

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

**DİGEORGE SENDROMU TANISI İLE HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ
TAKİBİNDE OLAN HASTALARIN İMMÜNOLOJİK
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve SÜLEYMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ

ANKARA

2021

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

**DİGEORGE SENDROMU TANISI İLE HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ
TAKİBİNDE OLAN HASTALARIN İMMÜNOLOJİK
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve SÜLEYMAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinin her basamağında engin tecrübe ve bilgisi ile yanımda olan, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, iyi bir hekim ve iyi bir insan olma yolunda örnek aldığım sevgili tez hocam Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ'a,

Tez çalışması süresince desteklerini esirgemeyen, yaklaşımları ile pediatri ve immünoloji hakkında ufkumu genişleten değerli hocam Prof. Dr. İlhan TEZCAN'a,

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, ihtiyacım olan her zaman yanımda olan Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ailesinin her bir ferdine,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren değerli hocalarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

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

ÖZET

Süleyman M., DiGeorge Sendromu tanısı ile Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi takibinde olan hastaların immünolojik bulgularının değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.

DiGeorge Sendromu (DGS); üçüncü ve dördüncü faringeal arkın gelişimsel anomalisine bağlı olarak gelişen, en sık görülen genetik hastalıklardan biridir. Klasik triyadı timus bezi hipoplazisi, konotrunkal kalp defekti ve hipokalsemi olan DGS’de fenotipik bulgular ve immün sistem tutulumu geniş bir spektrum gösterir.

Çalışmamızda DGS tanılı hastaların klinik ve immünolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ocak 2000 ile Mart 2019 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji ve /veya Genetik Bölümünde DiGeorge Sendromu tanısı ile izlenmekte olan 72 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı $3,6 \pm 4,8$ yıl, ortalama takip süresi $100 \pm 121,9$ aydı. Yüzde 43,1’inin kadın (n:31) %56,9’unun (n:41) erkek olduğu görüldü, iki (%2,8) hastanın ebeveyninde DGS tanısı vardı. En sık başvuru nedenleri kardiyak nedenler (%30,6), nörolojik nedenler (%15,3), büyüme geriliği (%15,3), enfeksiyonlar (%12,5) ve yarı damak dudaktı (%12,5). Hastaların %36,2’sinin IgM düzeyi, %14,5’inin IgA düzeyi, %5,8’inin IgG düzeyi yaşa uygun referans aralığa göre düşük bulundu. IgE değeri ise hastaların %27,8’inde 5 IU/ml’nin altındaydı. Hastaların %48,5’inin CD4+ lenfosit sayısı, %38,8’inin CD3+ lenfosit sayısı, %22,4’ünün CD19+ lenfosit sayısı, %19,5’inin CD8+ lenfosit sayısı yaşa uygun referans aralığına göre düşük bulundu. CD4+ T_{EMRA} hücreler hastaların yarıya yakınında düşükken CD8+ T_{EMRA} hücreler hiçbir hastada düşük değildi. *Effector memory* CD4+ T hücreler hastaların %11,5’inde, *Effector memory* CD8+ T hücreler hastaların üçte birinde düşüktü. *Transitional* B hücreler hastaların %67,7’sinde düşüktü. Hastaların yarısından fazlasında diğer T ve B hücre alt grup yüzdeleri yaşa uygun referans aralığına göre normaldi. Lenfosit aktivasyonunun hastaların büyük kısmında normal olduğu görüldü. Lenfosit aktivasyonunun azaldığı hastaların önemli bir kısmını IgA değeri düşük olan hastalar oluşturuyordu. Takip

edilen hastalarda en sık görülen bulgular; dismorfik bulgular (%97), konjenital kalp hastalığı (%78,5), gelişim geriliği (%75,7), nöbet (%39,4), hipokalsemi (%30,4), malnütrisyon (%29,9) ve yarı damaktı (%23,9). Altı hastanın (%8,3) izlem döneminde eksitus olduğu görüldü; dört hasta konjenital kalp hastalığı, bir hasta sepsis, bir hastada dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle kaybedildi.

Anahtar kelimeler: DiGeorge Sendromu, 22q11.2 delesyon sendromu, kombine immün yetmezlik

ABSTRACT

Süleyman M., Evaluation of the immunological findings of the patients who were followed up by Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital with the diagnosis of DiGeorge Syndrome, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2021.

DiGeorge Syndrome (DGS) is one of the most common genetic diseases that is developmental anomaly of the third and fourth pharyngeal arch. Phenotypic findings and immune system involvement show a wide spectrum in DGS whose classical triad is thymus hypoplasia, conotruncal cardiac defect and hypocalcemia.

The aim of our study is to evaluate the clinical and immunological characteristics of patients with DGS.

Seventy-two patients who were followed up with the diagnosis of DiGeorge Syndrome in the Immunology and/or Genetics Department of Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between January 2000 and March 2019 were included in the study. The mean age at diagnosis was 3.6 ± 4.8 years, and the mean follow-up period was 100 ± 121.9 months. 43.1% (n: 31) of them were women, 56.9% (n: 41) were men, two (2.8%) patient's parents had a diagnosis of DGS. The most common presentations were cardiac findings (30.6%), neurological findings (15.3%), growth retardation (15.3%), infections (12.5%) and cleft palate (12.5%). Serum IgM, IgA and IgG levels were low according to the age-appropriate reference range in 36.2%, 14.5%, and 5.8% of the patients respectively. The IgE value was below 5 IU/ml in 27.8% of the patients. The CD4+, CD3+, CD19+ and CD8+ lymphocyte counts were low according to the age-appropriate reference range in 48.5%, 38.8%, 22.4% and 19.5% of the patients respectively. CD4+ T_{EMRA} cell percentage was low in approximately half of the patients, while none of the patients had low CD8+ T_{EMRA}. Effector memory CD4+ cells were low in 11.5% of patients, and effector memory CD8+ cells were low in one third of the patients. Transitional B cells were low in 66,7% of the patients. More than half of the patients had normal percentages of other T and B cell subgroups according to the age-appropriate reference range. Lymphocyte activation was normal in most of the patients. The most of the patients with decreased lymphocyte activation had low IgA levels. The most common clinical findings in our patients were

dysmorphism (97%), congenital cardiac defects (78.5%), growth retardation (75.7%), seizure (39.4%), hypocalcemia (30.4%), malnutrition (29.9%) and cleft palate (23.9%). Six (8.3%) out of 72 patients died during the follow-up period. The cause of death was congenital heart disease in four patients, sepsis in one and disseminated intravascular coagulation in one patient.

Keywords: DiGeorge Syndrome, 22q11.2 deletion syndrome, combined immunodeficiency

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLOLAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Primer İmmün Yetmezlikler	3
2.2. DiGeorge Sendromu	7
2.2.1. DiGeorge Sendromu Tanımı ve Tarihçesi	7
2.2.2. DiGeorge Sendromunun Prevalans ve İnsidansı	8
2.2.3. DiGeorge Sendromunun Genetik Özellikleri	8
2.2.4. DiGeorge Sendromunun Patogenezi	11
2.2.4.1 Timusun İmmün Sistemdeki Rolü	11
2.2.4.2 Timik Gelişim	11
2.2.4.3 T Hücrelerin Homeostatik Gelişmesi	15
2.2.4.4 B Hücre Gelişimi	15
2.2.5. DiGeorge Sendromunda İzlenen Klinik Bulgular	17
2.2.5.1 Kraniofasiyel Bulgular	18
2.2.5.2 Kardiyak Bulgular	19
2.2.5.3 İmmünolojik Bulgular	19
2.2.5.3.1 Komplet DGS	20
2.2.5.3.2 Parsiyel DGS	21
2.2.5.3.3 Enfeksiyonlar ve Aşı	23
2.2.5.3.4 Otoimmüniteye Yatkınlık	23
2.2.5.4 Alerjik Bulgular	24
2.2.5.5 Endokrin Bulgular	24
2.2.5.6 Santral Sinir Sistemi Bulguları	25

2.2.5.7	Kulak-Burun-Boğaz Bulguları	26
2.2.5.8	Göz Bulguları	26
2.2.5.9	Gastrointestinal Sistem Bulguları	27
2.2.5.10	Genitoüriner Sistem Bulguları	27
2.2.5.11	Kas İskelet Sistemi Bulguları	28
2.2.5.12	Dermatolojik Bulgular	28
2.2.5.13	Hematolojik ve Onkolojik Bulgular	29
2.2.5.14	DiGeorge Sendromunda Tanı	30
2.2.5.14.1	Prenatal Tanı	32
2.2.5.15	DiGeorge Sendromunda Hastalığın Yönetimi	32
2.2.5.16	DiGeorge Sendromunda Genetik Danışma	36
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.	BULGULAR	40
4.1.	Demografik Özellikler ve Başvuru Bilgileri	40
4.2.	DiGeorge Sendromu Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri	43
4.2.1.	Kraniyofasiyel Bulgular	44
4.2.2.	Konjenital Kalp Hastalığı	44
4.2.3.	İmmünolojik Bulgular	46
4.2.3.1	DiGeorge Sendromu Tanılı Hastaların T Hücre Alt Grup Analizi	53
4.2.3.2	T Hücre Alt Grup Yüzdeleri ile İmmünglobulin Değerleri Arasındaki İlişki	61
4.2.3.3	RTE Hücre Yüzdesi ile Lenfosit Alt Grup Yüzdeleri Arasındaki İlişki	61
4.2.3.4	B Hücre Alt Grup Değerlendirmesi	62
4.2.3.5	B Hücre Alt Grupları ile İmmünglobulin Değerleri Arasındaki İlişki	67
4.2.3.6	Lenfosit Aktivasyon Testi Değerlendirmesi	68
4.2.3.7	Lenfosit Alt Grupları ile T ve B Hücre Alt Grupları Arasındaki İlişki	69
4.2.3.8	Lenfosit Aktivasyon Testi ile İmmünglobulin Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	70
4.2.3.9	İmmünolojik Tedavi	71

4.2.4. Endokrin Bulgular	72
4.2.5. Hastalardaki Diğer Sistemik Bulgular	73
4.2.5.1 Santral Sinir Sistemi Bulguları	73
4.2.5.2 Kulak -Burun -Boğaz Bulguları	74
4.2.5.3 Göz Bulguları	75
4.2.5.4 Gastrointestinal Sistem Bulguları	75
4.2.5.5 Genitoüriner Sistem Bulguları	76
4.2.5.6 Kas İskelet Sistemi Bulguları	76
4.2.5.7 Hematolojik Bulgular	77
4.2.5.8 Enfeksiyonlar ve İlişkili Patojenler	78
4.2.5.9 Genetik Bulgular	79
4.2.6. Eksitus Olan Vakaların Özellikleri	81
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	101
7. KAYNAKLAR	104
EKLER	116
Ek-1. Tez Çalışma Formu	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKİY	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
ASD	Atriyal Septal Defekt
BCG	<i>Bacille Calmette-Guérin</i>
BCR	B Hücre Reseptörü
CATCH 22	<i>Cardiac Anomaly, Abnormal Facies, Thymic Hypoplasia, Cleft Palate, Hypocalcemia, Deletion Within Chromosome 22q11</i>
CHARGE	<i>Coloboma, Heart defect, Atresia Choanae, Retarded Growth and Development, Genital Abnormality, and Ear Abnormality</i>
CD40L	CD40L
CHD7	<i>Chromodidomain Helicase DNA binding protein 7</i>
CMV	Sitomegalovirus
CRKL	<i>Crk-like</i>
CTAF	Konotrunkal Anomali Anormal Yüz Sendromu (<i>Conotruncal Anomaly Abnormal Face</i>)
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DGS	DiGeorge Sendromu
DORV	Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül (<i>Double Outlet Right Ventricle</i>)
EEG	Elektroensefalografi
ESID	Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği
FİSH	Floresan <i>In Situ</i> Hibridizasyon
GVHD	Graft versus Host Hastalığı
IAA	İnterrupted Aortik Ark
ICOS	İndüklenebilir T Hücre Kostimulatörü
ICOSL	ICOS Ligand
Ig	İmmünglobülin
IGF1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
IL	İnterlökin
IQ	<i>Intelligence Quotient</i>
ITP	İmmün Trombositopenik Purpura
IUIS	Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği

IUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği (<i>Intrauterine Growth Retardation</i>)
İVİG	İntravenöz İmmünglobülin
KİY	Kombine İmmün Yetmezlik
KTKA	Konoturunkal Kalp Anomalisi
LCR	Düşük Kopya Tekrarı (<i>Low Copy Repeat</i>)
MCH	Majör Histokompatibilite Kompleks
MLPA	Multiplik Ligasyon-Bağımlı Prob Amplifikasyonu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi (<i>Mean Platelet Volume</i>)
NK	<i>Natural Killer</i>
PA	Pulmoner Atrezi
PİY	Primer İmmün Yetmezlik
PHA	Fitohemaglutinin
PLT	Platelet
RTE	<i>Recent Thymic Emigrants</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows version 23.0) Chicago, USA</i>
SSS	Santral Sinir Sistemi
VCFS	Velokardiyofasial Sendrom
VSD	Ventriküler Septal Defekt
YDİY	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
TA	Trunkus Arteriosus
TBX	<i>T-Box Transcription Factor</i>
T _{EMRA}	<i>Effector Memory T Cells Re-Expressing CD45RA</i>
T _{FH}	Foliküler Yardımcı T Hücreler
TGA	Büyük Arterlerin Transpozisyonu
TOF	Fallot Tetralojisi
TREC	<i>T Cell Recombination Excision Circles</i>
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1 22. kromozomun en sık delesyona uğrayan bölgesindeki genler (Şekil [17] numaralı kaynaktan alınmıştır; LCR: düşük kopya tekrarları)	10
Şekil 4.1 Hastaların başvuru semptomlarının dağılımı	42
Şekil 4.2 Hastaların bölgelere göre dağılımı	43
Şekil 4.3 Yaşa uygun referans aralığa göre immünglobulin değerlerinin dağılımı	49
Şekil 4.4 Yaşa uygun referans aralığa göre lenfosit alt grup yüzdelerinin dağılımı	51
Şekil 4.5 Yaşa uygun referans aralığa göre lenfosit alt grup değerlerinin dağılımı	51
Şekil 4.6 Hastaların yaşa göre CD4+ T hücre yüzdesi	54
Şekil 4.7 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>naive</i> Th yüzdesi	55
Şekil 4.8 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>central memory</i> Th yüzdesi	55
Şekil 4.9 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>effector memory</i> Th yüzdesi	56
Şekil 4.10 DGS tanılı hastaların yaşa göre TEMRA Th yüzdesi	56
Şekil 4.11 DGS tanılı hastaların yaşa göre RTE yüzdesi	57
Şekil 4.12 DGS tanılı hastaların yaşa göre CD8+ hücre yüzdesi	58
Şekil 4.13 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>naive</i> Tc hücre yüzdesi	58
Şekil 4.14 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>central memory</i> Tc hücre yüzdesi	59
Şekil 4.15 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>effector memory</i> Tc hücre yüzdesi	59
Şekil 4.16 DGS tanılı hastaların yaşa göre TEMRA Tc hücre yüzdesi	60
Şekil 4.17 Yaşa uygun referans aralığına göre T hücre alt grup yüzdelerinin dağılımı	60
Şekil 4.18 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>transitional</i> hücre yüzdesi	63
Şekil 4.19 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>naive</i> B hücre yüzdesi	64
Şekil 4.20 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>memory B</i> hücre yüzdesi	64
Şekil 4.21 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>switched memory B</i> hücre yüzdesi	65
Şekil 4.22 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>non-switched memory / marjinal zone like</i> B hücre yüzdesi	65
Şekil 4.23 DGS tanılı hastaların yaşa göre 'active B' hücre yüzdesi	66
Şekil 4.24 DGS tanılı hastaların yaşa göre <i>plasmablast</i> hücre yüzdesi	67
Şekil 4.25 Yaşa uygun referans aralığa göre B hücre alt grup yüzdelerinin dağılımı	67

Şekil 4.26 Yaşu uygun referans aralığa göre lenfosit aktivasyon yüzdelerinin dağılımı

69

Şekil 4.27 Hipokalsemi, kardiyak anomali ve T hücre lenfopenisi birlikteliği,
prognoz

72

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 Primer İmmün Sistem Hastalıklarının Sınıflandırılması	4
Tablo 2.2 Sendromik Özellikleri Olan KİY'ler 1 (Tablo [10] numaralı kaynaktan alınmıştır).	5
Tablo 2.3 Sendromik Özellikleri Olan KİY'ler 2 (Tablo [10] numaralı kaynaktan alınmıştır)	6
Tablo 2.4 Fare ve insanda timik organogenezde rol oynayan transkripsiyon faktörleri	13
Tablo 2.5 22q11.2 delesyon sendromu olan hastaların klinik bulguları (Tablo [19] numaralı kaynaktan alınmıştır)	18
Tablo 2.6 DGS tanılı hastalarda önerilen değerlendirmeler ([71] numaralı kaynaktan alınmıştır)	34
Tablo 4.1 Çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri	41
Tablo 4.2 Kraniofasiyal bulgular	44
Tablo 4.3 Hastaların kardiyovasküler sistem değerlendirme bulguları	45
Tablo 4.4 Konjenital kalp hastalığı tespit edilen hastaların kardiyak bulguları	46
Tablo 4.5 Hastaların tam kan sayımı, immünglobulin ve lenfosit alt grup değerlendirmesi	48
Tablo 4.6 İmmünglobulin değerleri arasındaki ilişki	50
Tablo 4.7 Hastaların T hücre alt grup yüzdeleri	54
Tablo 4.8 Hastaların B hücre alt grup yüzdeleri	62
Tablo 4.9 Hastaların lenfosit aktivasyon testindeki ekspresyon yüzdeleri	68
Tablo 4.10 Hastaların lenfosit aktivasyon testi ile immünglobulin değerlerinin yaşa göre dağılımı	70
Tablo 4.11 DGS tanılı hastaların immünolojik tedavileri	71
Tablo 4.12 Hastaların endokrin bulguları	73
Tablo 4.13 Hastaların SSS bulguları	74
Tablo 4.14 DGS tanılı hastaların Kulak -Burun -Boğaz Bulguları	75
Tablo 4.15 Hastaların göz bulguları	75
Tablo 4.16 Hastaların gastrointestinal sistem bulguları	76
Tablo 4.17 Hastaların hematolojik bulguları	77

Tablo 4.18 Hastaların trombosit özellikleri	77
Tablo 4.19 DGS tanılı hastalarda görülen enfeksiyonlar	78
Tablo 4.20 DGS tanılı hastalarda izole edilen mikroorganizma türleri, üreme yerleri ve sayıları	78
Tablo 4.21 Hastaların genetik verileri	80
Tablo 4.22 Eksitus olan hastaların klinik bulguları	81

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün sistem; mikroorganizmalara karşı savaşta görev alır, kendinden olan ile olmayanı ayırt eder, böylece bireyin sağlam ve sağlıklı bir yaşam sürmesini sağlar.

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistem bileşenlerindeki niceliksel ve/veya niteliksel eksiklikler sonucu oluşur. Genetik geçişli heterojen bir hastalık grubudur. Bireyin enfeksiyona yatkınlık, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferasyon, malignite ve alerji riskinde artışa neden olur.

Primer immün yetmezliklerin sıklığı batı toplumlarında 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Şimdiye dek 430'dan fazla geni içeren 400'den fazla klinik bozukluk tanımlanmıştır [1, 2].

Kombine immün yetmezlikler (KİY), PİY'in önemli bir grubu olup T lenfositlerin gelişim ve/veya fonksiyonunda ve antikor yapımında eksiklik ve bozukluk ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Ağır kombine immün yetmezlikler genellikle infantil dönemde belirti gösterip mortal seyrederken, diğer kombine immün yetmezlikler erken çocukluk döneminde belirti gösterir.

