

# AĞIR KOMBİNE İMMÜNİYETMEZLİKLERDE İMMÜNOLOJİK FENOTİPLER: (7 YILLIK DENEYİMLERİMİZ)

Ayşe METİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik İmmünoloji Kliniği, ANKARA

Yazışma Adresi:  
Doç. Dr. Ayşe METİN  
S.B. Ankara, Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik İmmünoloji Kliniği, ANKARA  
Tel: 0312 5969657  
Faks: 0312 3472330  
E-posta: drmetin@anet.net.tr

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Ağır kombine immünyetmezlik (KIY) nadir, fakat fatal bir sendrom olup T ve B lenfosit fonksiyonlarının belirgin derecede eksikliği ile karakterizedir. KIY' ların ilk kez tanımlandığından bu yana geçen 50 yıl içinde genetik orijini birbirinden oldukça farklı bir grup hastalıktan oluştuğu anlaşılmıştır. Sebeplerin farklı oluşuna karşın tüm KIY tiplerinde klinik özellikler aynıdır. Enfeksiyonlara duyarlılık, kemik iliği nakli yapılmadığı takdirde hastayı bebeklik döneminde ölüme götürür. Hastaların büyük bir kısmında lenfopeni bulunur. Lenfosit altgruplarının akım sitometrik analizi ile tayini KIY fenotipleri arasında çok açık bir tiplendirmeyi mümkün hale getirmektedir.

**Gereç ve Yöntemler:** Klinik ve laboratuvar olarak kombine immün yetmezlik kriterlerine uyan 44 hastada T ve B hücre sayıları hastanemizin Akım Sitometri laboratuvarında (Beckman Coulter, Epics XL™-MCL; System II™ software; Miami, Florida, USA) anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD16, anti-CD56 ve anti-CD19 monoklonal antikorları kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının absöüt lenfosit sayıları karşılaştırıldı

**Bulgular ve Sonuçlar:** Tüm hastaların klinik başvuruları birbirine benzer olup, oral ve diaper kandidiazis, viral (interstisyel) veya bakteriyel pnömoniler, gram-negatif sepsis, persistan diare ve gelişme geriliği en sık rastlanan problemler olarak karşımıza çıkmışlardır. Türkiye' den bildirilen en büyük grup olan KIY popülasyonumuz, bu nadir sendromdan şüphelenilmesini sağlayacak karakteristik klinik ve fenotipik özellikleri vermektedir. Absöüt lenfosit sayısı en faydalı tarama testidir. Çalışmaya alınan 44 KIY' lı hastanın % 95' inde ALS 3000/mm<sup>3</sup> ün altındaydı. Oysa benzer enfeksiyonları olan ve immünyetmezliği olmayan 43 hastanın sadece birinde ALS bu değerin altında bulundu. Bu bulgudan yola çıkarak 1 yaşın altında, alt solunum yolu, gastrointestinal sistem veya cilt enfeksiyonları ile başvuran ve lenfosit sayıları 3000/mm<sup>3</sup>ün altında bulunan hastaların immün yetmezlik açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesini önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kombine İmmün Yetmezlik

## IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES IN SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY (OUR 7 YEARS EXPERIENCES)

### SUMMARY

**Introduction:** Human combined immunodeficiency (CID) was first reported more than 50 years ago. It is now known that CID can be caused in humans by mutations of many different genes and the likelihood is that there are other causes yet to be discovered. Regardless of the underlying defect infants with this syndrome are lymphopenic and have profound deficiencies of T and B cell numbers and function. Recognition of the characteristic lymphopenia can result in early diagnosis-even at birth. Flow cytometric studies have shown that there are unique lymphocyte phenotypes for the various genetic forms of CID.

**Materials and Methods:** Fourteen-four patients who fulfill the criteria of CID, flow cytometric analysis were performed by using Beckman Coulter, Epics XL™-MCL; System II™ software; Miami, Florida, USA. Monoclonal antibodies, anti-CD3, anti- CD4, anti-CD8, anti-CD16, anti-CD56 and anti-CD19 were also purchased from Beckman Coulter. Absolute lymphocyte numbers of patient and control groups were compared statistically.

