enfeksiyonlar, hematolojik maligniteler veya diğer ölümcül komplikasyonlar gelişmiş XLA hastalarında bir "kurtarma tedavisi" olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yakın tarihli çok merkezli bir çalışmada, HCT uygulanan XLA hastalarının %89'unda immünoglobulin replasman tedavisi (IgRT) kesilmiştir. Ancak, HSCT'nin güvenliği ve uzun dönem sonuçları halen sınırlıdır; bu nedenle yalnızca IgRT'nin uygulanmadığı veya tolere edilemediği durumlarda göreceli bir endikasyon olarak düşünülmelidir.

Bu bağlamda, HSCT'nin XLA'da sınırlı ama başarılı kullanımı, gen tedavisi için öncül kanıt sağlamaktadır. BTK geninin eksikliği ve etkili immün yeniden yapılandırmanın HSCT ile sağlanabilmesi, gen tedavisinin de XLA için umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Şu anda XLA'ya yönelik prelinik gen tedavisi çalışmaları devam etmekte olup, gelecekte bu tedavi yöntemi standart bakımın bir parçası olabilir.

Selektif IgA Eksikliği (sIgAD):

Selektif IgA eksikliği (sIgAD), en sık görülen primer immün yetmezliktir ve Avrupa toplumlarında prevalansı 1:600 ile 1:1000 arasında değişmektedir. Patofizyolojik olarak, IgA üretiminden sorumlu B hücrelerinin plazma hücresine farklılaşmasında bir kusur söz konusudur. T hücre sayısı ve fonksiyonu normal olmasına rağmen, IgA sınıf geçişi sağlanamaz. Bazı hastalarda TNFRSF13B (TACI) gibi genlerde polimorfizm saptanabilmiştir. Tanı, serum IgA düzeyinin 7 mg/dL' nin altında olması, IgG ve IgM düzeylerinin normal olması ve sekonder immün yetmezlik nedenlerinin dışlanmasıyla konur. Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte, %30' a yakını semptomatik seyretilmektedir. Semptomatik bireylerde en sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, gastrointestinal semptomlar, otoimmün hastalıklar (SLE, Graves, Tip 1 diyabet, vitiligo, romatoid artrit, ITP, miyastenia gravis), çölyak hastalığı, Giardia lamblia enfeksiyonları ve inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit, nodüler lenfoid hiperplazi) görülmektedir. Alerjik hastalıklarla birliktelik de sık bildirilmektedir. Ayrıca, bazı hastalarda transfüzyon sonrası anti-IgA aracılı anafilaktik reaksiyonlar oluşabilmektedir.

IgA eksikliği genellikle ilk çocukluk çağında tanı alır, ancak asemptomatik bireylerde erişkin yaşa kadar tanı gecikebilir. Tanı konduktan sonra hastalar 4– 6 ay aralıklarla Ig düzeyleri CVID başta olmak üzere progresyon açısından izlenmeli, klinik bulgulara göre otoimmünite ve enfeksiyon açısından takip edilmelidir. Otoantikorlar, tam kan sayımı ve gerekirse gastrointestinal değerlendirme yapılmalıdır.

Aşılamada dikkatli olunmalıdır. Asemptomatik parsiyel IgA eksikliği olan bireylerde özel bir kısıtlama yoktur ve inaktive aşılar güvenle uygulanabilir. Ancak şiddetli sIgAD hastalarında ve özellikle eşlik eden IgG alt grup eksikliği olanlarda canlı aşılar önerilmez. Bu aşılar arasında oral polio (OPV), BCG, sarı humma, canlı rotavirüs ve intranazal influenza aşıları yer alır. Öte yandan, tüm hastalara – asemptomatik olsalar bile – pnömokok ve influenza aşıları önerilmelidir.

Antibiyotik profilaksisi, özellikle sık sinopulmoner enfeksiyon geçiren bireylerde düşünülmelidir. Tedaviye rağmen tekrarlayan enfeksiyon gelişen hastalarda immünoglobulin replasmanı genellikle önerilmez, ancak seçilmiş ağır vakalarda denenebilir. Kan transfüzyonu gereken hastalarda, anti-IgA aracılı anafilaksi riski nedeniyle IgA içermeyen ya da yıkanmış ürünler tercih edilmelidir.

sIgAD hastalarında gastrointestinal sistemle ilişkili maligniteler açısından (özellikle gastrik adenokarsinom ve lenfoma) orta derecede artmış bir risk söz konusudur. Bu nedenle ileri yaşlarda GİS şikâyetleri olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, sIgAD' li bireylerde epilepsi, otizm spektrum bozuklukları ve tik bozuklukları gibi nörolojik hastalıkların da kontrol popülasyona göre daha yüksek oranda bildirildiği bazı çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular, selektif IgA eksikliğin sadece enfeksiyonla sınırlı kalmayan, çok boyutlu bir klinik izlem gerektiren bir immün yetmezlik olduğunu göstermektedir.

Selektif IgM Eksikliği

Selektif IgM eksikliği (sIgMD), primer immün yetmezlikler arasında nadir görülen bir bozukluktur. IgM düzeyinin yaşa göre düşük olması ile tanımlanır, diğer immünoglobulin düzeyleri normaldir. Hacettepe merkezli geniş seride bildirilen 33 sIgMD hastasının yaklaşık dörtte biri asemptomatiktir. En sık başvuru nedeni solunum ve cilt enfeksiyonlarıydı. Hastaların %18' inde kromozomal anomali (Down sendromu, 22q11.2 delesyonu vb.) ve yine %18' inde otoimmün hastalıklar (Behçet, ITP, Crohn, Guillain-Barré sendromu) tespit edilmiştir.