KİY hastalarındaki genetik defektler hastaların değerlendirilmesinden sonra, T, B, NK hücre varlığına göre ayrılabilen ve olası gen defekti bu immünfenotipe göre belirlenebilmektedir. Eşlik eden özellikleri ve sendromik bulguları olan iyi tanımlanmış immün yetmezlik hastalıklarına ait özgül bulguların bilinmesi, hastalıkların genetik tanılarının doğrulanması için gereklidir.

DiGeorge Sendromu (DGS); timik defektler ve konjenital anomalilerle birlikte olan KİY'e neden olan bir hastalıktır. Genellikle 22. kromozomun uzun kolunda, 24 ardışık gen içeren 22q11.2 bölgesinde yaklaşık 3 megabitlik bir delesyon sonucu oluşur. Çoğu olgu sporadiktir ve 1/4000 insidans ile en sık görülen genetik hastalıklardan biridir [3]. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) 22q11.2 delesyonunun saptanmasında sıklıkla kullanılan yöntem olmakla birlikte multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemi ve mikrodizin analizi de tanıda kullanılmaktadır. Bazı vakalarda genetik defekt tanımlanamayabilir [4].

DiGeorge Sendromunda üçüncü ve dördüncü faringeal arkın gelişimsel anomalisine bağlı fenotipik bulgular görülür. Konotrunkal kardiyak defektler

(ventriküler septal defekt (VSD), sağ arkus aorta ve Fallot tetralojisi), timik hipoplazi ve buna bağlı KİY, velofaringeal yetmezlik, yarık damak, paratiroid disfonksiyonu, hipokalsemi, kraniofasiyal dismorfizm, yapısal santral sinir sistemi anomalileri (polimikrogri, kraniosinostoz), otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, nadiren hipotiroidi, şaşılık ve sağırlık görülebilir [5]. Öğrenme bozuklukları, hafif zihinsel yetersizlik izlenir.

DiGeorge Sendromunda klinik fenotipin ağırlığı ile immünolojik bulgular arasında ilişki gösterilememiştir [6]. Enfeksiyonlar, alerjik bulgular, otoimmünite, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve döküntünün eşlik ettiği lenfoproliferatif hastalık görülebilmektedir. DGS tanılı hastalarda immün sistem tutulumu, hafif naif T hücre lenfopenisi olan klinik olarak sağlıklı bireylerden bozuk T hücre fonksiyonları ile düşük T hücre sayıları olan bireylere kadar geniş bir spektrum gösterir.

Çocukluk çağında immün yetmezlikler geç tanı almakta olup tekrarlayan enfeksiyonlar ve bunların komplikasyonları morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Çocukluk çağında görülen primer immün yetmezliklerin önemli bir kısmını oluşturan DiGeorge Sendromu düşünüldüğünden daha sık görülmekte, çok farklı fenotipik prezentasyonlarda karşılaşılmakta, tanı için yapılan genetik incelemeler ise zaman almaktadır.

Bu çalışma ile DGS tanılı hastaların klinik bulgularının, hastalığın seyrinin, genetik, fenotipik ve immünolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız ile tespit edilen ve ayırıcı tanıda önemli olabilecek bulgular, diğer disiplinlerce saptanacak bulguları (yarık damak-dudak anomalisi, öğrenme güçlüğu gibi) olan hastaların DGS yönünden araştırılmasına katkı sağlanayak hastalığın daha kolay tanı almasını sağlayabilir. Ayrıca bu çalışma DGS tanısı ile takip edilen hastaların tanı, takip ve tedavilerini planlamada yol gösterici olacak; bu hastaların tanı, takip ve tedavi hedeflerini belirlemeye katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler; immün sisteme ait hücrelerin gelişmesinde, farklılaşmasında, işlev görmesinde ve/veya immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan kritik moleküllere ait genlerde oluşan mutasyonların neden olduğu heterojen bir hastalık grubudur. İmmün yetmezliklerde klinik spektrum oldukça geniştir. Bazıları hayatın geç döneminde bulgu vermesine rağmen daha çok doğumdan hemen sonra belirti ve bulgular görülmektedir.

Primer immün yetmezlikler genellikle yaşamın erken döneminde fırsatçı mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyonlar, kronik ishal ve büyüme geriliği ile klinikte karşımıza çıkar. Ciddi enfeksiyonların yanında granülomlarla karakterize immün disregülasyonlar, hepatomegali, splenomegali, otoimmün sitopeni, lenfoproliferatif hastalık ve malignite primer immün yetmezlikli bireylerde sık görülür [7].

Primer immün yetmezlikler çocuklukla tek gen hastalıklarından oluşmaktadır. Monogenik hastalıklarda klinik tablolar bazen tam klinik penetransın olmaması nedeniyle farklı olabilmektedir. Hastalık penetransı, ekspresyon değişkenliği, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler, PİY'lerin fenotipik çeşitliliğine de katkıda bulunabilir [8].

T ve B lenfosit ilişkili PİY fizyopatolojik olarak 11 grup içinde değerlendiriliyor olup bunlar; istirahat hali, sağ kalım, düzenleyici işlevler, hücre gelişimi, antijen sunumu, aktivasyon, kostimülasyon, proliferasyon, metabolik adaptasyon, göç, hafıza oluşumu, efektör fonksiyonlar ve yaşlanma ile ilgilidir [9].

Primer immün yetmezlikler 2017 yılında Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) PİY Uzman Komite tarafından hazırlanan makalede 9 alt gruba ayrılmıştır [10].

Tablo 2.1 Primer İmmün Sistem Hastalıklarının Sınıflandırılması

1-Kombine İmmün Yetmezlikler
2-Sendromik özelliği olan kombine immün yetmezlikler
3-Primer antikor eksiklikleri
4-İmmün disregülasyon hastalıkları
5-Fagositer hücre hastalıkları
6-Doğal bağışıklık hastalıkları
7-Otoinflamatuvar hastalıklar
8-Kompleman eksiklikleri
9-Primer immün yetmezliklerin fenokopileri

Bu sınıflandırmaya göre araştırmamızda yer alan DiGeorge Sendromu tanılı hastalar altta yatan genetik defektlerine göre ‘Sendromik özelliği olan kombine immün yetmezlikler’ grubunda yer almaktadır.

Kombine immün yetmezlikler T lenfositlerin gelişim ve/veya fonksiyonunda bozukluk ve antikor yanıtında yetersizlikle seyreden heterojen bir hastalık grubudur [11]. Sıklığının 75000-100000 canlı doğumda bir olduğu düşünülmekte olup ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde sadece AKİY (Ağır Kombine İmmün Yetmezlik) görülme sıklığı 1/10000’e yükselmektedir .

Kombine immün yetmezliklerin daha ciddi formu olan AKİY’de periferik T hücre fonksiyonunda tam eksiklik vardır. Bunun yanında diğer KİY’lerde T hücrelerin sayı ve/veya fonksiyonunda rezidüel eksiklik görülür [8].

Sendromik özellikleriyle tanımlanan KİY’ler, 2017 yılında IUIS PİY Uzman Komite tarafından hazırlanan makalede; konjenital trombositopeni, DNA tamir defekti, immünoosseöz displazi, konjenital anomalilerle birlikte timus defekti, hiper IgE sendromu, diskeratozis konjenita, vitamin B12 ve folat metabolizmasında defektler, immün disregülasyon ile anhidrotik ektodermal displazi ve diğer olmak üzere 9 başlık altında Tablo 2.2 ve Tablo 2.3’ teki gibi sınıflandırılmıştır [10].

Tablo 2.2 Sendromik Özellikleri Olan KİY'ler 1 (Tablo [10] numaralı kaynaktan alınmıştır).

Sendromik Özellikleri Olan KİY			
Konjenital trombositopeni	DNA tamir defekti	İmmünoosseöz displazi	Konjenital anomalilerle birlikte timik defekt
XL, trombositopeni, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kanlı ishal, egzema, lenfoma, otoimmün hastalık, Ig A nefropatisi, küçük trombositler, azalmış Ig M, polisakkarit antijenlere karşı azalmış antikor cevabı, normal B lenfosit, T lenfosit sayısında progresif azalma, anti-CD3 e azalmış T lenfosit cevabı Wiskott Aldrich Sendromu (WAS) (LOF) OR, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, egzema, kanlı ishal. WAS proteini yok. Artmış ya da azalmış küçük trombositler, artmış Ig E, normal ya da azalmış B lenfosit, azalmış T lenfosit sayısı, anti-CD3'e azalmış lenfosit cevabı WIP defekti (WIPF1) OR, tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar, kolit ve vaskülitler. Hafif trombositopeni, normal trombosit sayısı, otoantikor varlığı, eozinofili, defektif Arp2/3 ve filament dallanması, yüksek Ig A ve Ig E ARBC1B defekti (ARPC1B)	Ataksi, talenjektazi, pulmoner enfeksiyonlar, lenforetiküler ve diğer kanserler, alfa-fetoprotein seviyesinde yükselme, radyosensitivite, kromozomal kırılma ve translokasyonlar, Ig A, Ig E ve Ig G subgruplarında genellikle azalma, artmış Ig M, azalmış antikor çeşitliliği, T lenfosit sayısında progresif azalma, mitojenlere anormal proliferasyon cevabı Ataksi talenjektazi (ATM)	Metafizyal dizostozisle kısa ekstremiteli cücelik, seyrek saç, anemi, nötropeni, kemik iliği yetmezliği, kanserler, bozulmuş spermatogenez, bağırsak nöral displazisi, normal veya azalmış Ig seviyesi, azalmış T hücre, hasarlı lenfosit proliferasyonu Kıkkırdak Saç Hipoplazisi (RMRP)	OD, hipoparatiroidizm, konotrunkal kardiyak malformasyon, velopalatal yetmezlik, fasial dismorfizm, zekâ geriliği, normal veya azalmış T hücre DiGeorge Sd (22q11-pter veya 10 p interstisyel delesyonu) TBX1 yet (TBX1) +renal hastalık, sağırılık Kromozom 10p12-p14 delesyon sd (10p13-p14DS)
Mikrosefali, kuşa benzeyen yüz, lenfoma ve solid tümörler, artmış radyosensitivite, kromozomal kırılma, Ig A, Ig E ve Ig G subgruplarında genellikle azalma, artmış Ig M, azalmış antikor çeşitliliği, T lenfosit sayısında progresif azalma, azalmış B hücre çeşitliliği Nimezen Breakage Sd	Kısa boy, kusa benzeven yüz. eünese duvarlılık, kemik iliği yetmezliği. lösemi. lenfoma. kromozomal kırılma. azalmış Ig Bloom Sd (BLM)	Kısa boy, spondiloeifizyal displazi, IUGR, nefropati, enfeksiyonlar, Kemik iliği yetmezliği, azalmış T hücre Schimke Sd. (SMARKAL1)	OD, koloboma, kalp anomalisi, koanal atrezi, zekâ geriliği, genital anomali ve kulak anomalisi, SSS malformasyonu, düşük TREC, normal veya azalmış T hücre, normal veya azalmış Ig seviyesi, PHA' ne azalmış yanıt CHARGE sd (CHD7, SEMA3E)
Kısa boy, kusa benzeven yüz. eünese duvarlılık, kemik iliği yetmezliği. lösemi. lenfoma. kromozomal kırılma. azalmış Ig Bloom Sd (BLM)	Café au lait lekeleri, lenfoma, kolorektal karsinom, beyin tümörü, HIGM ve anormal antikor cevabı, azalmış swtiched ve non-switched B hücre PMS2 yet (PMS2)	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, lenfadenopati, spondiloeifizyal displazi, IUGR, retinal distrofi, fasial dismorfizm, +/- mikrosefali, normal Ig seviyesi, spesifik antikor çeşitliliğinde azalma MOPD1 yet. (RNU4ATAC)	
Nötropeni, azalmış NK hücreleri, azalmış veya normal T ve B hücre, artmış Ig A, Azalmış Ig G ve Ig M GINS1 yet (GINS1)	Viral enfeksiyonlar (EBV, HSV, VZV), adrenal yetmezlik, kısa boy, lenfoma, düşük NK MCM4 yet (MCM4)	Platispondili, kifoz, iskelet displazisi, gelişme geriliği, azalmış Ig seviyesi EXTL3 yet. (EXTL3)	
Fasial dismorfizm, mikrosefali, kemik iliği yetmezliği, düşük B hücre, normal Ig seviyesi, lenfopeni ERCC6L2 (Hebo yet) (ERCC6L2)	Kısa boy, ataksiyle motor kontrolde hafif defekt, normal zekâyla öğrenme güçlüğü, mikrosefali, hafif fasial dismorfizm, artmış radyosensitivite, düşük Ig A veya Ig G RNF 168 yet (RNF 168)		
	Tekrarlayan enfeksiyonlar, dissemine BCG enfeksiyonu, otoimmünite, fasial dismorfizm, düşük Ig seviyesi, polisakkarit antikor yanıtı, azalmış B hücre, lenfopeni, TREC yokluğu, azalmış hücre proliferasyonu POLE2 yet (POLE2)		
	Ciddi akciğer hastalığı, timik hipoplazi, kromozomal kırılma, radyasyon duyarlılığı, polisakkarit antijenlere karşı azalmış antikor cevabı, normal Ig G ve Ig A, artmış Ig M, azalmış T hücre, antijen ve mitojenlere zayıf cevap NSMCE3 yet (NSMCE3)		
	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, büyüme geriliği, güneşe hassasiyet, lenfoma, radyosensitivite, düşük Ig A veya Ig G, azalmış antikor cevabı, lenfopeni, azalmış mitojen cevabı Ligaz 1 yet (LIG1)		
	Fasial dismorfik bulgular, makroglossi, bakteriyel/fırsatçı enfeksiyonlar, malabsorpsiyon, malignensi, sitopeni, panhipogamaglobunemi, multiradial yapılanma (Krom.1,9,16), azalmış veya normal T ve B hücre Sentromerik kırılma ile giden immün yetmezlik ve fasial anomaliler (DNMT3B/ZBTB24)		
	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, menenjit, fasial dismorfizm, livedo, kısa boy, düşük Ig M, polisakkarit antikor yanıtı, azalmış memory B hücre, azalmış T hücre proliferasyonu POLE1 yet (POLE1)		

Tablo 2.3 Sendromik Özellikleri Olan KİY'ler 2 (Tablo [10] numaralı kaynaktan alınmıştır)

Sendromik Özellikleri Olan KİY				
<p>Hiper Ig E Sendromu</p> <p>Belirgin klinik özellikler (geniş burun köprüsü), <i>S. aureus</i>'a bağlı bakteriyel enfeksiyonlar (Deri ve akciğer abseleri, pnömatosel), egzema, mukokutanöz kandidiyazis, eklemlerde hiperekstansibilite, osteopoz, kırıklar, skolyoz, süt dişlerinin geç düşmesi, anevrizma, artmış Ig E, spesifik antikor cevabında azalma, Normal B hücre, azalmış izotip dönüşümü yapmış ve yapmamış B hücre, artmış BAFF ekspresyonu, normal T hücre, azalmış Th-17 ve yardımcı T-follülar OD HİED</p> <p>Konjenital iktiyozis, bambu saç, atopik diyetez, bakteriyel enfeksiyonlarda artış, artmış Ig E ve Ig A, diğer Ig'lerde azalma, azalmış izotip dönüşümü yapmış ve yapmamış B hücre Comel Netherton Sd (SPINK5)</p> <p>Ciddi atopi, otoimmünite, immünoosseo displazi, tekrarlayan pnömoni ve cilt abseleri, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kognitif bozukluk, hipomiyelinizasyon, artmış veya normal Ig'ler, artmış Ig E, hipereozinofili, azalmış B ve hafıza B hücre, azalmış veya normal CD4 ve CD8 hücre PMG3 yet (PGM3)</p>	<p>Kalıtısal Kemik İliği Yetmezliği Sd Diskeratozis konjenita (DKC) Miyelodisplazi, hatalı telomer tamiri</p> <p>İUGR, mikrosefali, tırnak distrofisi, seyrek saç ve kaş, poikiloderma ve anormal deri pigmentasyonu, palmar hiperkeratozis, oral lökoplaki, pansitopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar DKC (DKC1, NOLA2, NOLA3, Rtel1, TERC, TINF2, TERT, TPP1, DCLRE1B, SNUM1, APOLLO, PARN, WRAP53)</p> <p>İntrakranial kalsifikasyon, anormal telomer yapısı, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), vasküler ektaziye bağlı gastrointestinal hemoraji, hiposelüler kemik iliği, pansitopeni COATS plus sd (STN1: erken yaşlanma, CTC1: seyrek gri saç, distrofik tırnak,</p> <p>Gonadal anormalliklerle birlikte İUGR, adrenal yetmezlik, kromozom 7 aberasyonu ile birlikte MDS, enfeksiyonlara yatkınlık, enteropati, aspleni, OD SAMD9 (SAMD9)</p> <p>Sitopeni, kromozom 7 aberasyonu ile birlikte MDS, ilerleyici serebellar disfonksiyon SAMD9L (SAMD9L)</p>	<p>Vitamin B12 ve Folat metabolizmasında defekt</p> <p>Megaloblastik anemi, azalmış Ig'ler ile birlikte;</p> <p>Pansitopeni, uzun dönemde tedavi edilmediğinde zihinsel yetersizlik Transkobalamin 2 eks (TCN2)</p> <p>Uzun dönemde tedavi edilmediğinde zihinsel yetersizlik Kalıtısal folat emilim bozukluğuna neden olan ek (SLC46A1)</p> <p>Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, pneumocystis jirovecii, nötropeni, nöbet, zihinsel yetersizlik, folat tedavisine cevap, konjuge polisakarit antijenlere düşük folat cevabı, düşük B hücre Metilen-tetrahidrofolat dehidrogenaz 1 eks (MTHFD1)</p>	<p>İmmün yetmezlikle birlikte anhidrotik ektodermal displazi</p> <p>Çeşitli enfeksiyonlar (bakteriyel, mikobakteriyel, viral, mantar), kolit, çeşitli deri, saç ve diş defekti ile birlikte;</p> <p>Monosit disfonksiyonu, azalmış IgG, artmış, azalmış ya da normal IgM, IgA, zayıf spesifik antikor cevabı, polisakarit antijenlere karşı antikor yokluğu, normal B hücre, düşük izotip dönüşümü yapmış ve yapmamış B hücre, azalmış veya normal T hücre, hasarlı TCR aktivasyonu, XL NEMO eks (IKBK3)</p> <p>T hücre ve monosit disfonksiyonu, azalmış Ig G ve Ig A, zayıf spesifik antikor cevabı, polisakarit antijenlere karşı antikor yokluğu, Normal B hücre sayısı, hatalı BCR aktivasyonu, düşük hafıza ve izotip dönüşümü yapmış B hücre, , Normal T hücre sayısı, hatalı TCR aktivasyonu EDA-ID (NFKBIA)</p>	<p>Diğerleri</p> <p>Otoimmün hemolitik anemi, nörolojik hasar, hipoürisemi, normal veya azalmış Ig'ler, Normal B hücre, ilerleyici azalan T hücre Pürin nükleozid fosforilaz eks (PNP)</p> <p>Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, çoklu intestinal atrezi, sıklıkla intrauterin polihidroamniyoz ve erken ölüm, azalmış Ig G, Ig M, Ig A, Normal veya azalmış T hücre, sayıca TREC azalması /yokluğu İmmün yetmezlikle birlikte intestinal atrezi (TTC7A)</p> <p>Hepatik venookluziv hastalık, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi, CMV, kandida, trombositopeni, hepatosplenomegali, serebrospinal lökodistrofi, azalmış Ig'ler, germinal merkez ve doku plazma hücre yokluğu, azalmış memory B ve T hücre İmmün yetmezlikle birlikte hepatik venookluziv hastalık (SP110)</p> <p>Korpus kollozum atrezisi, katarakt, kardiyomyopati, deri hipopigmentasyonu, zihinsel yetersizlik, mikrosefali, kronik mukokutanöz kandidiyazis, azalmış Ig G2, hasarlı B hücre, tükenmiş CD4 hücre Vici sd (EPG5)</p> <p>Bakteriyel enfeksiyon, otoinflamasyon, amilopektinozis, normal B hücre, azalmış hafıza B hücre HOIL1 eks (HOIL1) zayıf polisakarit antikor cevabı ve HOIP eks (HOIP1) azalmış Ig'ler ve lenfanjektazi</p> <p>Kalsiyum kanal defektleri; otoimmünite, anhidrotik ektodermal displazi, ilerleyici olmayan myopati, Normal Ig ve B hücre, normal T hücre, hasarlı TCR aracı aktivasyon ORAI-1 eks (ORAI1) ve STIM1 eks (STIM1)</p> <p>Fasiyal anormalliklerle birlikte lenfanjektazi ve lenfödem ve diğer dismorfik bulgular, azalmış Ig'ler Hennekam-lenfanjektazi- lenfödem sd (CCBE1)</p> <p>Büyüme hormonuna cevapsız küçüklük, dismorfik bulgular, egzema, lenfositik interstisyel pnömoni, otoimmünite STAT5b eks (STAT5B)</p> <p>Fasiyal anomali, yarık veya yüksek damak, iskelet anomalleri, kısa boy, zihinsel yetersizlik, konjenital kalp hastalığı, hastaların yarısında tekrarlayan enfeksiyonlar, +/- otoimmünite, düşük Ig A ve Ig G, OD; KMT2D (MLL2) ve XL; KDM6A</p>

2.2. DiGeorge Sendromu

2.2.1. DiGeorge Sendromu Tanımı ve Tarihçesi

DiGeorge Sendromu en sık görülen genetik hastalıklardan biri olup, genellikle 22. kromozomun uzun kolunun 11.2 bölgesindeki genlerin bir veya daha fazlasının haploidantik yetmezliği sonucu oluşur. Klasik olarak timus bezi aplazi ya da hipoplazisine ikincil T hücre yetmezliği, konjenital kalp hastalığı ve paratiroid bezi yokluğu ya da küçüklüğüne bağlı hipokalsemi şeklinde tanımlanır.