**Results and Discussion:** Affected infants all presented with common problems such as oral moniliasis, diarrheas, severe pneumonias and failure to thrive in the first few months of life. Our CID group which is amongst the largest groups presented from Turkey, showed the clinical features necessary to suspect from this rare syndrome and the distribution of the CID phenotypes in Turkey. The 44 CID patients seen in 7 years, 95% showed ALC<3000/mm<sup>3</sup> while only one patient of the control group with the similar infections had ALS<3000/mm<sup>3</sup>. This study demonstrated the potential of ALC to diagnose CID routinely under 1 year of age showing severe infections. We suggest that if the ALC of <3000/mm<sup>3</sup> is seen, efforts should be made for the early diagnosis of CID.

**Key Words:** Combined Immunodeficiency

### GİRİŞ

Ağır kombine immünyetmezlik (KIY) nadir, fakat fatal bir sendrom olup T ve B lenfosit fonksiyonlarının belirgin derecede eksikliği ile karakterizedir. Kombine immün yetmezliklerin ilk kez tanımlandığından bu yana geçen 50 yıl içinde genetik orijini birbirinden oldukça farklı bir grup hastalıktan oluştuğu anlaşılmıştır (1-10). KIY içinde yer alan ağır combine immünyetmezlikler (AKIY) grubu ise T ve B lenfosit alt gruplarının varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırılmaktadır (2). Örneğin bir hasta, T-B+NK-AKIY olarak sınıflandırılıyorsa bu periferik kanda T ve NK hücre sayılarının belirgin olarak düşük

olduğunu gösterir ve bu nedenle büyük olasılıkla T-B+NK-AKIY nedeni olduğu bilinen bir mutasyon taşımaktadır (örn.  $\gamma c$  veya JAK-3 eksikliği). Bu tip sınıflandırma AKIY' lı hastalarda altta yatan genetik mutasyonu tespit etme girişimi açısından faydalıdır ama bu tip bir sınıflandırma sistemini tam olarak anlayabilmek için lenfosit gelişim ve işlevi için gereken genetik ve hücrenel gereksinimleri iyi anlamak gerekir (1,3).

T lenfositlerin yabancı antijenlere cevap verirken yaşamını sürdürebilmesi ve çoğalabilmesi için reseptörleri aracılığı ile doğru sinyalleri almaya gereksinimi vardır. KIY fenotipine yol açan birçok

genetik sebepler lenfosit sinyal iletimi ve büyüme faktörlerinin olmamasına yol açan eksiklikler sonucu gelişir.  $\alpha\beta$  TCR (T-hücre reseptörü), MHC (insanda HLA) kompleksinin yapısı içinde antijeni tanıdığı zaman TCR ile fiziksel olarak temasta olan CD3 kompleksi alt üniteleri aracılığı ile sinyal iletimi oluşur. CD3  $\delta$  veya  $\epsilon$  zincirlerinden birinin eksikliği dolaşımda T lenfosit sayılarının azalmasına ve T-B+NK+ AKIY fenotipine yol açar. Cd3 kompleksi aktifleşme sinyalini tirozin kinaz molekülü ZAP-70' e iletir. ZAP-70 defekti olan hastalarda periferik dolaşımda CD8+T hücreler çok düşük düzeylerde bulunurken CD4+T hücreler normal sayılardadır. T hücre alt grupları üzerindeki CD4 ve CD8 molekülleri T hücrenin antijeni sunan hücre ile ilişkisini kolaylaştırmak için sırası ile MHC sınıf II ve sınıf I molekülleri ile adezyon gösterirler. CD45 molekülü de sinyal kompleksinin eski durumuna dönmesini sağlayan bir moleküldür. CD45 eksikliği olan hastada T-B+NK+ KIY klinik fenotipi gösterilmiştir. T hücrenin yaşaması için TCR/CD3 aracılığı ile doğru sinyal oluşumuna gereksiniminin yanısıra yaşam ve fonksiyonu için birçok sitokin (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21) ile uyarılmaya da gereksinimi vardır. T ve B hücre sinyal iletimini etkileyen genetik eksiklikler gibi, bilinen bazı genetik defektler de T ve B hücrenin gelişim ve yaşamını kısıtlar. T- ve B-hücre reseptörlerinin (yüzey Ig' ler ve TCR' ler) çeşitliliği V-(D)-J rekombinasyonu olarak adlandırılan somatik gen rekombinasyonu sayesinde meydana gelir. Sadece lenfositlerde bulunan RAG1 ve RAG2 genlerinin kodladığı endonükleazlar V, D ve J gen ünitelerinin iki ucundaki rekombinasyona has bölgeler ile birleşerek buralarda çift sarmal DNA kırığı oluşturur. Transkripsiyon sonrası genom bütünlüğünü korumak için etkin bir çift sarmal DNA tamiri gereklidir. Bugüne kadar bu tamir yolağında keşfedilen proteinlerden Rag1 ve Rag2 Artemis, XRCC4, DNA-IV Ligaz ve Cernunnos eksikliklerinde T-B-NK+ KIY klinik fenotipi oluşur. İşlevsel TCR gelişimi için T lenfositlerin timusta antijen-MHC kompleksleri ile teması, gelişmeleri sırasında yaşam sinyalleri alabilmeleri için de gereklidir. MHC sınıf I ve sınıf II moleküllerinin antijen sunan hücreler