Tanı, tekrarlayan enfeksiyonlar veya otoimmünite varlığında yapılan değerlendirmede, serum IgM düzeyinin düşük bulunmasıyla konur. Ancak tanı öncesinde geçici hipogammaglobulinemi ve sekonder nedenler dışlanmalıdır. sIgMD tanısı alan hastalarda malignite (özellikle hematolojik) gelişme riski de raporlanmıştır.

Tedavi semptomlara yöneliktir. Sık enfeksiyon geçiren hastalarda antibiyotik profilaksisi uygulanabilir. Otoimmünite açısından dikkatli izlem önerilir. IVIG tedavisi yalnızca özel durumlarda düşünülmektedir. Aşı yanıtları bozulabileceğinden konjuge aşılar ön plandadır. Canlı aşılar, ağır immün yetmezlik dışlanmadan uygulanmamalıdır.

IgG Alt Sınıf Eksiklikleri

IgG alt sınıf eksiklikleri, total IgG düzeyleri normal olan bireylerde IgG1, IgG2, IgG3 veya IgG4 alt gruplarından birinin veya birkaçının düşük olmasıyla tanımlanır. IgG2 eksikliği çocuklarda daha sık görülür ve kapsüllü bakterilere (*Streptococcus pneumoniae*, Hib) karşı bağışıklıkta kritik rol oynar. IgG3 eksikliği erişkinlerde daha yaygındır ve *Moraxella catarrhalis* gibi patojenlerle enfeksiyon riski artar.

Çoğu hastada semptom yoktur; ancak tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, bronşiektazi, menenjit gibi durumlar gelişebilir. Özellikle çocukluk çağında IgG2 eksikliğine eşlik eden IgA eksikliği sıktır. Polisakkarit aşı yanıtı değerlendirilmeli, yanıt yetersizse SAD veya CVID gibi tanılar dışlanmalıdır.

Tedavi, hastanın klinik durumuna göre değişir. Hafif vakalarda enfeksiyon dönemlerinde antibiyotik tedavisi yeterli olabilir. Ciddi veya sık enfeksiyon varsa IVIG tedavisi ve aşı takviyesi önerilir. İzlemde alt sınıf düzeyleri ve aşı yanıtları yıllık olarak değerlendirilmelidir.

Selektif Antikor Eksikliği (SAD)

Selektif antikor eksikliği, normal total IgG, IgA ve IgM düzeylerine rağmen, özellikle polisakkarit antijenlere (örneğin PPSV23) karşı yeterli yanıt verilememesi ile karakterizedir. En sık olarak 2 yaş sonrası çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Tanı, konjuge aşılarla normal, polisakkarit aşılarla yetersiz antikor yanıtı ile konur. Tanı öncesi diğer primer immün yetmezlikler dışlanmalıdır. Hafıza B hücrelerinin düşük olması, daha ağır seyir ve uzun süreli izlem ihtiyacını öngörebilir. Bronşiektazi, splenomegali ve otoimmünite gelişebilir. Tedavi; konjuge aşılarla immünite sağlanamayan, sık enfeksiyon geçiren hastalarda antibiyotik profilaksisi veya IVIG başlanmasını içerir.

Selektif IgE Eksikliği

Selektif IgE eksikliği, serum IgE düzeyinin 2.5 kIU/L altında olması ile tanımlanır. Bu eksiklik genellikle klinik pratikte göz ardı edilse de son yıllarda otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit), hematolojik maligniteler (özellikle lösemi/lenfoma) ve CVID gibi immün yetmezliklerle ilişkisi ortaya konmuştur.

IgE eksikliği bulunan bireylerin yaklaşık %18' inde otoimmün hastalıklar, %27' sinde alerjik hastalıklar (AD, ilaç alerjileri, astım, AR) raporlanmıştır. Çalışmalarda, düşük IgE düzeyine sahip bireylerde hematolojik malignitelerin görülme oranının normal IgE düzeyine sahip bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (OR $\approx$ 15).

Tedavi spesifik değildir. Düşük IgE düzeyi, altta yatan başka bir immün yetmezliği gösterebileceğinden bu hastalar IgA, IgM ve IgG düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Otoimmünite, enfeksiyon ve malignite açısından düzenli izlem gerektirir. Düşük IgE düzeyleri aynı zamanda CVID, XLA, hipermutasyon defekti gibi diğer immün bozukluklarla birlikte de görülebilir.

İLETİŞİM

Bilimsel Sekreterya



Türkiye Ulusal Allerji Ve Klinik İmmünoloji Derneği
Mustafa Kemal Mh. 2124 Sk. Yaşam İş Merkezi No:16/3-4
Söğütözü / Çankaya / Ankara
Tel: 0 312 219 66 31 / Faks: 0 312 258 66 57
E-posta: sekreter@aid.org.tr

Organizasyon Sekretaryası



Monterra Kongre Etkinlik Org. Tic. A.Ş.
Cumhuriyet Cd. Çamlıca Sk. No: 4/1 A12 Göktürk 34077 Eyüp / İstanbul
Tel: +90 212 322 77 85
E-posta: kongre@monterra.com.tr
www.monterra.com.tr