Timusun rolünün anlaşılmasından çok önce ilk kez 1829 yılında timusu olmayan, DGS'ye benzer sendromik özellikleri olan bir çocuk tanımlanmıştır. Sonrasında timik aplazi ve konjenital hipoparatiroidizmin birlikteliği, 1959'da Lobdell ve 1955'de Sedlackova tarafından bildirilmiştir. 1965 yılında Angelo DiGeorge tarafından timusun immünitede önemli bir rolü olduğu gösterilerek; hipoparatiroidizm, timik hipoplazi ve tekrarlayan enfeksiyon bulguları olan bir vaka serisi bildirilmiştir. Bu birliktelik daha sonra DiGeorge Sendromu olarak tanımlanmıştır [12, 13].

Zamanla spektruma fasiyal dismorfî, konotrunkal kalp anomalisi, konuşma gecikmesi dahil edilmiş ve delesyonun birbiri ile örtüşen fenotipe sahip heterojen bir grup hastalıkla bağlantılı olması DGS'nun klinik spektrumunun genişlemesine yol açmıştır.

Velokardiyofasial Sendrom (VCFS) ya da Schprintzen Sendromu, Konotrunkal Anomali Anormal Yüz Sendromu (conotruncal anomaly abnormal face - CTAF) ya da Sedlackova Sendromu, CATCH 22 (Cardiac anomaly, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia, deletion within chromosome 22q11), Cayler Kardiyofasial Sendrom, Otozomal Dominant Opitz G/BBB Sendromu birlikte görülen klinik tabloların en önemlileridir ve genetik alanındaki tanısal gelişmeler sonrasında ortak temele dayandıkları tespit edilmiştir. Bu sendromların hepsi 22q11.2 bölgesindeki delesyon sonucu gelişmektedir. Bu nedenle günümüzde tek çatı altında 22q11.2 delesyon sendromu olarak adlandırılmaktadır [14].

DiGeorge Sendromu başlangıçta immün yetmezlik komponenti nedeniyle diğer çakışan klinik spektrumdan ayırt edilmiştir, ancak diğer klinik özelliklere rağmen delesyonlu tüm hastalarda immün sistem kusurunun görüldüğü bilinmektedir.

DGS tipik olarak hem 22q11.2 delesyonu olan hem de delesyon gösterilmeden kardiyak defekt, immün yetmezlik ve hipokalsemi triyadı olan hastalar için kullanılırken, kromozom 22.q11.2 delesyon sendromu tanımını delesyonun gösterildiği hastalarda kullanılmalıdır [15].

2.2.2. DiGeorge Sendromunun Prevalans ve İnsidansı

DiGeorge Sendromu en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Hastalık her iki cinsi eşit etkilenmekte olup 4000-6000 bin canlı doğumda bir görülmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada 250.000 canlı doğum değerlendirilmiş, beyaz, Afro-Amerikan ve sarı ırkta sıklığı benzer olarak 1/6000-1/6500 iken; Hispaniklerde 1/3800 olarak bulunmuştur [3].

Özellikli popülasyonlarda sıklığı çok daha yüksektir. Katzman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 22q11.2 delesyon sendromunun sıklığı gelişme geriliği olan çocuklarda %5,4 oranında bulunmuştur [16]. 2007'de Kobrynski ve Sullivan, sendromun herhangi bir kardiyak lezyonu olanlarda %1, konotrunkal kardiyak anomalisi olanlarda %7-50, velofarengyal yetmezliği olanlarda %64, neonatal hipokalsemisi olanlarda ise %74 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir[17].

Konjenital kalp hastalığına bağlı intrauterin ölümler dikkate alındığında sıklığın tahmin edilenden daha yüksek olduğu söylenebilir [15]. Kromozomal mikrodizin analizinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile küçük ve atipik mikrodelesyonlar tanımlanabilmekte, hastalığın prevalansı ise artmaktadır. Nitekim 9000 üzerindeki fetal örneğin kromozomal mikrodizin analizi ile değerlendirildiği bir çalışmada, sendromun sıklığı 1/992 olarak bulunmuştur [18].

Sadece birkaç çalışmada asemptomatik ebeveynler mutasyonun varlığı açısından değerlendirilmiş, %8 ile %28 arasında değişen oranda genetik geçiş gösterdiği bildirilmiştir [17].

2.2.3. DiGeorge Sendromunun Genetik Özellikleri

DiGeorge Sendromu, genellikle 22q11.2 bölgesindeki delesyon sonucu oluşmaktadır. Delesyonların büyük bir kısmı (%90-95) spontan gelişmekte, geri kalan kısmı ise otozomal dominant kalıtılmaktadır [19].

22q11.2 bölgesinde dört ayrı düşük kopya tekrarı (LCR; *low copy repeat*) bloğu mevcuttur ve her blok kendi içinde çeşitliği olan tekrar modüllerinden oluşur. LCR22 A-D olarak isimlendirilmiştir, A bloğu çoğunlukla proksimalde yer alır (Şekil 2.2.1). Mayoz bölünme esnasında LCR'ler büyük ölçüde ayırt edilememesi, delesyon ve duplikasyonlar oluşumuna neden olmaktadır [17, 19].

Şimdiye dek kromozom 22q11.2 bölgesinde 100'den fazla genin delesyonu tanımlanmıştır [20]. En büyük iki tekrar alanı olan LCR22A ve LCR22D'nin 3 Mb'lık delesyonu, hastalardaki en sık (%88) genetik nedendir. Delesyonun büyüklüğü ile immün yetmezlik arasındaki ilişki değerlendirilmiş, *TBX1* (*T-box transcription factor*) genindeki delesyonunun immün yetmezlikle ilişkisi gösterilmiştir. *TBX1* içermeyen distal bölge mutasyonları ile duplikasyonlarda immün sistem büyük ölçüde korunmuştur. Hayvan deneylerinde, T-box transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen olan *TBX1*'in genel fenotiple ilişkisi en kuvvetli olan gen olduğu gösterilmiştir [19].

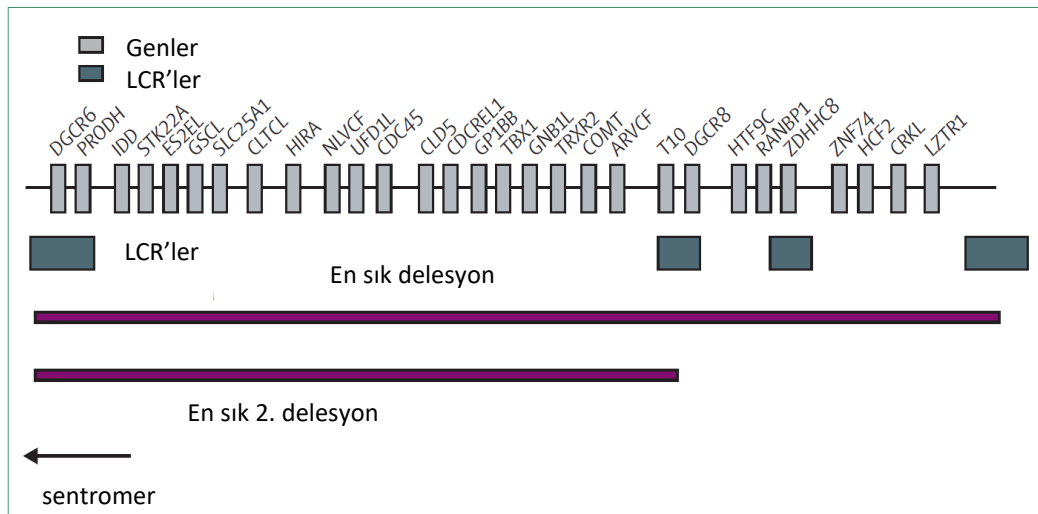
TBX1 geni organogenez sırasında çeşitli progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenlemektedir, farengial arkların gelişiminde oldukça önemlidir. Ekspresyonundaki azalmanın, yüz anomalilerine, timus ve paratiroid bezi gelişim bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir. En önemli rolü ise kalp çıkımı ve sağ kalp gelişimindedir [21].

TBX1 geninin, kromozom 22q11.2 delesyon sendromunun fenotipindeki rolünün yanında, delesyon bölgesindeki diğer genlerin de fenotipe katkıda bulunduğunu gösteren veriler mevcuttur. Glikoprotein Ib betanın haploidantik eksikliğinin, hastalardaki ılımlı trombositopeniden sorumlu olabileceği, Katekol-O-metil transferazın haploidantik eksikliğinin davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar ile maligniteye artmış yatkınlıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [22-24].

CRKL (*Crk-like*) nöral krest hücrelerinden köken alan dokularda eksprese edilmekte olup büyüme faktörü sinyal yolağındaki adaptör proteini kodlamaktadır. Bu genin silindiği farelerde timusun gelişmediği gösterilmiştir. Atipik delesyonu saptanan bazı hastalarda *CRKL* gen delesyonunun kalp anomalilerine neden olduğu gösterilmiştir. *CRKL* geninin heterozigot kaybının anormal klinik bulguya yol açmadığı gösterilmiş olup *TBX1* ile bileşik heterozigotluğunun DGS fenotipinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [25].

CHARGE sendromu (*Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital abnormality, and Ear abnormality*), *CHD7* (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7) mutasyonu sonucu gelişen genetik geçişli bir hastalıktır. Tipik konotrunkal kalp anomalilerini içeren DGS'nin klinik özellikleri izlenmesine rağmen delesyon veya *TBX1* mutasyonu saptanamayan hastaların birçoğunda çoğunda *CHD7* mutasyonu gösterilmiştir. Faringeal ark yapılarının normal gelişimi için *CHD7* ve *TBX1* genlerinin birlikte ekspresyonu önemlidir. Bu nedenle CHARGE sendromunda farklı klinik bulgularla birlikte DGS fenotipi görülebilmektedir [26].

DiGeorge Sendromu fenotipine neden olan bir başka delesyon 10. kromozomun kısa kolundaki (10p13-14) delesyonlardır. 10p13-14 delesyonu 22q11.2 delesyonuna göre çok nadir olup 200.000 canlı doğumda bir görülmektedir. Ayrıca 17p13 ve 18q21 bölgelerindeki delesyonlar DGS'ye neden olan diğer delesyonlardır [27].



Şekil 2.1 22. kromozomun en sık delesyona uğrayan bölgesindeki genler (Şekil [17] numaralı kaynaktan alınmıştır; LCR: düşük kopya tekrarları)

2.2.4. DiGeorge Sendromunun Patogenezi

2.2.4.1 Timusun İmmün Sistemdeki Rolü

Fetal timus, T hücreler için gelişim alanıdır. T hücre öncülleri kemik iliğinde gelişip son farklılaşma için timusa göç eder. Self-reaktif T hücrelerin delesyonu ve gelişen T hücrelerin fonksiyonel değerlendirmesi timusta gerçekleşen önemli gelişimsel süreçlerdir.

Timustaki T hücre gelişimi dört ana T hücre tipinin üretilmesine neden olur: yardımcı (CD4+) T hücreler, sitotoksik (CD8+) T hücreler, regülatör T hücreleri (Treg) ve gama delta pozitif (TCR $\gamma\delta$) T hücreler. Yardımcı T hücreler, antijen sunan hücreler üzerindeki majör histokompatibilite kompleks (MHC) II'ler tarafından sunulan hücre dışı antijenlere yanıt verir. Sitotoksik T hücreler MHC sınıf I tarafınca sunulan viral ve hücre içi antijenlere yanıt verir. Regülatör T hücreler otoreaktif T ve B hücreleri baskılayarak otoimmünite için kritik bir güvenlik sağlar. Gama delta pozitif T hücreler hem patojenlere yanıt vermesi hem de verilen yanıtın düzenlenmesini sağlayan çeşitli rollere sahiptir, lipid antijenleri tanınması ve MHC sunumu gerektirmemesi nedeniyle farklılık gösterir [19].

2.2.4.2 Timik Gelişim

Embriyonel gelişimin 3. ve 4. haftasında embriyo kraniyokaudal ve lateral yönde katlanır, boyun bölgesinde iki taraflı uzanan farengeal ark ve cepler oluşur. Her farengeal ark dışta yüzey ektodermi, içte endoderm ve ortada ise mezodermden oluşur. DiGeorge Sendromunun klinik özellikleri bu farengeal arkların gelişiminin erken dönemde etkilenmesine bağlıdır.

Timik mikroçevre; epitelyal hücreler, dentritik hücreler, makrofajlar, lenfoblastik hücreler nöral krestin embriyonik mezenkiminden köken alan fibroblastları içerir. Timik gelişimi anlamak için hücreler arası etkileşimi anlamak önemlidir.

Epitelyal hücreler mezenkimal hücrelerle etkileşir, nöral krest hücreleri mezenkime göç eder ve gelişmekte olan damarların etrafında birleşir. Sonunda büyük damarların düz kasına, timusun yapısal dokusuna ve paratiroidlerin stromal dokusuna katkıda bulunur.

Embriyogenezin 12. gününde timik primordiyum, lenfoid öncülleri çekme kabiliyeti olan bir yapı olarak kabul edilebilir. Bu evrede timüs vaskularize değildir ve kemokin sinyalleri sayesinde lenfoid öncüller timusun etrafına toplanmıştır. T hücre öncülleri timusa girdiğinde, medulla, korteks ve Hassal korpusküllerinin geliştiği timik farklılaşma oluşabilir. Bu nedenle olgun timus gelişimi farengial düzenleme, lenfoid öncüllerin göçü ve yerleşmesi, epitelyal ve mezenkimal hücre etkileşimi ile timusun lenfositlerle etkileşimini mümkün kılacak şekilde gerçekleşir [19].

Timus gelişimini düzenleyen anahtar transkripsiyon faktörünün 22q11.2 delesyon sendromunda silinen *TBX1* geni olduğu düşünülmektedir. *TBX1*, üçüncü farengial kese endodermide ve bitişiğindeki mezenkimde eksprese edilir. Nöral krest hücrelerinde eksprese edilmez, ancak *TBX1 knockout* olduğunda bu hücrelerin dolaylı bir şekilde etkilendiği görülmüştür. Fare deneylerinde *TBX1*'in embriyonik farengial yapıların segmentasyonu, kardiyak çıkış yolu ve timüs gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir [28].

Bir dizi transkripsiyon faktörü paratiroid ve timus gelişimini düzenlemektedir. *TBX1* ekspresyonu 'sonic hedgehog' sinyal yolağı, 'bone morphogenic protein', Wnt sinyal yolağı ve fibroblast growth faktör ailesi tarafından indüklenir [29, 30]. *TBX1* ekspresyonuna ek olarak 'forkhead box' gibi bazı transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu gerçekleşir [31].

Retinoik asidin çok fazla ya da çok az olmasının muhtemelen *TBX1* ekspresyonunu değiştirerek timik gelişimi bozduğu düşünülmektedir [32]. Bu nedenle, isotretinoinin timik gelişim üzerine olumsuz etkisi vardır [33].

Tablo 2.4'de hem fare hem de insanda timik organogenezde hangi transkripsiyon faktörlerinin hangi evrede etkili olduğu görülmektedir.

Tablo 2.4 Fare ve insanda timik organogenezde rol oynayan transkripsiyon faktörleri

Knockout farede yer alan genler	Fare gelişim evresi	Aşama	Fetusun gestasyonel evresi
<i>Hoxa3, Shh, PBX1, Pax9, Pax11, Foxa2, Foxc1/2</i>	9. gün	Farinksin segmentasyonu	4. hafta
<i>Tbx1, Raldh2, Fgf8, Fgf10</i>	10,5. gün	Epitelyal hücreler timik kökene işler (commit?)	
<i>Tbx1</i>	11. gün	Timik organ farengeal arkta ayrılmaya başlar	
<i>Eya1, Six1</i>	11,5. gün	Stromal elemanların içinde nöral krest kökenli hücreler gelişir	8. hafta
<i>Foxn1</i>	12,5. gün	Timus T hücre öncüllerini çeker	
<i>Lta, Ltb</i>	12,5-15,5. gün	Kortikomedüller ayrılma ve lobülasyon	9-11. hafta
	15-16. gün	T hücreler görülür, oligoklonal repertuar, predominant gdTCR	12. hafta
	Postnatal	Olgunlaşmamış özelliklere sahip çeşitli repertuarlar	Doğum

Fetal lenfosit sayısı gebelik boyunca yükselir [34]. T hücresi öncülleri timusta 8 ve 9. gebelik haftalarında fark edilebilir. Oysa olgun T lenfositler ancak gebeliğin 15. gebelik haftasından sonra dolaşımda görülür. Farklı olarak, B lenfositler fetal karaciğerde 8. gebelik haftasında gelişmeye başlar ve fetal dolaşımda 12. gebelik haftasında tespit edilebilirler.

Timustaki T hücre gelişimi, korteks ve medullanın belirginleşmesine neden olan farklılaşma ile ilişkilidir. Timusun olgunlaşması da T hücre sinyalleri ile ilişkilidir [19]. Diferansiyasyonun başlaması için lenfoid hücrelerin infiltrasyonu gereklidir. Bu durumun lenfositlerin dolaşım ve timusta görünmeye başladığı süreler arasındaki farkı

açıkladığı düşünülmektedir. Timik involüsyon immünolojik yaşlanmanın önemli bir sürecidir ve insanda yaklaşık bir yaşta başlar [35].

Fetal kanda ilk ortaya çıkan T hücreler, yaşamın daha sonraki evrelerinde görülen T hücrelerden farklılık gösterir. İlk trimesterde fetusların T hücre repertuarında bir oligoklonal bant ve az sayıda N- nükleotid ilavesi vardır [19]. Bununla birlikte timus, T hücre alt gruplarının farklılaşması ve gelişimini desteklemek için sınırlı sayıda nişe sahiptir. Bu nedenle timusun büyüme ve boyutundaki kısıtlamalar bu hücrelerin dağılımını asimetrik olarak etkileyebilir. Tüm bu konular aktif bir çalışma alanıdır ve ileri bilgiler sınırlıdır.