üzerinde normal olarak gösterilebilmesi için gerekli birkaç gen bulunmuştur. Sınıf I moleküllerinin normal gösterimi için antijen işleyici polipeptitler ile ilgili taşıyıcı (kısaca Tap1 ve Tap2 proteinler) sitoplazmadaki antijenik peptitleri endoplazmik retikulumda bekleyen MHC sınıf I moleküllerine yükler. TAP1 veya TAP2 gen defektleri hücre yüzeylerinde MHC sınıf I gösterimine engel olur ve sonuçta timustaki gelişimleri için MHC sınıf I' e bağımlı olan CD8 süpresör/sitotoksik T lenfositlere periferik dolaşımda rastlanmaz (Bare Lenfosit sendromu Tip1). Benzer şekilde CD4+ T lenfositlerin timustaki gelişimleri için de TCR' lerinin antijen-MHC sınıf II kompleksleri ile etkileşmesi gereklidir. MHC sınıf II genlerinin sentezini sağlayan transkripsiyon faktörlerinin defektleri de dolaşımda CD4+ T lenfosit yokluğuna yol açar. Bunlar RFX5, RFXAP, RFXANK ve CIITA gen ürünleridir (Bare lenfosit sendromu Tip2). 22q11.2 mikrodelesyon sendromlarından Di George sendromu Tip1' de Tbx1 geninin heterozigot eksikliğinin bulunduğu ortaya kondu. Tbx1' in brakial aparat ve kardiyak ana damarlarının gelişimi sırasında nöral krest hücrelerinin normal migrasyonu için gerekli bir transkripsiyon faktörü olduğu ortaya kondu. Bu transkripsiyon faktörünün yetersizliği SSS, paratiroid bez, kalp, hipofiz, tiroid, timus, iskelet sistemi, gastrointestinal traktus ve böbrekler gibi birçok ortahat yapı ve organlarının anormal gelişimine yol açmaktadır.

Sebeplerin farklı oluşuna karşın tüm KIY tiplerinde klinik özellikler aynıdır. Enfeksiyonlara duyarlılık, kemik iliği nakli yapılmadığı takdirde hastayı bebeklik döneminde ölüme götürür. Hastaların büyük bir kısmında lenfopeni bulunur. Tümünde timus çok küçük olup, ağırlığı 1 gr' ın altındadır ve lenfosit içermez. Hassal korpüskülleri ve kortiko-medüller ayırım yoktur. T ve B lenfosit fonksiyonları belirgin olarak bozuk olmasına karşın dolaşımlarındaki lenfosit fenotipleri oldukça heterojendir.

Biz burada Haziran 2000 ve Mayıs 2007 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik İmmünoloji

Kliniğinde değerlendirilen KIIY' lı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini gözden geçirdik.

### GEREÇ VE YÖNTEMLER

**Hastalar:** 44 hastanın tanı sırasındaki yaşları 1 günlükten 20 ayağa kadar değişiyordu. Tüm hastalar klinik ve laboratuvar olarak kombine immün yetmezlik kriterlerine uymaktaydılar (1). Komplet Di-George Sendromu (Parsiyel Di-George send. olan vakalar hariç tutuldu), majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijen eksikliği (Bare Lenfosit Sendromu) ve saptanabilen T lenfosit varlığı ile seyreden kombine immünyetmezlik formları (T+B+KIIY) çalışmaya dahil edildi. 44 aileden 34' ünün soy geçmişlerinde ciddi enfeksiyonla erken bebeklik döneminde kaybedilen kardeş öyküleri vardı. Kardeşler dışında diğer yakın akrabalarında KIIY tanısı almış veya şüphesi bulunan bebek ölümleri de vardı. Hastalar Türkiye' nin çeşitli şehirlerinden hastanemize immune yetmezlik şüphesi ile refere edilmişlerdi.