22q11.2 delesyonunda timus olmayabileceği gibi normal de olabilir. Bu durum; fetal stres, delesyon bölgesi dışında yer alan genler, *TBX1* 'in etkisi ve bilinmeyen epigenetik faktörlerden kaynaklanabilir. Timus mikroskopik olarak normal görünmekte olup hücresel farklılaşma ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle gelişimsel sürecin 22q11.2 delesyonunun nicel etkisine mi yoksa düzenleyen özellikli yollara mı bağlı olduğu şu an için bilinmemektedir [19].

T hücre sayısındaki azalma, sınırlı timik hacmin doğal bir sonucudur. 22q11.2 delesyonu taşıyan hastaların T hücre sayı ve fonksiyonunun normal olabileceği gibi, çok düşük ve bozuk olabildiği bilinmektedir.

Piliero ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada delesyonu olan hastaların ve sağlıklı bireylerin T hücre sayıları değerlendirilmiş, delesyonu olan bebeklerin T hücre sayılarının sağlıklı olanlarınkinin yarısı kadar olduğu, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ise her iki grubun T hücre sayılarının birbirine yaklaştığı görülmüştür [36]. Bu durumun, delesyonu olan bireylerin timus involüsyonu ile azalan T hücre sayısını korumak için geliştirdikleri bir uyum mekanizması olduğunu söylemek mümkündür.

22q11.2 delesyon sendromu olan bebeklerin birçok klinik sorunu vardır. Bu klinik sorunların timus hipoplazisinden bağımsız olarak T hücre sayısında azalmaya neden olup olmayacağı merak edilmektedir. Kardiyak cerrahi veya bazı malformasyonlar sonucu şilöz kayıpların geliştiği ve bu şilöz kayıplar neticesinde bebeklerde hem T hücre hem de immünglobulinlerin kaybedildiği bilinmektedir.

Fontan cerrahisi uygulanan hastalarda zamanla ortaya çıkan lenfanjektazinin T hücre lenfopenisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [37]. Daha sonra 22q11.2 delesyonu olan bebeklerde kardiyak anomaliler ile lenfopeni arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve olmadığı gösterilmiştir [38]. Başka bir çalışmada ise kardiyak cerrahi nedeniyle timektomi yapılan hastalar ile 22q11.2 delesyonu olan hastalar infant dönemde ve yaşamın 1. yılında immünojenik olarak değerlendirilmiş, 22q11.2 delesyonu olan hastaların lenfosit, T ve B hücre sayılarının daha düşük olduğu ancak yaşamın ilk yılında büyük kısmının düzeldiği görülmüştür [39]. Tüm bunlar DGS'undaki lenfopeninin temel nedeninin hastalığın diğer klinik nedenlerinden ziyade timus hipoplazisi olduğunu göstermektedir.

Delesyon boyutu ile T hücre lenfopenisi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise, özellikle *TBX1* geni delesyonunun düşük T hücre sayıları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [40].

2.2.4.3 T Hücrelerin Homeostatik Gelişmesi

Çoğu bebekte T hücre sayısı düşüktür, ancak zamanla normalleşir. Bunun iki nedeni vardır: (1) timik involüsyonun T hücre yapımını sınırlaması nedeniyle, normal aralığın yaşla birlikte aşağı doğru eğimlenmesi (2) 22q11.2 delesyonu olan çocuklarda timik outputun sınırlı olmasını telafi etmek için T hücrelerin homeostatik olarak çoğalması [36].

Homeostatik proliferasyon, gerekli olduğunda T hücre kompartmanını genişletmek için kullanılan olağan bir süreçtir. Organizma T hücre sayısındaki değişiklik tespit ettiğinde hem timik üretimi arttırmak hem de T hücre proliferasyonunu sağlamak için IL-7 üretir [19]. Timik yapım sınırlandığında, kullanılabilir tek yol mevcut T hücrelerinin çoğalmasıdır ve bu, naif yüzey fenotipinin (CD4+/CD45RA+) bellek fenotipine (CD4+/CD45RO+) dönüştürülmesi ile ifade edilir [36].

2.2.4.4 B Hücre Gelişimi

B hücreler karaciğer ve kemik iliğinde üretilir. Fetal hayatta karaciğerde üretilen immatür B hücrelerin bir kısmı B1 B hücre olarak adlandırılan özel hücre fenotipini oluşturur. B1 B hücreler periton, gastrointestinal mukoza gibi bölgelere

yerleşerek, mukozal yüzeylerde karşılaştıkları sınırlı sayıda polisakkarit antijen ve lipitlere karşı hızla IgM üreten hücrelere dönüşür [41].

Fetal hayatta kemik iliğinde oluşan B hücrelere ise B2 B hücre adı verilir. Kemik iliğinde üretilen bu immatür B hücreler, buradan ayrıldıktan sonra matür B hücrelerine geçiş formu olan transizyonel B hücrelerine dönüşür ve CD38 ekspresyonunu başlar. Ardından dalakta marjinal zon B hücreleri ve foliküler B hücreleri olmak üzere iki tip matür B hücreye dönüşür. Marjinal zon B hücreleri dalakta marjinal sinüste ve periferik kanda bulunur; B1 B hücreleri gibi sınırlı sayıda polisakkarit antijenlere karşı çoğunlukla IgM, az miktarda da IgG üretir. Bu hücreler yüzeylerinde IgM ve CD21 ekspresyon eder ve özellikle *S. pneumonia*, *H. influenza*, *N. meningitis* gibi hayatı tehdit eden kapsüllü bakterilere karşı ilk cevapta önemli rol oynar [41].

B1 B hücreleri ve marjinal zon B hücreleri T hücre bağımsız yanıt verebilmektedir. Humoral immün sistemin mikroorganizmalara karşı kalıcı ve asıl cevabı ise T hücre yardımıyla gerçekleşmekte; yüksek afiniteli, uzun süreli antikör yanıtı ile oluşmaktadır. Bu yanıtı periferik kanda naif B hücre olarak adlandırılan foliküler B hücreler sağlamaktadır [41].

Lenfoid organlarda T hücre bağımlı B hücre aktivasyonu dentritik hücrelerin antijeni, yardımcı T hücreye sunması ile başlar. Bu şekilde aktive olan T hücrelerin yüzeyinde CD40 ligand ve sitokin reseptörlerinin ekspresyonu artar ve yardımcı T hücreler B hücreleri aktive etmek üzere kemokinler yardımıyla foliküllere doğru yol alır. B hücreler de antijenin B hücre reseptörüne (BCR) bağlanmasıyla aktive olur ve hücre yüzeylerindeki çeşitli sitokin ve kemokin ekspresyonu artar. B hücreler folikül merkezinden koyu zon adı verilen folikülün dış kısmına göç eder. Burada yardımcı T hücreler ile B hücreler karşılaşır ve CD40 ligand (CD40L)-CD40 ve indüklenebilir T hücre kostimulatörü (ICOS)-ICOS ligand (ICOSL) etkileşimiyle haberleşir. *Naive* B hücreler *plazmoblast* veya hafıza B hücrelerine dönüşür. B hücrelerin proliferasyonu gerçekleşir ve sekonder lenfoid organlarda germinal merkezleri oluşturur [41].

DiGeorge Sendromu tanımlı hastaların T hücre sayılarının düşük olmasının yanında B hücre sayıları genellikle normal veya yüksektir [19]. Bu hastalarda immünglobulin seviyeleri düşük, normal veya yüksek olabilir [42].

DGS tanılı hastalarda hipogamaglobulineminin T foliküler hücreler (T_{FH})'in üretimindeki azalma veya tüketimine bağlı B hücre disfonksiyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [19]. Derfalvi ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 22q11.2 delesyonu olan hastalarda beklenenin aksine, T hücre yardımındaki en kritik hücre olan foliküler helper T hücrenin arttığını, aynı zamanda aktif T_{FH} hücrelerinin sayısında ve IL21 mRNA'sında da artış olduğunu göstermiştir [43]. Bunun üzerine; hasta ve kontrollerin B hücre repertuarı somatik mutasyon varlığı ve V β repertuarı kullanımı ile değerlendirilmiş; T hücre bağlanmasına bağlı olan somatik hipermutasyon varlığının hastalarda daha düşük olduğu, bununla birlikte V β ailesi kullanımında hasta ve kontroller arasında fark olmadığı görülmüştür. Nedeni tam bilinmemekle birlikte T hücre yardımının sekonder lenfoid organlarda gerekli şekilde gerçekleşmediği sonucuna varılmıştır [19, 43]. T hücrelerin periferik kanda bulunduğu, ancak B hücrelerle etkileşim için ikincil lenfoid organlara giremediği ve B hücre yardımını gerçekleştirmediği düşünülmektedir [19].

DiGeorge Sendromu olan erişkinlerde izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreler sağlıklı bireylerinkine kıyasla önemli ölçüde azalmıştır [44]. Bu durum da T hücre yardımındaki bozulmanın kanıtı olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda aşı cevabının bozulmuş olmasının da T hücre yardımındaki eksiklikle ilişkili olduğu düşünülmektedir [19].

2.2.5. DiGeorge Sendromunda İzlenen Klinik Bulgular

DiGeorge Sendromu çok çeşitli klinik bulgusu olan multisistemik bir hastalıktır. Tipik triyadı konotrunkal kalp anomalisi, hipokalsemi ve timus hipoplazisine olmakla birlikte; karakteristik yüz görünümü, yarı damak, davranışsal bozukluklar, gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, beslenme problemleri, trombositopeni, böbrek anomalileri, işitme kaybı, kas ve iskelet sistemi anormallikleri görülebilir [45]. Hastalığın klinik bulguları Tablo 2.5'de özetlenmiştir.

Tablo 2.5 22q11.2 delesyon sendromu olan hastaların klinik bulguları (Tablo [19] numaralı kaynaktan alınmıştır)

Bulgu	Sıklığı (%)	Bulgu	Sıklığı (%)
Kardiyak anomaliler	49-83	Oftalmolojik anomaliler	7-70
Fallot tetralojisi	17-22	Retinal damarlarda tortiyözite	58
İnterrupted aortik ark	14-15	Posterior embriyotokson (ön segment disgenezisi)	69
Ventriküloseptal defekt	13-14	Nörolojik	8
Trunkus arteriyozus	7-9	Serebral atrofi	1
Endokrin	60	Serebral hipoplazi	0,4
Hipokalsemi	50	İskelet anomalileri	17-19
Büyüme hormonu defekti	4	Servikal vertebra anomalisi	19
Palatal anomaliler	69-100	Alt ekstremite anomalisi	15
Yarık damak	9-11	Dental: diş çıkmasında gecikme, enamel hipoplazisi	2,5
Submüköz yarık damak	5-16	Konuşma gecikmesi	79-84
Velofaringeal yetmezlik	27-92	Süt çocukluğu döneminde gelişme geriliği	75
Bifid uvula	5	Çocukluk döneminde gelişme geriliği	45
Renal anomaliler	36-37	Davranışsal / Psikiyatrik Problemler	9-50
Agenezi / displazi	17	DEHB	25
Obstrüksiyon	10	Şizofreni	6-30
Reflü	4		

Bulguların tümü hastaların hepsinde bulunmamakla birlikte klinik fenotip çeşitlidir. Hatta 22q11.2 delesyonu olan monozygotik ikizlerde dahi farklı fenotipik özellikler görülebilmektedir [46].

2.2.5.1 Kraniofasial Bulgular

DiGeorge Sendromunda izlenen dismorfik bulgular oldukça çeşitlidir. Mikroretrognati, düşük yerleşimli kulaklar, auriküler deformiteler, dar palpebral fissürler, telekantus dismorfik yenidoğanlarda dikkat çeken özelliklerdir. Ayrıca hastalarda bülböz burun, badem göz, hafif hipertelorizm, küçük ağzın yanı sıra alt göz kapağının ödemli, üst göz kapağı cildinin bol ve gevşek olduğu izlenimini veren bir

görünüm, kısa filtrum, bifid uvula, yüksek damak, yarı damak ve dudak, asimetrik ağlayan yüz, malar düzleşme ve kraniyosinostoz gibi birçok dismorfik bulgu görülebilir. Bu dismorfik bulguların varlığı hastadan hastaya değişkendir. Bazı hastalar erken dönemde bu bulgular sayesinde tanı alabilse de dismorfik bulguların tanıya yönlendirmekte yetersiz kaldığı hastalar vardır.

2.2.5.2 Kardiyak Bulgular

Konjenital kalp hastalıkları DGS'deki ana morbidite ve mortalite nedenidir [47]. Sıklıkla prenatal veya neonatal dönemde fark edilmekte olup hastalığın tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır [19].

DiGeorge Sendromunda görülen kardiyak anomalilerin çoğu konotrunkal kalp anomalileridir (KTKA). Anormal nöral krest gelişimi sonucu ortaya çıkan KTKA'lar; trunkus arteriosus (TA), büyük arterlerin transpozisyonu (TGA), çift çıkımlı sağ ventrikül (DORV, *double outlet right ventricle*), Fallot tetralojisi (TOF), ventriküler septal defekt, pulmoner stenoz / subpulmoner darlık, pulmoner atrezi (PA), aort koarktasyonu / subaortik darlık, aortik pulmoner kollateral arterler, kesintili (interrupted) aortik ark tip B (IAA tip B) olup tüm kalp anomalilerinin %10 kadarını oluşturmaktadır [48, 49].

22q11.2 delesyonu olan 1400 hastanın değerlendirildiği seri de VSD'nin en sık (%23) görülen kardiyak defekt olduğu, onu Fallot tetralojisinin (%18) takip ettiği gösterilmiştir [45].

Konotrunkal kalp anomalisi olan 251 hasta 22q11.2 delesyonu varlığı için incelenmiş, %17,9'unda delesyon saptanmıştır. Delesyon IAA'lı hastaların %50'sinde, TA'lu hastaların %34,5'inde, TOF'lu hastaların %15,9'unda ve posterior yerleşimli VSD'li hastaların %33,3'ünde tespit edilmiştir [50].

Konotrunkal kalp defekti olan hastalarda özellikle eşlik eden fenotipik bulgu varlığında DGS mutlaka düşünülmelidir.

2.2.5.3 İmmünolojik Bulgular

DiGeorge Sendromunda immün yetmezliğin derecesi hastalar arasında farklılık göstermektedir. Tam kan sayımı ile lenfosit sayısı, lenfosit alt grup analizi ile T, B ve NK hücre sayısı öğrenilmiş olur. İmmünglobulinler ve antikor yanıtlarının

ölçümü, hümmoral bağışıklığın durumu hakkında fikir verir. T ve B hücre alt gruplarının ve de proliferasyonun değerlendirilmesi önemlidir. T hücre fonksiyonunun in vitro olarak değerlendirilmesi ile immün yetmezliğin derecesi daha iyi öğrenilmiş olur.

TCR geninin yeniden düzenlenmesi sırasında üretilen epizomal DNA halkacıkları (TREC; *T cell recombination excision circles*) timopoezisi gösterir, günümüzde AKİY için yapılmakta olan yenidoğan taramasının temelini oluşturmaktadır. 22q11.2 delesyonu olan hastaların çoğunda TREC düzeyleri ve CD31 ekspresyonu ile tanımlanan T hücre öncüllerinin azaldığı bilinmektedir [51, 52]. Yenidoğan taraması ise TREC anormalliği olan bebeklerin %15'inde DGS olduğu bildirilmiştir [53]. Yenidoğan döneminde yapılan TREC taraması, özellikle komplet DGS hastalarının erken tanınmasında ve enfeksiyonların önlenmesinde yardımcı olmaktadır [15].

2.2.5.3.1 Komplet DGS

Komplet DGS olan hastalar immün yetmezliğin en şiddetli olduğu grubu oluşturur ve tüm hastaların %1'inden azını oluşturur. Bu hastalarda timus hiç gelişmemiştir, AKİY fenotipi gösterirler. Hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar, viral solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, dissemine BCG (Bacille Calmette-Guérin) enfeksiyonu görülebilmektedir. Periferik kanda çok az sayıda T hücre (%1-2) bulunmaktadır, B lenfosit ile doğal katil (Natural Killer; NK) hücre sayıları normaldir. Mitojen yanıtı yoktur. Yaşamın ilk haftalarında anneden geçen immünoglobülinler (Ig) sayesinde IgG düzeyleri normal olabilir ancak daha sonra tüm immünoglobülin (IgG, IgA, IgM) düzeylerinde düşüklük görülür. Akciğer grafisinde timus izlenmez [54].

Timik aplazisi olan hastalarda T hücrelerin olmaması beklenmektedir. Ancak hasta bebeklerin küçük bir kısmında T hücreler oligoklonal genişlemiştir ve T hücre sayısı yüksektir. Bu bebeklerde genellikle döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve eozinofili vardır, T hücreleri hafıza fenotipindedir. Tedavileri için immün baskılama gereklidir [55].

Yaşamın ilk aylarında *naive* T hücre sayısının ölçümü, T hücrelerin timik üretimini değerlendirmek için kullanılabilir, ancak sayımlar birkaç ay içinde önemli

ölçüde değişir. CD4 / CD45RA T hücrelerin 50/mm³'den az olması durumunda nakil önerilmektedir.

Komplet DGS hastaları için iki tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. İlk yaklaşım timus transplantasyonudur, Amerika ve İngiltere'de yapılabilmektedir. Diğer bir tedavi yaklaşımı ise tam uyumlu kök hücre naklidir. Timus naklinin sonuçları kök hücre nakline göre daha iyidir. Timik doku vericiden alındıktan sonra graft versus host hastalığına (GVHD) neden olabilen matür T lenfositleri uzaklaştırmak için kültüre edilir. Sonrasında ince timus kesitleri kuadriseps kasına implante edilir. Nakilden 90-100 gün sonra fonksiyonel T hücreleri ortaya çıkar. Daha sonra implante edilen timus involüsyona uğrar ve T hücre üretimine devam etmez. Hastalar bu süreçte önemli bir T hücre repertuarı geliştirir ve konak savunmaları yeterli hale gelir. Orta derecede immün yetmezlik ile hayatlarına devam edebilirler [12].

22q11.2 delesyonunun; timus aplazisi ve DGS'nin fenotipik özellikleri olan hastaların yarısından biraz daha azındaki neden olduğu gösterilmiştir. Olguların geri kalanındaki neden CHARGE sendromu veya fetal toksin maruziyetidir. Bu nedenle sendromik özellikler varsa ve T hücreler yoksa, 22q11.2 delesyonunun gösterilememesi hastanın nakil için yönlendirilmesini geciktirmemelidir [12].

2.2.5.3.2 Parsiyel DGS

DiGeorge Sendromu olan hastaların büyük kısmını ise hafif- orta derecede T hücre lenfopenisi olan hastalar oluşturur. Parsiyel DGS olarak adlandırılan bu hastalarda CD3+ T hücre yüzde ve sayısında düşüklük sıktır; CD4+ T (yardımcı) hücre kompartmanının da benzer şekilde etkilendiği, CD8+ (sitotoksik) T hücre sayısındaki düşüklüğün CD4+ T hücre sayısına göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir [19, 56, 57]. B ve NK hücre sayıları genellikle yüksek ya da normaldir [19, 39, 43]. T hücre proliferatif cevaplarının genellikle normal olduğu görülmüştür [12].

Parsiyel DGS tanılı bireylerde T hücre alt grupları incelendiğinde timik üretimin göstergesi olan *recent timic emigrant* hücrelerin azaldığı görülmüştür [57]. Hastalardaki mevcut T hücreler, naif hücre fenotipinin (CD4+/ CD45RA +) bellek hücre fenotipine (CD4+/CD45RO+) dönüştürülmesi ile çoğalır; bu nedenle sağlıklı kontrole göre naif fenotipin azalması bellek fenotipin artması beklenir [12, 19, 36].