**İmmünolojik Çalışmalar:** T ve B hücre sayıları 2006 yılından önce HÜTF Pediatrik Hematoloji Akım Sitometri laboratuvarında, bundan sonra ise hastanemizin Akım Sitometri laboratuvarında (Beckman Coulter, Epics XL™-MCL; System II™ software; Miami, Florida, USA) anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD16, anti-CD56 ve anti-CD19 monoklonal antikorları (Beckman Coulter) kullanılarak yapıldı. Aynı gün yapılan tam kan sayımları ve periferik yaymaları manuel olarak değerlendirildi. Serum IgG, IgM ve IgA düzeylerinin ölçümü nefelometrik olarak hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarında yapıldı. HLA tiplendirmesi mikrositotoksitesite yöntemi ile Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarında, PCR yöntemi ile moleküler HLA tiplendirmeleri ise HÜTF Pediatrik İmmünoloji Laboratuvarında yapıldı. Lenfosit blastik transformasyon çalışmaları ve eritrosit ADA ve PNP düzeyleri spektrofotometrik olarak yine HÜTF Pediatrik İmmünoloji Laboratuvarında yapıldı. Teknik imkansızlık nedeniyle ülkemizde yapılamayan gen mutasyon

analizi çalışmaları bazı hastalarda ilgili yurtdışı immünoloji merkezleri ile bağlantı kurularak yapılması sağlandı ve mutasyonlar bu ailelerin daha sonraki gebeliklerinde prenatal tanı amacıyla kullanıldı.

### BULGULAR

**Demografik Bulgular:** 44 hastanın 30' u erkek, 14' ü kızdı. Hastalar aile olarak analiz edildiğinde 44 ailenin 25' inde (% 56.8) sadece erkek hastalar mevcuttu.

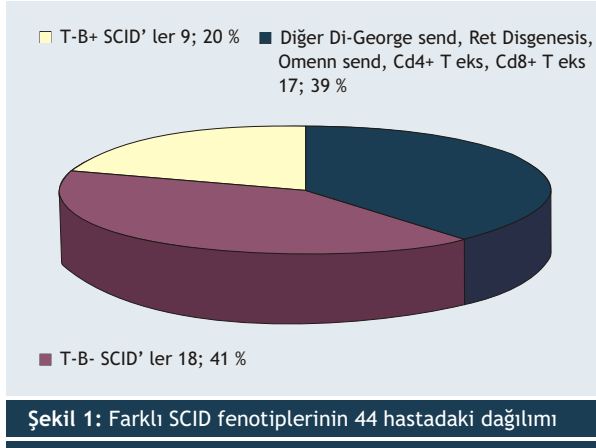
**Klinik Prezantasyon:** Hastalarımızda KIIY tanısı sırasında ortalama yaş 150 gün ( 5 ay) olarak saptandı. Prenatal olarak tanı alan veya KIIY' lı kardeş ölüm öyküsü nedeniyle doğar doğmaz incelenen 3 hasta hariç tüm hastaların klinik prezantasyonları birbirine benzer tablolar ile olmuştur. Oral ve diaper kandidiazis, viral (interstisyel) veya bakteriyel pnömoniler, gram-negatif sepsis, persistan diare, ve gelişme geriliği en sık rastlanan problemler olarak karşımıza çıkmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Hastalarımızın başvuru semptomları

Oral moniliazis	% 99
Pnömoni	% 89
İshal	% 67
Cilt enfeksiyonları	% 55
Büyüme geriliği	% 75

**KIIY Tipleri:** Komplet Di-George Sendromu (9 vaka), Bare-Lenfosit sendromu-Tip II (2 vaka), ve saptanabilen bir T hücre varlığı ile seyreden kombine immün yetmezliklerden de Artemis gen eksikliği (1 vaka), Omenn sendromu (2 vaka), Retiküler Disgenезis (1 vaka), CD8+ T lenfosit yokluğu (1 vaka), CD4+T lenfosit yokluğu (1 vaka) dışında sebebi saptanamayan AKIIY' lı 27 hasta içinde 18 vaka T- B- (% 66), 9 vaka ise T- B+ (% 33) AKIIY olarak sınıflandırıldılar.

T- B - AKIIY, 10 erkek, 8 kızda saptanmıştır. Böylece 44 KIIY ailesinin % 41' inde T-B- AKIIY vardı. Bu



ailelerin tümünde akraba evliliği bulunduğu için bu vakalar otozomal-resesif olarak kabul edilmiştir. Geri kalan 9 hasta ( 4 erkek, 5 kız ) T- B+ AKIY fenotipi göstermekteydi. Bu hastaların mensup olduğu 9 aileden 5' inde akraba evliliği söz konusu olmayıp bu ailelerden 3' ünde birden fazla hasta çocuk vardı ( 2 ailede 3' er erkek kardeş ölümü, 1 ailede 2 erkek kardeş ölümü). Kırk dört KIY ailesinin % 11.3' ünü oluşturan bu grup X' e bağlı geçiş gösteren AKIY olarak kabul edildi. Bu grupta akraba evliliği bulunan 4 aileden 2' sinde hem kız hem erkek çocuklarda AKIY vardı. Diğer 2' sinde ise kız veya erkek bir hasta çocuk saptanmıştı. (Şekil 1) CD4+ T hücre eksikliği saptanan hastada immünolojik bulgular KIY+ maternal-fötal engrafman ile uyumlu bulundu. (CD3+T: 61.6 %, CD4+T: 8%, CD8+T:41%, CD19+B: 3 % CD20+B:1 %, CD45RO: 60%, DR:46%, CD16+56: 36 %. TCR

'rearrangement analizi' ile klonal proliferasyon saptanması, PHA, Con A ve CD3 ile periferik kan lenfosit blastik transformation testinin düşüklüğü).

**İmmünolojik Bulgular:** Her iki nedeni bilinmeyen AKIY tipinde de serum Ig konsantrasyonları düşük bulunmuştur. Lenfosit altgruplarının akım sitometrik analizi ile tayini AKIY fenotipleri arasında çok açık bir tiplendirmeyi mümkün hale getirmektedir. Absolü T hücre sayıları çoğu hastada oldukça düşük sayıda veya hiç bulunamadı. B lenfositlerin de ya hiç bulunmadıkları ya da normal veya çok yüksek sayılarda buldukları tespit edilmiştir. Hem T-B- hem de T-B+ AKIY hastalarında NK hücrelerinin % ve absolüt sayılarının normal veya yüksek olduğu saptandı. Lenfosit profilleri farklı olmakla beraber her iki grupta da mitojenlerle (PHA ve Con A) elde edilen lenfosit proliferatif cevapları kontrollere göre çok belirgin olarak düşüklük göstermekteydi (data gösterilmedi).

Her iki tip AKIY hastalarında absolü lenfosit sayıları karşılaştırıldığında en belirgin lenfopeninin T-B- AKIY grubunda ( $1105 \pm 872$ ) olduğu görülmüştür.

### TARTIŞMA

Opportunistik enfeksiyonlar başlamadan önce KIY tanısı alan hastalarda HLA-idantik veya haploidantik kemik iliği transplantasyonu hayat kurtarıcı olduğundan, KIY erken tanısı, pediatrik aciller içinde yer almalıdır (8-10).

Türkiye' den bildirilen en büyük grup olan KIY popülasyonumuz, bu nadir sendromdan şüphe edilmesini sağlayacak karakteristik klinik ve fenotipik

Tablo 2: SCID' li hastaların BK ve absolü lenfosit sayılarının (ALS)\* normal kontrol grubu ile karşılaştırılması

	T-B- SCID		T-B+ SCID		Tüm SCID Grubu		Kontrol Grubu (0-1 Yaş)			
	n=18	n=9	n=44	n=43 Enfeksiyonlu	n=101 Enfeksiyonsuz					
	BK	ALS	BK	ALS	BK	ALS	BK	ALS	BK	ALS
MED	4750	914	17000	2000						
ORT	5725	1105	8752	2072	7238	1588	12541	6096	8942	4368
SD	3341	872	6434	1172	2187	636	5644	5634	4224	2298

\*Lökosit sayıları  $\text{mm}^3$  te olarak verilmiştir.