CCR7 bir kemokin reseptörüdür ve hafıza T hücreleri işlevsel olarak iki alt gruba ayırır. CCR7- hafıza T hücreleri efektör işlev gösterirken; CCR7+ hafıza T hücreleri lenf nodu *homing* reseptörlerini eksprese eder, hızlı efektör işlevden yoksundur, ancak dendritik hücreleri uyarır ve ikincil bir uyarı üzerine CCR7- hücrelere farklılaşabilir [58]. DGS tanılı çocuklarda sağlıklı kontrole göre hem yardımcı hem de sitotoksik T hücre kompartmanında *naive* (CCR7+CD45RA+) ve *central memory* (CCR7+CD45RA-) hücrelerin azaldığı, *effector memory* (CCR7-CD45RA-) hücreler içinse fark olmadığı görülmüştür. DGS tanılı yetişkinler kontrole karşılaştırıldığında ise *naive* ve *central memory* hücreler için fark olmadığı, ancak *effector memory* hücrelerin azalmış olduğunu gösterilmiştir [59].

22q11.2 delesyonu olan hastalarda yaşla birlikte T hücre sayısındaki düşüş sağlıklı bireylere göre daha azdır, ancak T hücre repertuarında eksiklik ve telomer kısalığı vardır. T hücre repertuarındaki eksiklik sonucu patojene verilen yanıt bozulur, telomer kısalığı sonucunda ise proliferasyon etkilenir [36]. Çocukluktan yetişkinliğe geçişte düşük olan T hücre sayısı normal seviyeye gelir, ancak antikor defektleri ve tükenmiş T hücre (CD44, CD43 ve CD69'u yüksek miktarda eksprese ederken, CD127 ve CD62L'yi düşük miktarda eksprese eden hücreler) seviyesi artar, proliferasyon cevabı bozulur [12, 60].

22q11.2 delesyonu olan birçok yetişkinin T hücre sayılarının normal olması, zaman içerisinde T hücrelerinin tükenmiş bir fenotip geliştirmesi ile oluşan fonksiyon kaybını maskeleymektedir [12]. Yetişkin döneme geçişle birlikte değişen bağışıklığın takibi için yapılması gereken şey periyodik izleme devame devam etmektir [12].

DiGeorge Sendromunda hümorale bağışıklığın durumu T hücre eksikliğinin derecesine bağlıdır [7]. Hastalarda IgM ve IgA düzeyinde düşüklük yaygındır. DGS olan 1023 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada çocuk ve yetişkinlerin yaklaşık %3'ünün İVİG tedavisi aldığı; IgG seviyesi 500 mg/dL'nin altında olan 3 yaşından büyük hastaların oranının ise %6 olduğu görülmüştür. Hastaların %23'ünde IgM seviyesinin 40 mg/dL'nin altında olduğu, %0,7'sinde selektif, %1'inde parsiyel IgA eksikliği olduğu gösterilmiştir [61].

İmmünglobulin seviyesindeki düşüklükler ile ağır enfeksiyon seyrinin ilişkili olduğu bilinmektedir. T hücre sayımı ve immünglobulin seviyelerinin, immün

yetmezliği derecesine göre 2 ila 5 yılda bir ölümünün yararlı olacağı düşünülmektedir [12].

2.2.5.3.3 Enfeksiyonlar ve Aşı

DiGeorge Sendromu tanılı ocuklarda T hücre sayısında hafif-orta derecede azalma olanların enfeksiyon sayısında artış görülmektedir. Ebeveynler viral enfeksiyonların devam ettiğini, ardından bakteriyel enfeksiyon geliştiğini söylerler [12]

Enfeksiyonların görülmesinde bağışıklık sistemi kadar anatomi de önemlidir. Hastaların staki tüplerinin görece daha horizontal olması, anatomik nedenlerle bozulan sinüs drenajı, trakeomalazi ve gastroözofageal reflü de tekrarlayan enfeksiyonlara katkıda bulunabilir. Hijyen kurallarına uyarak bulaşıcı maruziyeti azaltma, ksilitol içeren sakız veya antibiyotik profilaksisi ile kolonizasyonun azaltılması enfeksiyon sıklığının azaltılmasına yardımcı olabilir [12].

Timik aplazisi veya çok düşük T hücre sayısı olan çocuklar hariç, orta ve hafif derecede immün yetmezliği olan DGS tanılı hastalarda canlı viral aşılar güvenli görülmektedir [62-64]. Ancak CD4CD45RA hücre sayısı 100'n altında olan ciddi T hücre defekti olan hastalar için canlı aşılar uygun değildir [12].

2.2.5.3.4 Otoimmüniteye Yatkınlık

Timik hacmin regülatör T hücre gelişimi üzerine etkisi bilinmemekle birlikte hastalarda otoimmünite görülebilmektedir. Erken bebeklik döneminde timektomi yapılan DGS olmayan hastalarda otoimmünitenin daha sık görüldüğü gösterilmiştir [65]. Başka bir çalışmada ise 22q11.2 delesyonu olan hastalarda, CD4 + /CD25 + regülatör T hücrelerin yüzdelerinin genellikle normal olduğu, sayılarının ise sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu gösterilmiştir [66]. Homeostatik genişleme de, self-peptidlerin tanınmasına bağlı olduğu için otoreaktiviteye katkıda bulunabilir [19].

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda otoimmün hastalık, idiyopatik artrit ve otoimmün sitopeniler daha yaygındır [12]. Hastaların %2'sinde lyak hastalığı görülmekte olup genel topluma göre daha sıktır [67].

2.2.5.4 Alerjik Bulgular

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda astım ve egzema sık görülmektedir [12, 68]. Lenfopeni ve kısıtlı T hücre repertuarının atopi ve T helper 2 yanıtı ile ilişkili olduğu bilinmektedir [69]. Yapılan bir çalışmada 186 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve üçte ikisinde atopik hastalık olduğu görülmüş, %40'ında astım, %32'sinde rinit, %15'inde egzema, %11'inde gıda alerjisi ve %19'unda ilaç alerjisi tespit edilmiştir. Süt çocukluğu döneminde artan homeostatik proliferasyonun atopideki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezi değerlendirmek için DGS tanılı hastalar yaşa göre CD3 + hücre sayılarına göre değerlendirilmiş, düşük CD3 hücre sayısına sahip olanların normal olanlara göre atopi riskinin 2,56 kat arttığı gözlemlenmiştir [12]. Sonuç olarak 22q11.2 delesyonundaki artmış atopinin sınırlı T hücre üretimine ikincil geliştiği söylenebilir.

2.2.5.5 Endokrin Bulgular

Hipokalsemi DGS'nun klasik triadında yer alan önemli bir endokrin bulgudur ve hastaların yarısından fazlasında görülmektedir [19]. Yenidoğan döneminde tetani ve konvülsiyonlar ile şiddetli seyredebileceği gibi beslenme güçlüğü, stridor ve yorgunluk gibi daha hafif bulgulara da yol açabilir. Yaşla birlikte paratiroid hipertrofisi ile genellikle düzelmekte olup sonraki yaşlarda, özellikle hastalık, travma, puberte gibi artan kalsiyum ihtiyacının olduğu dönemler akut olarak ortaya çıkabilir [70]. Tüm hastaların kalsiyum değerinin rutin ölçümü ve D vitamini takviyesi önerilmektedir [70, 71].

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda görülen tiroid hastalıklarının sıklığı genel popülasyona göre yüksektir. Yapılan bir çalışmada hastaların %9,5'inde guatr veya tiroid nodülü, %7,7'sinde hipotiroidizm, %1,8'inde hipertiroidizm tespit edilmiş; %11,2'sinde ise subklinik tiroid hastalığı ya da tiroid hastalığı olmadan ardışık iki testte TSH (tiroid uyarıcı hormon), T4 veya T3' de anormallik saptanmış ve bu hastaların 1/3'ünde tiroid hastalığı gelişmiştir [72].

Tiroid hastalığı olan DGS tanılı hastalarda 2 kat daha fazla kalsitriol bağımlı hipoparatiroidizm görülmektedir, ancak kardiyak malformasyon varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [72]. Hastaların takipte tiroid hastalığı için değerlendirilmeleri önerilmektedir.

Büyüme geriliği DGS tanılı hastalarda görülen bir başka bulgudur. 22q11.2 delesyonu olan 1-15 yaş aralığındaki 95 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %41'inin boyu 5 persentilin altında tespit edilmiştir. Boyu 5 persentilin altında olan hastaların hepsinde IGF1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) ve IGFBP3 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3) değerleri düşük olarak saptanmış, üçüne büyüme hormonu eksikliği tanısı konulmuş ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde hipofiz bezi küçük olarak izlenmiştir. Hastalardan ikisi büyüme hormonu tedavisine yanıt vermiştir[73].

Sonuç olarak DGS tanılı hastalar; her yaşta büyüme kısıtlamasından oluşan, düşük / normal aralıkta nihai yetişkin boyuna neden olan farklı bir büyüme modeline sahiptir ve bu hastalığa özgü persentil çizelgeleri oluşturulmaya çalışılmaktadır [19, 74].

2.2.5.6 Santral Sinir Sistemi Bulguları

DiGeorge Sendromu tanılı olgularda erken çocuklukta hem dil hem de motor gelişme geriliği görülebilmekte, daha ileri yaşta ise öğrenme güçlüğü ve zihinsel yetersizlik ile karşılaşılmaktadır. Hastaların ortalama IQ'ları (*intelligence quotient*) 70 civarındadır [75]. Matematik ya da soyut düşünmeyi gerektiren konuları anlamakta çok başarılı değillerdir.

Hastalarda bilişsel yetersizliğin yanında nöbetler de görülebilmektedir. Nöbetlerin etiolojisinde hipokalsemi, postoperatif iskemi olabileceği gibi yapılan bir çalışmada hastaların %7'inde tetikleyici olmadan epileptik nöbet görüldüğü gösterilmiştir [76]. Hipokalseminin tekrarlayan havalelere ve konvülsiyon eşliğinde düşüklüğe neden olabileceği düşünülmektedir.

Yaş ilerledikçe davranış problemleri artmakta, psikiyatrik problemler genç erişkin ve erişkin yaşta ortaya çıkmaktadır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları, zayıf sosyal iletişim becerileri, dürtüsellik ve utangaçlık sık rastlanan sorunlar olup şizofreni DGS tanılı hastalarda topluma göre 20-25 kat artmıştır [77]. İlginç olarak DGS tanılı hastalarda trombositopeni ve şizofreni gelişme ihtimali arasında ilişki bulunmuştur [78].

Okul öncesi eğitim ve erken eğitimsel girişim her birey için tavsiye edilmekte, özel eğitim gerekebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Özellikle konuşma geriliği olan hastalarda kulak burun boğaz muayenesi önem taşır ve velofarengal cerrahi sonrası düzelme olduğu bilinmektedir [19].

Hastaların bir yaşında yapılan baş çevresi ölçümlerinde %30'a varan mikrosefali saptanmış, final başçevresi ölçümlerinin ise 9 persentilde olduğu görülmüştür [45]. Yapılan görüntüleme çalışmaları 22q11.2 delesyonu olan hastalarda frontal, pariyetal ve temporal loblarda beyaz cevher kaybı olduğunu göstermiştir [79]. Daha nadir olarak serebellum atrofisi, multikistik beyaz cevher lezyonları, perisilvian displazi, hipoplastik pituiter bez ve polimikrogri görülebilir.

2.2.5.7 Kulak-Burun-Boğaz Bulguları

DiGeorge Sendromu tanıli hastaların kulakları normalden küçük olabileceği gibi kepçe formasyonunda farklılık da görülebilir. Aşırı katlanmış kareleşmiş heliksler, preaurikular pit veya taglar görülebilir.

Hastalarda belirgin burun kökü, büllöz burun ucu, hipoplastik ala nasi, nazal gamze veya bifid burun ucu sıktır. Vasküler halka (ring) sonucu stridor, laringomalazi, laringeal web, larinks atrezisi, subglottik stenoz görülebilir [80].

Hastaların yaklaşık %10'unda yarık damak, %30 kadarında ise velofarengal yetersizlik görülmektedir [81]. Palatal defekt ve velofarengal yetersizlik sonucu yutma ve konuşma sırasında nazofarenks tam kapanamaz. Bu durum erken çocukluk döneminde beslenme güçlüğü ve aspirasyona pnömonisine neden olabilirken, daha büyük çocuklarda hipernazaliteye ve konuşma bozukluğuna neden olur.

22q11.2 delesyon sendromu olan çocuklarda seröz otitis media sıklığı artmıştır [81]. Bunun sonucu olarak işitme kaybı ve konuşma gecikmesi görülebilmektedir.

2.2.5.8 Göz Bulguları

DiGeorge Sendromu tanıli hastaların göz bulguları çeşitlilik göstermektedir. Başlıca göz anormallikleri; hipertelorizm (iki göz küresi arasındaki mesafenin fazla olması), telekantus (gözlerin medial kantuslarının arasındaki mesafenin fazla olması), küçük göz, dar palpebral fissürler (göz kapakları arasındaki mesafenin dar olması),

pitozis, retinal damarlarda tortiozite, posterior embriyotokson (anterior segment disgenezisi), strabismus, düşük gözkapağı (eyelid hooding), kırma kusurları, distikiazis (kirpiklerin iki sıralı oluşu), belirgin iris kriptleri, belirgin korneal sinirler, dönük, eğik (tilted) optik sinir, ekzotropia, ekzoforia, ambliyopia, mavi suborbital renklenme, katarakt, küçük optik disk, sklerokornea, iris kalıntısı (remnant), kortikal lens opasiteleri, nazolakrimal kanal tıkanıklığıdır [82].

Otuz altı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %67'sinde düşük göz kapağı, %67'sinde kırma kusuru, %33'ünde strabismus tespit edilmiştir. En sık görülen kırma kusuru ise hipermetropidir [83, 84].

2.2.5.9 Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem bulguları DGS tanılı hastaların %65'inde bildirilmiştir [45]. Prenatal görüntülemelerde tespit edilen polihidroamniyoz, hastaların üçte birinde görüldüğü bilinen disfajinin bir göstergesi olabilir. Nazogastrik tüp ya da gastrostomi tüpü ile beslenme sık başvurulan yollardır.

Beslenme güçlüğü kardiyak defekt ya da palatal anormalliden bağımsızdır. İleri incelemeler bu durumun 3. ve 4. faringeal arklardan köken alan faringoözofageal bölgenin dismotilitesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hastalarda dil, farenks ve özofagus kaslarının koordinasyonu da yetersizdir [80]. Tüm bu nedenlerle DGS tanılı hastaların tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, reaktif hava yolu hastalığı ve solunum güçlüğü nedeninin aspirasyon olabileceği akılda bulundurulmalıdır [85].

Bireylerde sık bulunan başka bir gastrointestinal sistem bulgusu ise kabızlıktır. Ek olarak imperfore anüs, intestinal malrotasyon, diyafragma hernisi, özofageal atrezi, trakeoözofageal fistül, Hirschprung hastalığı ve vasküler halkaya bağlı beslenme güçlüğü bildirilmiştir [80].

2.2.5.10 Genitoüriner Sistem Bulguları

Böbrek anomalileri DGS tanılı hastaların %16'sında tanımlanmıştır. En sık görülen böbrek anomalileri; tek taraflı hidronefroz (%63), renal agenezi ve multikistik displastik böbrektir [45].

Erkek hastalarda kızlara kıyasla genitoüriner anormallikler daha sık görülmektedir (%8 vs. %0,5). Kriptoörşidizm ve hipospadias erkeklerde görülen diğer

bulgulardır. Kızlarda vajinal agenezi, uterin agenezi bildirilmiştir. Umblikal herni, inguinal herni, kordae, fimozis, inmemiş testis diğer bildirilen anormalilerdir [80].

Hastalarda tanı anında renal ve genitoüriner anomalinin tespiti için ultrasonografi yapılması önerilmektedir.

2.2.5.11 Kas İskelet Sistemi Bulguları

Skolyoz, özellikle servikal olmak üzere vertebra anomalileri (kelebek vertebra, hemivertebra, koronal kleftler, posterior füzyon anomalisi, hipoplazi), pes ekinovarus, polidaktili, kampodaktili, kosta anomalileri, patellar dislokasyon, çekiç parmak DGS tanımlı hastalarda görülen kas- iskelet sistemi bulgularıdır.

Ortopedik değerlendirmenin yeteriz olması nedeniyle veriler çeşitlilik göstermekte olup 1400 hastalık kohortta hastaların %50'sinde skolyoz olduğu, servikal vertebra anomalisinin ise %46 oranında tespit edildiği bildirilmiştir [45]. Başka bir çalışmada DGS tanımlı oksiput ve servikal görüntülemesi olan 408 hastanın; kafa şeklinin düzleşmesi (*platybasia*), dismorfik vertebra, füzyon defekti gibi en az bir oksipito-servikal anomalisi olduğu görülmüştür [86].

Servikal vertebra anomalisi olan hastaların yarısından fazlasında fleksiyon-ekstansiyon grafisinde instabilite, üçte birinde ise birden fazla vertebral seviyede artmış hareket tespit edilmiştir [87].

DiGeorge Sendromu tanımlı hastalarda iskelet sistemi muayenesinin ayrıntılı şekilde yapılması ve gerekli görüldüğünde radyolojik olarak değerlendirilmesi önemlidir.

2.2.5.12 Dermatolojik Bulgular

Dermatolojik sorunlar DGS'unda sık görülmemekle beraber, Basset ve arkadaşları hastalarının %23'ünde ağır akne, %34.6'sında sebore/dermatit olduğunu rapor etmiştir [88].

2.2.5.13 Hematolojik ve Onkolojik Bulgular

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda trombosit sayısı normale göre azalmış, ancak ortalama trombosit hacmi artmış olabilir. Otoimmün sitopeni riski de artmıştır [45].

Hastaların %90 kadarında delesyona uğrayan bölge *GPIBB* gen bölgesini de içermektedir. *GPIBB* geni; von Willebrand faktörüne bağlanan, trombositlerin hasarlı endotele adezyonunda ve hasarlı bölgeye trombosit göçünde rol alan trombosit reseptörü GPIb-IX-V'in ayrılmaz bir parçası olan GPIb β proteinini kodlamaktadır. GPIb-IX-V'in ekspresyonunun olmaması veya fonksiyon bozukluğu makrotrombositopeniye ve ristosetin ile anormal trombosit agregasyonu olmasıyla karakterize belirgin mukozal kanama bozukluğuna neden olan otozomal resesif geçişli Bernard- Soulier Sendromuna yol açmaktadır [89]. *GPIBB* geninde heterozigot mutasyon olan ebeveynlerin kanamaya yatkınlığının olmadığı ancak makrotrombositlerinin olduğu bilinmektedir [90].

Konjenital kalp hastalığı için kardiyak cerrahi uygulanan 22q11.2 delesyonu olan ve olmayan bireyler karşılaştırıldığında 22q11.2 delesyonu olan bireylerin transfüzyon ihtiyacının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [91]. Bu çalışma DGS tanılı hastaların kanamaya yatkınlıklarının olduğunu göstermektedir.

Epistaksis de DGS tanılı bireylerde sık (%27) olarak görülmekte olup velofarengeal yetmezlik ve kronik nazal iritasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [89].

İmmün trombositopenik purpura (ITP) sıklığının 22q11.2 delesyonu olan bireylerde 200 kata varan oranda artmış olabileceğinin bildirilmiş olmasına rağmen, bu yüksek riskin DGS tanılı hastalardaki hafif trombositopeni ve ITP'yi tanımlayacak spesifik tanı testinin olmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Delesyonu olan ve olmayan hastalarda tedavi aynı olmakla birlikte delesyonu olan hastalarda tekrarlama riskinin daha yüksek olduğu bilinmekte ve ITP'nin sık tekrarladığı hastalarda 22q11.2 delesyon sendromu tanısı akılda bulundurulmalıdır [89].

Nadir olmakla birlikte DGS tanılı hastaların %6'sında hepatoblastom, Wilms tümörü, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, melanom ve lösemi gibi maligniteler

görülmektedir. Hastaların genel malignite oranı, yaşa göre ayarlanmış nüfus tahminlerinden daha yüksek hesaplanmıştır [89].