özellikleri vermektedir. Hastalarımızın ilk geliş bulguları ve bunların görülüş sıklıkları literatürde verilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir (1,2). T-B- ve T-B+ AKIY gruplarının klinik prezantasyon bulgularında da dikkate değer bir fark gözlenmemiştir. Absolü lenfosit sayısı en faydalı tarama testidir. Çünkü AKIY formlarının çoğunda, doğumdan itibaren lenfopeni bulunmaktadır. AKIY vakalarının büyük bir çoğunlukla prezante olduğu 0-1 yaş arasında, süt çocukluğu dönemine göre ALS normal aralığının daha yüksek olduğunun bilinmesi bu sendromdan şüphe edilmesi için şarttır (1,2). Bu çalışmada 0-12 ay arası sağlıklı 101, ve benzer enfeksiyonları olan fakat immünyetmezliği olmayan aynı yaş grubundan 43 hastada ALS bakılmış olup ortalama ALS (sırasıyla 4368 ve 6096./ mm<sup>3</sup>) AKIY grubu ile karşılaştırıldığında ( T-B- grup: 1105 /mm<sup>3</sup>; T-B+ grup: 2072 /mm<sup>3</sup>) fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmaya alınan 44 KİY' li hastanın % 95' inde ALS 3000/mm<sup>3</sup> ün altındaydı. Oysa benzer enfeksiyonları olan ve immünyetmezliği olmayan 43 hastanın sadece birinde ALS bu değer altında bulundu (Tablo 2) bu bulgudan yola çıkarak 1 yaşın altında, alt solunum yolu, gastrointestinal sistem veya cilt enfeksiyonları ile başvuran ve lenfosit sayıları 3000/mm<sup>3</sup> ün altında bulunan hastaların immün yetmezlik açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesini önermekteyiz. Yine de klinik olarak AKIY' dan şüphe edilen bir hastada ALS normal olsa da bu tanıdan hemen uzaklaşılmalıdır.

Nitekim absolü lenfosit sayıları 3000/mm<sup>3</sup> ün

üstünde olan 7 hastanın takibinde düşme gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanılarak 1 yaşın altında ALS 3000/mm<sup>3</sup> ün altında olan hastaların takibinde yapılması gerekenler belirlendi. Buna göre ALS 3000/mm<sup>3</sup> ün altındaysa tekrar edilmeli, eğer yine düşük bulunursa lenfosit alt grupları tayin edilmelidir. Eğer tekrarında ALS yükselmişse ve hasta klinik olarak iyiye daha ileri tetkike gerek kalmamaktadır. (Şekil 2)

Bu seride 44 ailenin % 68' inde ( 30 aile ) eş-akrabalığı bulunmaktaydı. Bu da otozomal-ressesif geçişli AKIY vakalarının sıklığının ülkemizde dünya literatüründe verilen rakamlarla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha fazla olduğunu göstermektedir (8-10). Eş akrabalığı olmayan ve sadece erkek hasta çocuğu bulunan 5 ailede hastalığın X' e bağlı geçiş gösterdiği kabul edildi (% 11.3). Bu oran daha önce AKIY özelliklerini inceleyen bildirimlerde verileden ( 69 ailenin % 77' si; 117 ailenin % 73' ü; 88 ailenin % 81'i) daha düşük bulundu (1.2).

Sonuç olarak ciddi enfeksiyonlar nedeniyle erken klinik şüphe AKIY tanısı için ilk basamaktır. Ancak pediatrik aciller içinde olan AKIY, lenfopeni nedeniyle doğumdan sonraki ilk günlerde, ve eğer aile öyküsü varsa prenatal dönemde tanı alma potansiyeli de olan bir hastalıktır. Şekil 2' deki algoritma hastanın lenfosit alt grup analizi için faydalı bir rehber olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Hong R, Clement L T, Gatti R A, Kirkpatrick C H. Disorders of the T-cell system. In: Stiehm E R. ed. Immunologic Disorders in Infants and Children. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 339-408.
2. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Annu Rev Immunol 2004; 22:625-655.
3. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fisher A, Pock 1, Roijman c, Seger R, Geha RS; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Meeting in Budapest, 2005. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:883-896.
4. Verbsky JW, Grossman WJ. Cellular and Genetic Basis of Primary Immune Deficiencies. Pediatr Clin North Am 2006; 53:649-684.
5. Buckley RH, Schiff RL, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO, Roberts J L, Puck JM. Human severe combined immunodeficiency: Genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. J Pediatr 1997; 130:378-387.

6. Fischer A, Cavazzana-Calvo M, De Saint Basile G, De Villartay JP, Di Santo JP, Hivroz C, Rieux-Laucat F, Le Deist F. Naturally Occuring Primary Deficiencies of the Immune System. *Annu Rev Immunol* 1997;15:93-124.
7. WHO Scientific Group. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1995;99:1-24.
8. Rosen FS. Severe combined immunodeficiency: A pediatric emergency. *J Pediatr* 1997;130:345-346.
9. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiencies. *Arch Dis Child* 1994; 70:260-263.
10. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, Durandy A, Griscelli C, Fisher A. Severe combined immunodeficiency: A retrospective single center study of clinical presentation and outcome in 117 patients *J Pediatr* 1993;123:564-572.