2.2.5.14 DiGeorge Sendromunda Tanı

Karakteristik yüz görünümü, konaturunkal kalp anomalisi, yarık damak, immün yetmezlik, hipokalsemi, öğrenme güçlüğü hastalarda DGS tanısını düşündüren başlıca durumlardır. Hipokalsemi ile birlikte paratiroid hormon seviyesinde düşüklük tespit edilebilir. Akciğer radyografisinde timus gölgesi görülmeyebilir. Yenidoğanlar tam kan sayımı ve T hücrelerin CD4+ alt kümesinin ölçümü ile lenfopeniye yönelik değerlendirilmelidir.

DiGeorge Sendromu tanısından şüphelenildiğinde, sendromun terotejenler, metabolik nedenler, ilaçlar ve genetik nedenlerle gelişmiş olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Etyoloji için 22q11.2 delesyonuna odaklanıldığında, diğer nedenler sonucu DGS gelişen bir bebek atlanabilir.

Tanı için çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir ancak bu algoritmaların temel noktası kardiyak malformasyonun varlığıdır. Kardiyak anomali hastaların %80'inde görülmektedir ve kardiyak anomalinin temel aldığı bir algoritma hastaların %20'sinin atlanmasına neden olabilir [19].

Ciddi kombine immün yetmezlik için yenidoğan taramasının başlaması ile DiGeorge Sendromu olan bebekler tespit edilmeye başlanmıştır. Yenidoğan taraması ise TREC anormalliği olan bebeklerin %9'unda AKİY, %28'inde sekonder lenfopeni (kalp hastalığı, multiple konjenital anomaliye ikincil), %33'ünde konjenital anomali olduğu görülmüştür. Konjetinal anomalisi olan grubun yarısından fazlasını DGS olan bebekler oluşturmaktadır [53]. Ancak DGS tanılı hastalarda AKİY oranı düşük olduğu için çoğu hastanın yenidoğan döneminde tarama ile tanı almayabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ülkemizde ne yazık ki AKİY'e yönelik tarama programı yoktur.

DiGeorge Sendromu şüphesi olan hastalarda 22q bölgesini içeren translokasyonların saptanması için standart karyotiplendirme ve multipleks FISH kullanılabilirken, 22q11.2 bölgesindeki delesyon ve kopya sayısındaki değişikliklerin tespitinde en sık kullanılan yöntem bu bölgeye yönelik yapılan FISH analizidir. FISH yöntemi 22. kromozoma özgü proplar kullanılarak gerçekleştirilir. İlk prob 22.

kromozom ile hibridize olurken, 2. prob sıklıkla delesyonun olduğu düşünülen bölge ile hibridize olur. İkinci probun hibridize olmaması delesyon varlığını gösterir. Ancak FISH yöntemi 40kb'den küçük delesyonları saptamak için yeterince duyarlı değildir.

Multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), polimeraz zincir reaksiyonu yöntemine dayanan bir teknik olup delesyon ve duplikasyonları göstermek için kullanılmaktadır. Karyotip ve FISH analizi normal olan ancak fenotipik olarak DGS'den şüphelenilen hastalarda sık görülmeyen delesyonlar MLPA ile tespit edilebilir. FISH yöntemine bir diğer üstünlüğü delesyonların büyüklüğü hakkında fikir vermesidir [92].

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (*comparative genomic hybridization*) ve SNP mikrodizin analizi birçok laboratuvarında, FISH yönteminin yerini almıştır. Özellikle sendromik bulguları olan ancak ön planda 22q11.2 delesyonunun düşünülmediği hastalarda yardımcı olur ve DGS'nun 22q11.2 delesyon dışındaki genetik nedenlerinin ortaya çıkmasını sağlayabilir. Ancak bu yöntemler diğer yöntemlere kıyasla pahalı ve zahmetlidir.

Avrupa İmmünyetmezlikler Derneğinin (ESID) tanımlamış olduğu kriterlerde parsiyel DiGeorge Sendromu için; yaşamın ilk 3 yılında CD3+ T hücre sayısında düşüklüğün ($<500 /\text{mm}^3$) yanında konotrunkal kardiyak defekt ve hipokalseminin laboratuvar ya da klinik bulgusu veya 22q11.2 delesyonu ile birlikte konotrunkal kardiyak defekt ve/veya hipokalseminin laboratuvar ya da klinik bulgusunun saptanması *tanımlayıcı*; yaşamın ilk 3 yılında CD3+ T hücre sayısında düşüklükle ($<1500 /\text{mm}^3$) birlikte 22q11.2 delesyonu saptanması *kuvvetle olası*; yaşamın ilk 3 yılında düşük CD3+ T hücre sayısında düşüklükle ($<1500 /\text{mm}^3$) birlikte kardiyak defekt, hipokalseminin laboratuvar ya da klinik bulgusu, dismorfik yüz ya da damak anomalisinden en az birinin saptanması *olası* tanı olarak tanımlanmıştır.

Komplet DiGeorge Sendromunda ise CD3+ T hücre azlığı veya yokluğu ($<50 /\text{mm}^3$) ile birlikte 50'den az timik göçmen T hücre (RTE, *recent thymic emigrants*) timüs yokluğunun gösterilmesi ((CD3+ CD45RA+CD62L+ hücre/ mm^3) ve/veya TRECs $<100/100000$ T hücre)), hipoparatiroidi ve kardiyak defekten birinin varlığı tanımlayıcı tanı kriteridir.

Ancak literatür değerlendirildiğinde DiGeorge Sendromu, velokardiyofasiyal sendrom ve 22q11.2 delesyon sendromu tanılarının birbiri içine geçtiği ve çoğu zaman birbiri yerine kullanıldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu şekilde kullanılmıştır.

2.2.5.14.1 Prenatal Tanı

DiGeorge Sendromunun en önemli sonografik ultrason bulgusu konjenital kalp hastalığı olup böbrek anomalileri veya yarık damak gibi başka bulgular da ultrasonografi (USG) ile tanınabilir. Özellikle konotrunkal kardiyak anomali varlığında sendromik bulgulara yönelik aile öyküsü sorgulanmalıdır. Anlamli bulunduğu takdirde prenatal değerlendirme planlanabilir. Bir çok merkez DGS tanıli kardeş varlığı veya ebeveynlerden birinde DGS olması durumunda da aileye prenatal testleri önermektedir [19].

Tanıda 10-12. gebelik haftasında koryonik villus örnekleme veya 15-16. gebelik haftasında amniyosentez kullanılabilir. Her iki tanı yöntemi de invaziv olmakla birlikte fetal kayıp riski vardır, ancak altın standarttır [19]. Elde edilen örnek FISH, MLPA, mikrodizin yöntemi ile değerlendirilebilir.

Son zamanlarda kullanılmaya başlanan diğer bir yaklaşım maternal serumdan serbest fetal DNA ölçümüdür. Anöploidinin saptanmasına yönelik geliştirilmiş olan bu yöntem 22q11.2 delesyonu olan küçük bir grupta (10 etkilenmiş fetus, 390 sağlıklı kontrol) denenmiş ve başarılı olduğu görülmüştür [93]. Ancak ticari bir metod olması nedeniyle duyarlılık ve özgüllüğünün daha detaylı değerlendirilmesi gerekir.

Yapılan çalışmalarda 22q11.2 delesyonu için prenatal prevalansın yüksek olduğunun görülmesi, ailelerin fetusları hakkında bilgi sahibi olma isteği ve hastalığın erken tanısının önemli oluşu prenatal tanı testleri ile sendromun değerlendirilmesi ihtiyacını doğurmuştur.

2.2.5.15 DiGeorge Sendromunda Hastalığın Yönetimi

DiGeorge Sendromunda; dismorfik özellikleri nedeniyle genetikçiler, tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle immünologlar, kardiyak anomaliler nedeniyle kardiyologlar, gelişim geriliği nedeniyle gelişim uzmanları tarafından fark edilmiş; her grup hastaları tanımlamak ve takip etmek için stratejiler oluşturmuştur.

Bunun yanında DGS tanılı hastalar için yaşamın farklı evrelerinde farklı sorunların ön plana çıktığı bilinmektedir. Bebeklik döneminde kardiyak malformasyonlar ve kalsiyum metabolizması ile ilgili sorunlar daha çok görülmekte iken, erişkin dönemde davranış problemleri ön plana çıkmaktadır. Çocuklukta enfeksiyon sıklığında artış, yaşamın daha sonraki evrelerinde ise antikor eksiklikleri temel immünolojik problem olabilir [19].

2011 yılında, hastaların ihtiyaçlarını karşılayan ve klinisyenlere uzman olmadıkları konularda yapılması gerekenleri gösteren bir rehber hazırlanmıştır. Aşağıdaki tabloda takipte önerilen değerlendirmeler yer almaktadır [71].

Tablo 2.6 DGS tanılı hastalarda önerilen değerlendirmeler ([71] numaralı kaynaktan alınmıştır)

Öneriler	Tanıda	Bebeklik (0-12 ay)	Okul öncesi (1-5 yaş)	Okul çağı (6-11 yaş)	Adolesan (12-18 yaş)	Yetişkin (>18 yaş)
İyonize kalsiyum, paratiroid hormon ¹	+	+	+	+	+	+
Tirotropin (TSH) ¹	+		+	+	+	+
Tam kan sayımı (yıllık)	+	+	+	+	+	+
İmmünolojik değerlendirme ²	+	+ ³	+ ³			
Oftalmoloji	+		+			
Damağın değerlendirilmesi ⁴	+	+	+			
Odyoloji	+	+	+			+
Servikal vertebra (4 yaş sonrası)			+ ⁵			
Skolyoz muayenesi	+		+		+	
Diş muayenesi			+	+	+	+
Böbrek ultrasonografisi	+					
Elektrokardiyografi	+					+
Ekokardiyografi	+					
Gelişme ⁶	+	+	+			
Okul performansı				+	+	
Sosyalleşme / çalışma	+	+	+	+	+	+
Psikiyatrik / duygusal / davranışsal ⁷	+		+	+	+	+
Sistem muayenesi	+	+	+	+	+	+
Ebeveynlerin genetik değerlendirmesi	+					
Genetik danışma	+				+	+
Jinekolojik ve doğum kontrol hizmetleri					+	+

¹Kalsiyum düzeyini bebeklik döneminde her 3-6 ayda bir, çocukluk süresince her 5 yılda bir, daha sonra ise her 1-2 yılda bir test edilmesi; tiroid fonksiyonunun ise yıllık kontrolü önerilir. Gebelikte, ameliyat öncesi ve sonrasında düzenli kalsiyumu kontrolü önerilir.

²Tam kan sayımına ek olarak, yenidoğanlarda akım sitometri ve 9 ila 12 aylıkken (canlı aşılarından önce) akım sitometri, immünoglobulinler, T hücresi fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilir.

³Canlı aşıları uygulamadan önce immünolojik sistemin değerlendirilmesi önerilir.

⁴Bebeklik döneminde beslenme sorunları ve nazal regürjitasyon için damak muayenesi önerilir. Küçük çocuklarda ve yetişkinlerde ise konuşma bozukluğunun değerlendirilmesi önerilir.

⁵Anomalileri tespit etmek için servikal vertebra grafileri: ön / arka, lateral, ekstansiyon, ağız açık, kafa tabanı görüntüleri. Görüşler rutin radyografinin tavsiye edilebilirliği konusunda bölünmüştür. Kordon kompresyonu belirtileri acil nörolojik sevk gerektirir.

⁶Motor ve dil alanındaki gecikmeler yaygındır. Herhangi bir gecikmede ne kadar erken başvurulur ve tedavi ne kadar erken başlarsa sonuçlar o kadar iyi olur.

⁷Halüsinasyonlar ve sanrılar dahil olmak üzere davranış, duygusal durum ve düşünmedeki değişiklikler için dikkatli olmayı; gençler ve yetişkinlerde riskli davranışların (cinsel aktivite, alkol / uyuşturucu kullanımı, vb.) değerlendirilmesini içerir.

Ek olarak emme ve yutma bozuklukları, gastrointestinal reflü, kabızlık gibi gastrointestinal sistem problemleri için ayrıntılı değerlendirilmelidir. Vasküler halka şüphesi varsa MRG ile ek görüntüleme düşünülmelidir.

DGS olan hastalar için kardiyak malformasyonlar nedeni ile cerrahinin erken dönemde planlanması gerekebilir. İdeal olanı; ışınlanmamış kan verilebileceği için ameliyat öncesi T hücre sayısının öğrenilmesidir. Öğrenilemediği durumlarda mutlak lenfosit sayısı da yol gösterici olabilir ancak T hücre sayımının yerini tutmayacağı akılda bulundurulmalıdır. Birçok merkez GVHD' in önlenmesi için bebeklere verilen tüm kan ürünlerini ışınlamaktadır [12].

Hastaların büyüme takibine göre, belirgin boy kısalığı olması durumunda (-2 standart deviasyonun altında) büyüme hormonu için endokrinolojik değerlendirme planlanmalıdır.

İmmün yetmezlik tedavisi genellikle destekleyicidir, ancak erken bebeklik döneminde timus ve T hücrelerinin yokluğunun tespiti hayati öneme sahiptir. Bu hastalar için hematopoetik kök hücre veya timus nakli şarttır.

Diğer bir önemli nokta, hastaya canlı aşılardan yapılabileceğidir. Ağır kombine immün yetmezliği ve T hücre lenfopenisi olan çocuklara canlı aşılardan yapılabileceği açıktır. Hem canlı viral aşılardan hem de BCG uygulanmamalıdır. T hücrelerinin olduğu hasta grubunda ise canlı aşılardan güvenli olduğu gösterilmiştir [19].

Bazı hastalarda antikor üretiminde niceliksel ve niteliksel eksiklikler olduğu bilinmektedir. Hastaların %3 kadar İVİG tedavisi almaktadır [61]. Profilaktik antibiyotik tedavisinin tam etkinliği bilinmemekle birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sonuç olarak DGS multidisipliner yaklaşımın oldukça önemli olduğu bir hastalıktır. Hastaların klinik bulgularına göre kardiyoloji, kardiyovasküler cerrahi, immünoloji, endokrinoloji, gastroenteroloji, nefroloji, genel cerrahi, alerji, gelişimsel pediatri, psikiyatri, kulak burun boğaz, odyoloji, diş hekimliği, tıbbi genetik, nöroloji, ortopedi, plastik cerrahi gibi birçok bölümün takibi gerekebilmektedir. Erken müdahaleler ile hastanın yaşam standardının en üst düzeye çıkarılabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır.

2.2.5.16 DiGeorge Sendromunda Genetik Danışma

Genetik danışmanlık, bireylere ve ailelere, genetik bozuklukların doğası, kalıtımı ve etkileri hakkında bilgi vermeleri ve bilinçli tıbbi ve kişisel kararlar vermelerine yardımcı olma sürecidir.

DiGeorge Sendromu olan hastalardaki en sık genetik neden 22q11.2 delesyonudur. Bu delesyon bireylerin %90'ından fazlasında de novo olarak oluşmuştur, yaklaşık %10'nunda ise otozomal dominant olarak aktarılmıştır [13].

Hastalık bir ebeveynden aktarıldığında iç içe (*nested*) delesyon (tipik büyük delesyon bölgesi içinde tekrarlayan atipik bir delesyon segmenti (LCR22B-D)) olan bireylerin oranı daha yüksektir (%60) [80].

22q11.2 delesyonu her iki ebeveynin lökosit DNA'sında tespit edilemezse, ebeveynde germline mozaizm olduğu veya hastada de novo delesyon veya olduğu düşünülür.

22q11.2 delesyonu olan bireylerin aile öyküsü sorgulandığında; hastalığın kliniğinin değişken olabilmesi veya azalmış penetrasyonun nedeniyle aile üyelerinde hastalık tanımlanamayabilir. Somatik mozaizmi olan asemptomatik kişiler ve paternal mozaizm tanımlanmıştır [94]. Bu nedenle ebeveynlere genetik test yapıp delesyon olmadığı görülmedikçe, aile öyküsünün olmadığı söylenemez. Hastanın kardeşlerindeki hastalık riski hastanın ebeveynlerinin klinik ve genetiğine bağlıdır.

Hastalık bir ebeveynde varsa veya 22q11.2 delesyonuna sahip olduğu biliniyorsa, hastanın kardeşinin etkilenme olasılığı %50'dir. Delesyonun aktarıldığı bilinen kardeşin fenotipi aile içi klinik değişkenlik nedeniyle öngörülemez.

Ebeveynlerde 22q11.2 delesyonu olmadığı gösterilmişse, ebeveynlerin germline mozaiklik nedeniyle kardeşte hastalık olma olasılığı genel popülasyondan biraz daha fazladır [94].

Ebeveynler delesyon için test edilmediyse ancak klinik bulguları yok ise, hastanın kardeşlerindeki risk düşük görünmektedir. Ancak heterozigot bir ebeveyndeki azalmış penetrans veya germline mozaizm nedeniyle 22q11.2 delesyonu için riskin hala yüksek olduğu söylenebilir.

Ebeveynlerden birinin 22q11.2 bölgesini içeren dengeli translokasyona sahip olması durumunda (oldukça nadir) kardeşte hastalık görülme riski artar.

22q11.2 delesyonuna sahip bir bireyin her bir çocuğunda hastalık görülme olasılığı %50'dir. Ailelerin diğer üyelerinin hastalık riski ise hastanın ebeveynlerinin genetik durumuna bağlıdır [80].

Genetik riskin belirlenmesi ve doğum öncesi testlerin değerlendirilmesi için en uygun zaman gebelik öncesidir. Etkilenen ve etkilenme riski olan yetişkinlere genetik danışmanlık ile risk potansiyeli ve üreme seçenekleri hakkında bilgi vermek gerekir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2000 ile Mart 2019 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji ve /veya Genetik Bölümünde DiGeorge Sendromu tanısı ile izlenmekte olan immünolojik olarak değerlendirilmiş 72 hasta dahil edildi.

Çalışmaya İmmünoloji ve/ veya Genetik bölümünce değerlendirilmiş olan;

- 22q11.2 delesyonunun gösterildiği hastalar,
- Delesyonun gösterilemediği hastalarda Avrupa İmmünyetmezlikler Derneğinin (ESID) tanımlamış olduğu DGS tanı kriterlerini sağlayan hastalar dahil edildi. (3 yaşından sonra Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesine başvuran hastaların başvuru anındaki CD3+ T hücre sayısı temel alındı).

Hastaların bilgilerine ulaşılırken Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi hasta dosyaları, *Nucleus* sistem bilgileri ve Pediatrik İmmünoloji Bölümü hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma Mart 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında yürütüldü.

Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, tanı yaşı, ebeveyn akrabalığı vb.) sendromik ve sendromik olmayan klinik bulguları, laboratuvar bulguları, genetik sonuçları, tedavileri ve sağ kalımları değerlendirildi.

Hastaların immünglobulin düzeyleri, lenfosit sayısı, T ve B hücre alt grupları ve lenfosit aktivasyon testi değerlendirilirken yaşa göre normal değerler temel alındı [95-99]. Mutlak nötrofil sayısının $1500 / \text{mm}^3$ ten düşük olması nötropeni, mutlak trombosit sayısının $150000 / \text{mm}^3$ ten düşük olması trombositopeni, mutlak eozinofil sayısının $500 / \text{mm}^3$ ün üzerinde olması ise eozinofili olarak tanımlandı [100].

Laboratuvarımızda hastaların T hücre alt grup incelemesinde *naive* Th hücreler CD4+CCR7+CD45RA+, *central memory* Th hücreler CD4+CCR7+CD45RA-, *effector memory* Th hücreler CD4+CCR7-CD45RA-, TEMRA Th hücreler CD4+CCR7-CD45RA+, RTE hücreler CD4+CD31+CD45RA+, *naive* Tc hücreler CD8+CCR7+CD45RA+, *central memory* Tc hücreler CD8+CCR7+CD45RA-, *effector memory* Tc hücreler CD8+CCR7-CD45RA-, TEMRA Tc hücreler

CD8+CCR7-CD45RA+ olarak; B alt grup incelemesinde *transisitional* B hücreler CD38^{High}IgM^{High}, *naive* B hücreler CD19+CD27-IgD+, *memory* B hücreler CD19+CD27+, *switched memory* B hücreler CD19+CD27+IgD-, *non-switched memory / marjinal zone like* B hücreler CD19+CD27+IgD+, *active* B hücreler CD19+CD38-CD21^{low}, *plasmablast* B hücreler CD19+CD38^{High}IgM- olarak işaretlenir.

Lenfosit aktivasyonu için mitojen olarak fitohemaglutinin (PHA) kullanılır. Mitojenle uyarımdan sonra aktive olan lenfositler CD25, C69 gibi antijenleri ekspres eder. PHA ile uyarıldıktan sonra CD69 en yüksek düzeye 24. saatte, CD25 ise daha yavaş bir artış göstererek en yüksek düzeye 48. saatte ulaşır [101, 102]. Laboratuvarımızda her ikisinin ekspresyonu 48. saatte akım sitometri ile ölçülür.

İstatistiksel analizler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows version 23.0) Chicago, USA” programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Çalışmadaki verilerin normal dağılmadığı görüldü. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca, en düşük ve en yüksek değerler verildi. Nominal değerler ise yüzde olarak ifade edildi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare analizi ile incelendi. Beklenen sıklık değeri 5'in altında olan göze sayısının toplam göze sayısına oranı %25'in altında ise Pearson Ki-kare Testi, %25'in üzerinde ise Kesin (Exact) Testi sonuçları dikkate alındı. Niceliksel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson (ya da Spearman) korelasyon katsayısı ile incelendi. Normal olmayan dağılımlar için Spearman korelasyon katsayısı verildi.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 19/215 proje numarası ile 28/02/2019 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Başvuru Bilgileri

Çalışmaya Ocak 2000- Mart 2019 tarihleri arasında DGS tanısı ile Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve / veya Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilen immünolojik değerlendirilmesi yapılmış 72 hasta dahil edildi.

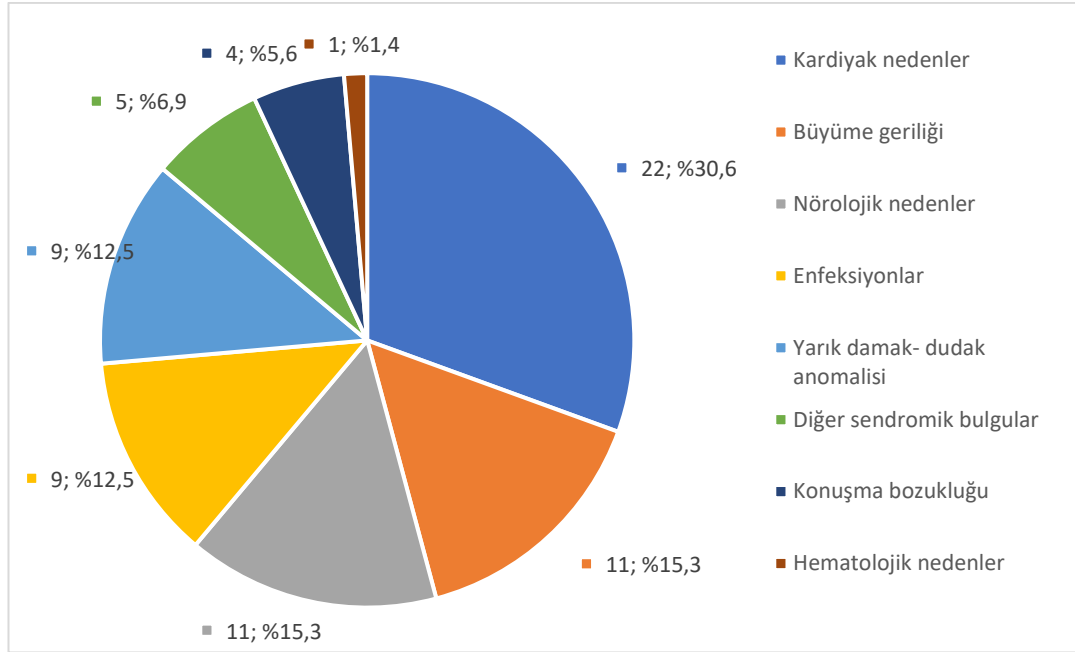
Hastalar tespit edilirken öncelikle *Nucleus* bilgi sistemi vasıtası ile Ocak 2000- Mart 2019 yılları arasında 'D82.1 DiGeorge Sendromu' tanısıyla izlenmiş olan ve Çocuk İmmünoloji ile Çocuk Genetik Hastalıkları bölümlerinde DiGeorge Sendromu / 22q11.2 delesyon sendromu tanısıyla değerlendirilmiş olan tarandı. Yüz hastaya ulaşıldı. Bu hastalardan 13'ünün hasta dosyası bulunamadı, 8'inin anamnez ve fizik muayene bilgileri eksikti veya immünolojik olarak değerlendirilmemişti, bu nedenle çalışmaya dahil edilmedi. Yedi hastanın ise genetik incelemesinde 22q11.2 delesyonunun tespit edilmediği ve DGS kriterlerini karşılamadığı görüldü.

Değerlendirilen 72 hastanın 6'sının (%8,3) izlem döneminde yaşamını kaybettiği görüldü. Kalan 66 (%91,7) hastanın yaş ortancası 8,86 (7 ay- 26 yaş) yıldı. Kaybedilen 6 hastanın ortalama ölüm yaşı $8,7 \pm 10,85$ ay, ölüm yaşı ortancası ise 6 ay (11 gün- 2,5 yaş) olarak bulundu.

Hastaların %43,1'i kadın (n:31) yüzde 56,9'u (n:41) erkekti. Hastaların %6,9'unun (n:5) anne ve babasının akraba olduğu görüldü. Hastalardan 5'inin (%6,9) birinci derece yakını DGS idi, P16 ve P33'ün annesinin DGS olduğu, P42'nin ise monozygotik ikiz eşi olup başka bir merkezde takip edildiği, P46 ve P47'nin ise monozygotik ikiz olduğu görüldü.

Tablo 4.1 Çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kız	31	43,1
	Erkek	41	56,9
Sağkalım	Sağ	66	91,7
	Eksitus	6	8,3
Başvuru semptomu	Kardiyak nedenler	22	30,6
	Büyüme geriliği	11	15,3
	Nörolojik nedenler	11	15,3
	Enfeksiyonlar	9	12,5
	Yarık damak ve dudak anomalisi	9	12,5
	Diğer sendromik bulgular	5	6,9
	Konuşma bozukluğu	4	5,6
	Hematolojik nedenler	1	1,4
	Akraba evliliği		5
Ailede DiGeorge Sendromu varlığı		5	6,9
		Ortanca	
Hasta yaşı	Sağ (n:66)	8,86 yıl (7 ay- 26 yıl)	
	Eksitus (n:6)	6 ay (11 gün- 2,5 yıl)	
Semptom başlangıç yaşı		18,2 gün (0 gün- 10 yıl)	
Tanı yaşı		1,7 yıl (0 gün -22 yıl)	
Tanı gecikmesi		12 ay (0 gün -204 ay)	
Takip süresi		54,3 ay (0 ay-527 ay)	



Şekil 4.1 Hastaların başvuru semptomlarının dağılımı

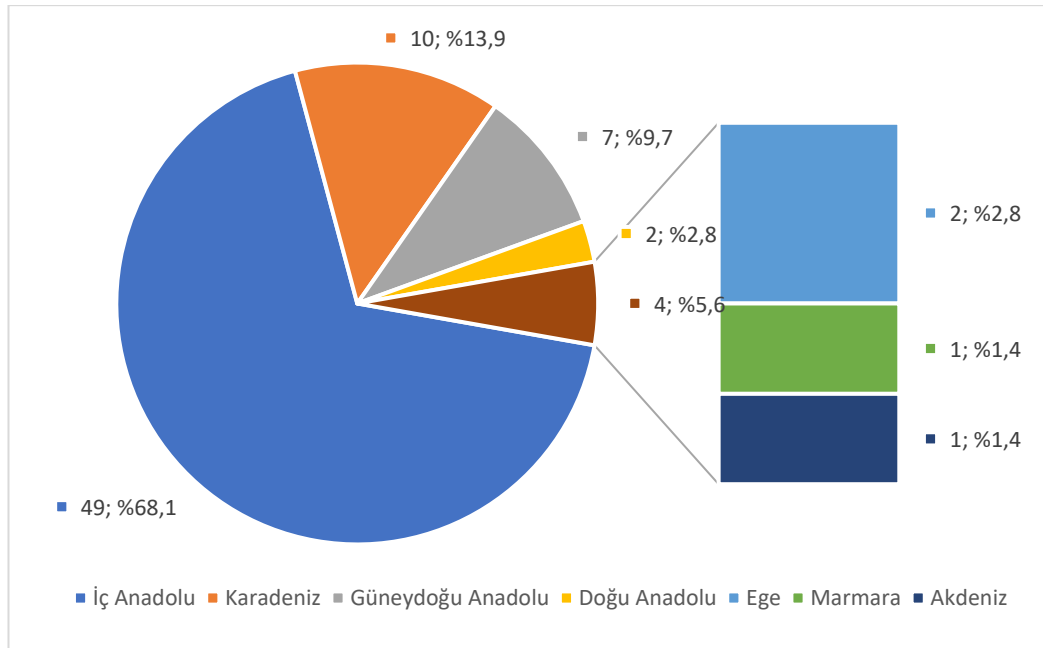
Hastaların semptom başlangıç yaşı ortalama $7,8 \pm 22$ ay, ortancası ise 18,2 gün (0 gün- 10 yaş) olarak bulundu. Hastaların üçte birinin (n:22) hastaneye başvuru semptomunun kardiyak nedenli (üfürüm, kardiyak anomali, dolaşım bozukluğu gibi) olduğu tespit edildi. Hastaların 11'i (%15,3) nörolojik nedenler (gelişim geriliği, nöbet vb.), 11'i (%15,3) büyüme geriliği, 9'u (%12,5) enfeksiyonlar, 9'u (%12,5) yarı damak- dudak, 5'i (%6,9) diğer sendromik bulgular (göz ile ilgili sorunlar, hidronefroz, ösefagus atrezisi gibi), 4'ü (%5,6) konuşma bozukluğu ve biri (%1,4) trombositopeni nedeni ile başvurmuştu.

Tanı yaşı değerlendirilirken 22q11.2 delesyonu tespit edilen hastaların genetik tanı zamanı, genetik tanısı olmayan hastaların ise klinik tanı zamanı temel alındı. Doğum tarihi ile tanı tarihi arasında geçen süre tanı yaşı olarak kabul edildi. Ortalama tanı yaşı $3,6 \pm 4,8$ yıl olarak bulundu. En erken tanının intrauterin 21. haftada yapılan amniyosentez ile konulmuş olduğu görüldü. En geç tanı yaşı 22 yıl, tanı yaşı ortancası ise 1,7 yıldır.

Hastaların ilk klinik bulgularının ortaya çıkışı ile tanı tarihi arasında geçen süre bilinmekte olup bu süre tanı gecikmesi olarak kabul edildi. Ortalama tanı gecikmesi $27,6 \pm 42,48$ ay olarak bulundu. Minimum tanı gecikme süresinin 0 ay, maksimum tanı gecikme süresinin ise 204 ay olduğu görüldü. Tanı gecikmesi ortancası 12 aydır.

Hastaların hepsinin takip başlangıcı ile hastanemize son başvuruları (kaybedilen hastalar için eksitus tarihi) arasında geçen süre bilinmekte olup bu süre takip süresi olarak kabul edildi. Ortalama takip süresi $100 \pm 121,9$ ay olarak bulundu. Minimum takip süresi 0 ay, maksimum takip süresi ise 527 ay, ortanca takip süresi 54,3 ay olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %68,1'i (n:49) İç Anadolu bölgesinden, %13,9'u (n:10) Karadeniz bölgesinden, %9,7'si (n:7) Güneydoğu Anadolu bölgesinden, %2,8'i (n:2) Doğu Anadolu bölgesinden, %2,8'i (n:2) Ege bölgesinden, %1,4'ü (n:1) Marmara bölgesinden, %1,4'ü (n:1) ise Akdeniz bölgesinden gelmekte idi. Hastaların yarısından fazlasının (n:37) Ankara'da ikamet ettiği görüldü. İl bazındaki hasta sıklığında Ankara'yı takip eden Konya ve Çankırı'dan 3'er hastanın geldiği görüldü.



Şekil 4.2 Hastaların bölgelere göre dağılımı

4.2. DiGeorge Sendromu Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

DiGeorge Sendromu çok çeşitli klinik bulgusu olan multisistemik bir hastalıktır. Tipik triyadı konotrunkal kalp anomalisi, hipokalsemi ve timus hipoplazisi olmakla birlikte; karakteristik yüz görünümü, yarık damak, davranışsal bozukluklar, gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, beslenme problemleri, trombositopeni, böbrek anomalileri, işitme kaybı, kas ve iskelet sistemi anomalileri görülebilir.

4.2.1. Kraniofasial Bulgular

DiGeorge Sendromunda izlenen dismorfik bulgular oldukça çeşitli olup bu dismorfik bulguların varlığı hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Ayrıca bu dismorfik bulgular DGS tanısındaki en önemli yol göstericilerden biridir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 66'sının kraniofasial bulgularına ulaşıldı. Bu hastaların %97'sinin (n:64) en az bir, 53'ünün (%80) en az iki dismorfik bulgusu vardı. Hastaların 51'inde (n:63, %80,9) kulak şekil bozukluğu (düşük yerleşimli kulaklar, auriküler deformiteler, düzleşmiş heliks vb.), 40'ında (n:66, %60,6) mikroretrognati, 29'unda (n:65, %44,6) göz yapısında tipik bulgular (hipertelorizm, dar palpebral aralıklar vb.), 27'sinde (n:66, %40,9) burun şekli bozukluğu (burun kökü basıklığı, tübüler burun vb.), 17'sinde (n:71, %23,9) yarık damak anomalisi olduğu görüldü.

Tablo 4.2 Kraniofasial bulgular

	Sayı	Yüzde
Aurikuler deformite (n: 63)	51	80,9
Mikroretrognati (n:66)	40	60,6
Dismorfik göz bulguları (n:65)	29	44,6
Burun kökü basıklığı, tübüler ya da büllöz burun (n:66)	27	40,9
Yarık damak (n:71)	17	23,9

4.2.2. Konjenital Kalp Hastalığı

Konjenital kalp hastalıkları DGS'deki ana morbidite ve mortalite nedeni olması nedeni ile önemlidir ve hastaların değerlendirmesinde ayrı bir yere sahiptir.

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın 41'inin (%56,9) kardiyovasküler sistem muayenesinde kardiyak üfürüm vardı. Hastaların 57'sinin hastanemizde çekilen akciğer grafisi mevcuttu ve 18 hastada kardiyomegali (%31,6) olduğu görüldü. Hastaların 70'i ekokardiyografi ile değerlendirilmişti. Elli beş (%78,5) hastada konjenital kalp hastalığı görüldü. Konjenital kalp hastalığı olan hastaların 19'unda (%34,5) VSD, 8'inde (%14,5) atrial septal defekt, 7'sinde (%12,7) Fallot tetralojisi (1'inde pulmoner atrezi ile, 6'sında pulmoner atrezisiz), 5'inde (%9) aortik ark

anomalisi (4'ünde sağ aortik ark, birinde aberran sağ subklavian arter ile sol aortik ark), 2'sinde (%3,6) interrupted aortik ark, 2'sinde (%3,6) patent duktus arteriozus, birinde (%1,8) pulmoner atrezi, birinde (%1,8) trunkus arteriozus, birinde (%1,8) pulmoner stenoz, birinde (%1,8) büyük arter transpozisyonu, birinde (%1,8) aort koarktasyonu ve 7'sinde (%12,7) diğer anomaliler (mitral yetmezlik, triküspit yetmezliği, biküspit aorta vb) vardı.

Konjenital kalp hastalığının en önemli başvuru nedenlerinden biri olması ve KTKA olan hastalarda DGS sıklığının yüksek olması nedeniyle kardiyak anomalisi olan hastaların erken dönemde tanı alabileceği düşünüldü. Kardiyak anomalisi olan hastalar ile olmayan hastaların tanı yaşları değerlendirildi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($3,3 \pm 4,6$ yıl / $5 \pm 5,8$ yıl, p değeri 0,34, Mann-Whitney U ile test edildi).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 10'u (%13,9) konjenital kalp hastalığına yönelik tedavi (antihipertansif, diüretik vb.) almaktaydı. Yirmi beş hastaya kateter anjiyografi (n:70, %35,7) yapıldığı, 27 hastaya kardiyak cerrahi (n:72, %37,5) uygulandığı görüldü.

Eksitus olan hastaların 4'ü konjenital kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmişti. İki hastada Fallot tetralojisi, 2 hastada ise geniş VSD ile birlikte aortik interruption vardı.

Tablo 4.3 Hastaların kardiyovasküler sistem değerlendirme bulguları

	Sayı	Yüzde
Kardiyak üfürüm varlığı (n:72)	41	56,9
Akciğer grafisinde kardiyomegali varlığı (n:57)	18	31,6
Ekokardiyografide kardiyak patoloji varlığı (n:70)	55	78,5
Konotrunkal kalp anomalisi varlığı (n:70)	42	76
Kardiyak cerrahi öyküsü (n:72)	27	37,5
Katater anjiyografi öyküsü (n:70)	25	35,7

Tablo 4.4 Konjenital kalp hastalığı tespit edilen hastaların kardiyak bulguları

	Sayı	Yüzde
Ventriküler septal defekt	19	34,5
Atrial septal defekt	8	14,5
Fallot tetralojisi	7	12,7
Pulmoner atrezisiz	6	10,9
Pulmoner atrezi ile	1	1,8
Aortik ark anomalisi	5	9
Sağ aortik ark	4	7,2
aberran sağ subklavian arter ile sol aortik ark	1	1,8
İnterrupted aortik ark	2	3,6
Patent duktus arteriozus	2	3,6
Pulmoner atrezi	1	1,8
Trunkus arteriyozus	1	1,8
Pulmoner stenoz	1	1,8
Büyük arter transpozisyonu	1	1,8
Aort koarktasyonu	1	1,8
Diğer	7	12,7

4.2.3. İmmünolojik Bulgular

DiGeorge Sendromu nedeniyle takip edilen hastaların immünolojik bulgularının geniş bir yelpaze göstermesi nedeniyle immünolojik değerlendirme büyük önem taşır.

Çalışmamızda hastaların tam kan sayımı, immünglobulin değerleri, antikor cevapları, lenfosit alt grupları, T ve B hücre alt grupları ile lenfosit aktivasyon testi sonuçları değerlendirildi. Üç hastamız Komplet DGS olarak değerlendirildi.

Hastalarımızdan P33, 1 aylıkken immünoloji polikliniğe DGS şüphesi nedeniyle başvurmuştu. Lenfosit sayısı $5800/\text{mm}^3$, IgA değeri 6,7 mg/dL'den küçük, CD3 hücre sayısı $0/\text{mm}^3$ 'dü. T hücre alt grup değerlendirilmesinde RTE hücre yüzdesinin 0 olduğu görüldü. Ayrıca hastanın VSD'si ve hipokalsemisi mevcuttu.

Komplet DGS düşünülerek timus nakli planlandı. CMV viremisi nedeniyle nakil gerçekleştirilemedi ve hasta sepsis nedeniyle 8 aylıkken kaybedildi. Hastanın izlem süresinde annesine de DGS tanısı konuldu. İlginç olarak, hastanın amcasının Bruton hastalığı nedeniyle takip edildiği öğrenildi.

P38 hastanemize 2,5 aylıkken sevk edilmişti. Hastanın hipokalsemik nöbet ve sepsis öyküsü vardı. Ekokardiyografisinde VSD +ASD tespit edilmişti. Hastanın lenfosit sayısı $1100 /\text{mm}^3$, IgA değeri ise yaşına göre düşüktü. CD3 hücre sayısı $73/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi. T hücre alt grup değerlendirilmesi o dönemde hastanemizde yapılamamaktaydı. İzleminde ciltte döküntüsü ve hepatosplenomegalisi gelişti. Komplet DGS ile takip edilen hastaya genel durumunun kötü olması nedeniyle kemik iliği nakli yapılamadı. Dört aylıkken sepsis ve kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

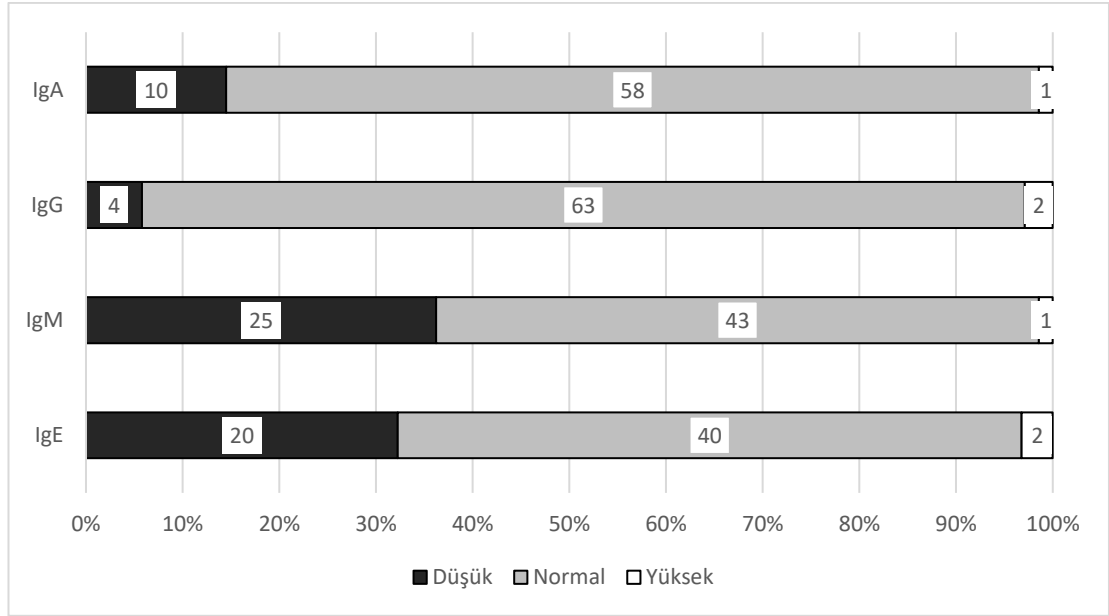
P49 hastanemizde doğmuş, prenatal dönemde fark edilen Fallot tetralojisi ve dismorfik bulgular nedeniyle yenidoğan bölümünde izlenmişti. Hastanın hipokalsemisi vardı ve lenfosit sayısı $600/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi. FISH analizinde 22q11.2 delesyonu tespit edildi. Ne yazık ki hastanın immünglobulin ölçümü ve lenfosit alt grup analizi bulunmamaktaydı. Hasta 10 günlükken kalp yetmezliği ve sepsis nedeniyle kaybedildi. Hastanın geriye dönük değerlendirmesinde ağır lenfopenisi, hipokalsemi ve konjenital kalp hastalığı nedeniyle Komplet DGS düşünüldü.

DiGeorge Sendromu nedeniyle takip edilen hastaların tam kan sayımı incelemesindeki ortanca hemoglobin değeri 12 g/dL ($8,4- 16,1 \text{ g/dL}$) olarak tespit edildi. Bakılan lökosit değeri ortancası $8,300/\text{mm}^3$ ($3700-19600$) olarak bulundu. Bakılan nötrofil değeri ortancası $3650/\text{mm}^3$ ($600-11600$), lenfosit değeri ortancası $3200/\text{mm}^3$ ($600-9700$) idi. Ortanca eozinofil değerinin $200/\text{mm}^3$ ($0-1700$) olduğu görüldü. Ortanca trombosit değeri ise $207500/\text{mm}^3$ ($35000-625000$) olarak tespit edildi.

Tablo 4.5 Hastaların tam kan sayımı, immünglobulin ve lenfosit alt grup değerlendirmesi

		Ortanca
Tam Kan Sayımı (n:72)		
Hemoglobin (g/dl)		12 (8,4- 16,1)
Lökosit (/mm ³)		8,300 (3700- 19600)
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)		3650 (600- 11600)
Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³)		3200 (600-9700)
Mutlak eozinofil sayısı (/mm ³)		200 (0-1700)
Trombosit (/mm ³)		207500 (35000- 625000)
İmmünglobulinler		
IgA (mg/dl) (n:69)		80 (<6,7-447)
IgG (mg/dl) (n:69)		978 (295-1890)
IgM (mg/dl) (n:69)		64,3 (4,2-302)
IgE (IU/ml) (n:62)		7,7 (0-1300)
Lenfosit Alt grupları (n:67)		
CD3+	(%)	55 (0-84)
	(/mm ³)	1560 (0-6391)
CD4+	(%)	29 (0-59)
	(/mm ³)	850 (0-4150)
CD8+	(%)	26 (5-54)
	(/mm ³)	825 (149-2910)
CD16+56+	(%)	19 (1-71)
	(/mm ³)	513 (50-4118)
CD19+	(%)	20 (2-46)
	(/mm ³)	629 (26-2376)
CD4+ / CD8+ (n:67)		1,17 (0-5,90)

Hastaların 69'unun IgA, IgG ve IgM, 62'sinin IgE değerine ulaşıldı ve yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirildi. Ortanca IgA değeri 80 mg/dl (<6,7-477) olarak bulundu. IgA değerinin hastaların 10'unda (%14,5) düşük, 58'inde (%80,6) normal, birinde (%1,4) ise yüksek olduğu görüldü. Hastalardan 2'sinin (%2,8) IgA değeri 6,7 mg/dl'nin altındaydı.



Şekil 4.3 Yaşa uygun referans aralığa göre immünglobulin değerlerinin dağılımı

Hastaların ortanca IgG değeri 978 mg/dl (295-1890) olarak tespit edildi. IgG değeri hastaların 4'ünde (%5,8) düşük, 63'ünde (%91,3) normal, 2'sinde (%2,9) ise yüksekti.

Hastaların ortanca IgM değeri 64,3 mg/dl (4,2-302) olarak bulundu. IgM değerinin hastaların 25'inde (%36,2) düşük, 43'ünde (%62,3) normal, birinde (%1,4) ise yüksek olduğu tespit edildi.

Altmış iki hastanın serum IgE düzeyi değerlendirilmişti. Ortanca IgE değeri 7,7 IU/ml (0-1300) IU/ml olarak tespit edildi. Hastaların 20'sinde (%27,8) IgE değeri 5 IU/ml'nin altında idi. Sadece 2 hastanın serum IgE değerinin 150 IU/ml'nin üzerinde olduğu görüldü.

Komplet DGS olarak değerlendirilen üç hastadan ikisinin immünglobulin değerleri mevcuttu. Hastaların IgA (P33'ün değeri <6,7 mg/dl ve P38'in 13,2 mg/dl) ve IgE (P33 ve P38'in 0 IU/ml) değerlerinin düşük, IgG (P33'ün 415 mg/dl, P38'in 933 mg/dl) ve IgM (P33'ün 54,6 mg/dl ve P38'in 47,2 mg/dl) değerleri ise normaldi.

IgA düzeyi 10 hastada düşüktü. Bu hastalardan 5'inin IgM düzeyinde de düşüklük vardı, 8'inin IgE düzeyi ölçülmüştü, 6'sının IgE düzeyi 5 IU/ml'nin altındaydı. Yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirilen IgA düzeyi ile IgE düzeyinin 5 IU/ml'nin altında olmasının ilişkili olduğu görüldü (p:0,011).

Tablo 4.6 İmmünglobulin değerleri arasındaki ilişki

		IgA	IgG	IgM	IgE
IgA	Korelasyon katsayısı	1,000	0,687**	0,388**	0,406**
	P değeri		0,000	0,001	0,001
IgG	Korelasyon katsayısı	0,687**	1,000	0,333**	0,493**
	P değeri	0,000		0,005	0,000
IgM	Korelasyon katsayısı	0,388**	0,333**	1,000	0,217
	P değeri	0,001	0,005		0,090
IgE	Korelasyon katsayısı	0,406**	0,493**	0,217	1,000
	P değeri	0,001	0,000	0,090	

* p<0,001, **p<0,05

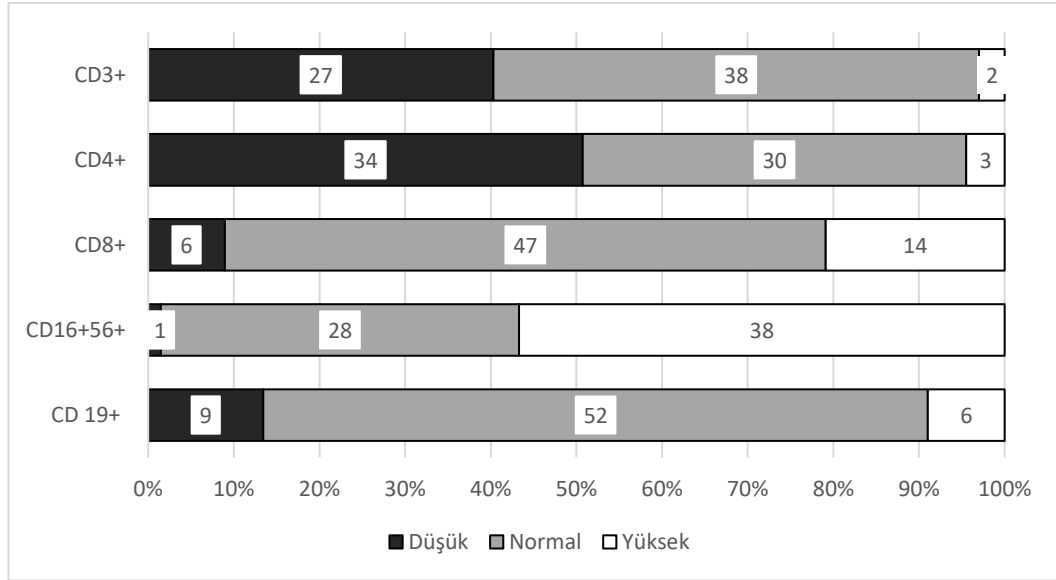
IgM ve IgE arasındaki ilişki hariç immünglobulin düzeyleri birbiri ile ilişkili bulundu (IgM ve IgE için r:0,217, p:0,09, diğerleri için p<0,01). En yüksek ilişki ise IgG değeri ile IgA ve IgE değerleri arasında tespit edildi (r:0,687 p<0,001 ve r:0,493 ve p<0,001).

Hastalardan panhipogamaglobulinemisi olan yoktu.

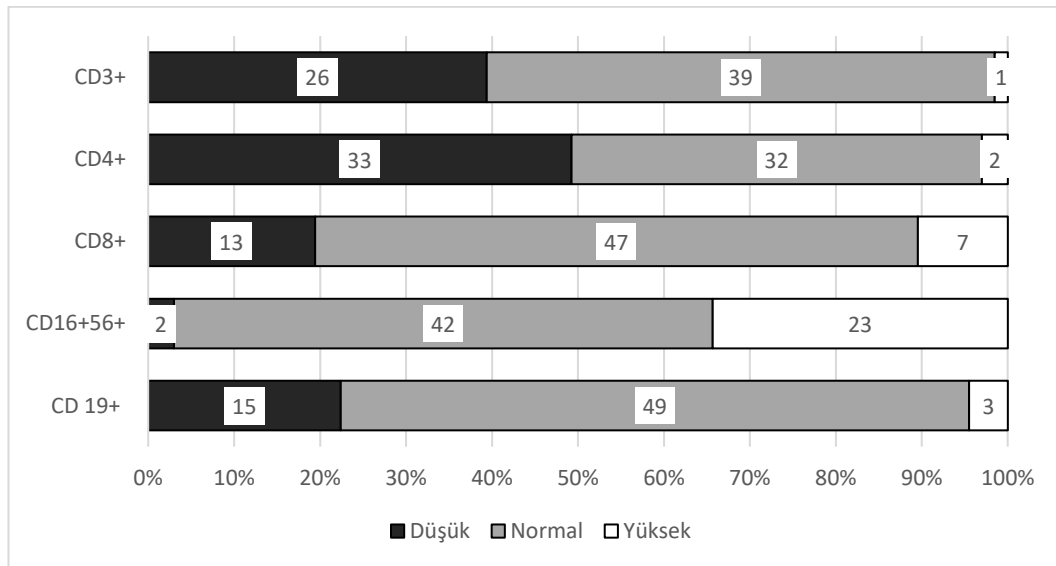
Hastaların polisakkarit antikor cevabı anti-A ve anti-B hemaglutininlerinin ölçümü ile değerlendirildi. DiGeorge Sendromu tanısı ile takip edilen hastaların 26'sının anti-A ve anti-B titrasyonu bilinmekte idi. Bu hastaların titrasyonunun 1/16'nın üzerinde olduğu görüldü. Polisakkarit antikor cevabı normal bulundu.

Hastaların protein antikor cevabı anti-Hbs titresini ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 56'sının anti-Hbs titresinin ölçülmüş olduğu görüldü. Bu hastalardan 33'ünün (%58,9) titresini 10 mIU/mL'nin üzerindeydi. Ülkemizde Hepatit B aşısı 1998 yılından aşı takvimine girmiştir [103]. Anti-Hbs'si negatif olan hastalardan sadece bir tanesinin Hepatit B aşısının yapılmamış olduğu görüldü.

DiGeorge Sendromu ile takip edilen hastanın 67'sinin lenfosit alt grup değerlendirmesine ulaşılabildi. Hastaların lenfosit alt grup hücre sayıları değerlendirilirken o gün içinde bakılan tam kan sayımındaki lenfosit değerleri kullanıldı.



Şekil 4.4 Yaşa uygun referans aralığına göre lenfosit alt grup yüzdelерinin dağılımı



Şekil 4.5 Yaşa uygun referans aralığına göre lenfosit alt grup değerlerinin dağılımı

Verilerine ulaşılabilen hastaların ortanca CD3+ lenfosit yüzdesi 55 (0-84) olarak tespit edildi. Yaşa göre CD3+ lenfosit yüzdesinin hastaların 27'sinde (%40,3) düşük, 38'inde (%56,7) normal, 2'sinde (%3) yüksek olduğu görüldü. Ortanca CD3+ hücre sayısının $1560/\text{mm}^3$ (0-6391) olduğu görüldü. CD3+ hücre sayısı yaşa göre değerlendirildiğinde hastaların 26'sında (%38,8) düşük, 39'unda (%58,2) normal, 1'inde (%1,5) yüksek olduğu görüldü. CD3+ hücre yüzdesi yaşla birlikte artarken ($r:0,372$, $p:0,002$), sayısının yaşla birlikte azaldığı görüldü ($r:-0,404$, $p:0,001$).

Hastaların ortanca CD4+ lenfosit yüzdesi 29 (0-59) olarak tespit edildi. CD4+ hücre yüzdesi yaşa göre değerlendirildiğinde hastaların 34'ünde (%50,7) düşük, 30'unda (%44,8) normal, 3'ünde (%4,5) yüksek olduğu görüldü. Hastaların CD4+ hücre sayısının ortancası $850/\text{mm}^3$ (0-4150) olarak tespit edildi. CD4+ hücre sayısı hastaların 33'ünde (%48,5) düşük, 32'sinde (%47,1) normal, 2'sinde (%2,9) yüksekti. CD4+ hücre yüzdesi yaşla birlikte artarken ($r:0,325$, $p:0,007$), CD4+ hücre sayısı azalıyordu ($r:-,392$, $p:0,007$).

Hastaların ortanca CD8+ lenfosit yüzdesi 26 (5-54) olarak tespit edildi. CD8+ T hücre yüzdesinin yaşa göre değerlendirmesinin hastaların 6'sında (%9) düşük, 47'sinde (%70,1) normal, 14'ünde (%20,9) yüksek olduğu görüldü. Hastaların CD8+ T hücre sayıları değerlendirildiğinde ortancası $825/\text{mm}^3$ (149-2910) olarak tespit edildi. CD8+ T hücre sayısı hastaların 13'ünde (%19,4) düşük, 47'sinde (%70,1) normal, 7'sinde (%10,4) yüksekti. Hastalarımızda CD8+ hücre yüzde yaşla birlikte değişmezken ($r:0,198$, $p:0,109$), CD8+ hücre sayısı azalıyordu ($r:-0,437$, $p<0,001$).

Çalışmamızda hastaların %91'inde CD8+ hücre yüzdesinin, %80,5'inde CD8+hücre sayısının yaşa uygun referans aralığına göre normal veya yüksek olduğu görüldü. CD4+ lenfositlerin CD8+T lenfositlere oranı ortancası 1,17 (0-5,90) bulundu.

Hastaların ortanca CD16+56+ lenfosit yüzdesi 19 (1-71) olarak tespit edildi. CD16+56+ hücre yüzdesi hastaların 1'inde (%1,5) düşük, 28'inde (%41,8) normal, 38'inde (%56,7) yüksekti. Ortanca CD16+56+ lenfosit sayısının $513/\text{mm}^3$ (50-4118) olduğu görüldü. Hastaların CD16+56+ hücre sayıları yaşa göre normal aralıkları temel alınarak değerlendirildiğinde hastaların 2'sinde (%3) düşük, 42'sinde (%62,7) normal, 23'ünde (%34,3) yüksek olduğu görüldü. CD16+56+ hücre yüzdesi yaşla birlikte değişmezken ($r:0,099$, $p:0,435$), sayısı yaşla birlikte azalıyordu ($r:-0,313$, $p:0,01$).

Hastaların ortanca CD19+ lenfosit yüzdesi 20 (2-46) olarak tespit edildi. CD19+ hücre yüzdesinin hastaların 9'unda (%13,4) düşük, 52'sinde (%77,6) normal, 6'sında (%9) yüksek olduğu görüldü. Hastaların CD19+ hücre sayısı değerlendirildiğinde ortancasının $629/\text{mm}^3$ (26-2376) olduğu görüldü. CD19+ hücre sayısının hastaların 15'inde (%22,4) düşük, 49'unda (%73,1) normal, 3'ünde (%4,5) yüksek olduğu görüldü. CD19+ hücrelerin yüzde ($r:-0,474$, $p<0,001$) ve sayısının ($r:-0,746$, $p<0,001$) yaşla birlikte azaldığı görüldü.

Hastaların lenfosit alt grup değerlerinin birbiri ile ilişkisi değerlendirildi. CD3+ hücre sayısının CD4+, CD8+ ve CD19+ hücre sayısının ilişkili olduğu görüldü (sırası ile $r:0,893$ ve $p<0,001$, $r:0,726$ ve $p<0,001$, $r:0,611$ ve $p<0,001$). Beklendiği gibi CD3+ hücre sayısı ile CD16+56+ hücre sayısı arasındaki ilişki zayıftı ($r:0,256$, $p:0,036$).

CD4+ hücre sayısı ile CD8+ ve CD19+ hücre sayısı ilişkili bulundu (sırası ile $r:0,538$ ve $p<0,001$, $r:0,654$ ve $p<0,001$). CD4+ hücre sayısı ile CD16+56+ hücre sayısı arasındaki ilişki ise zayıftı ($r:0,308$ ve p değeri: $0,011$).

CD8+ hücre sayısı ile CD16+56+ ve CD19+ hücre sayısının korele olduğu görüldü (sırası ile $r:0,358$ ve $p:0,003$, $r:0,642$ ve $p<0,001$).

Hastaların CD19+ hücre sayıları ile CD16+56+ hücre sayıları arasındaki ilişki de anlamlı bulundu ($r:0,480$ ve $p<0,001$).

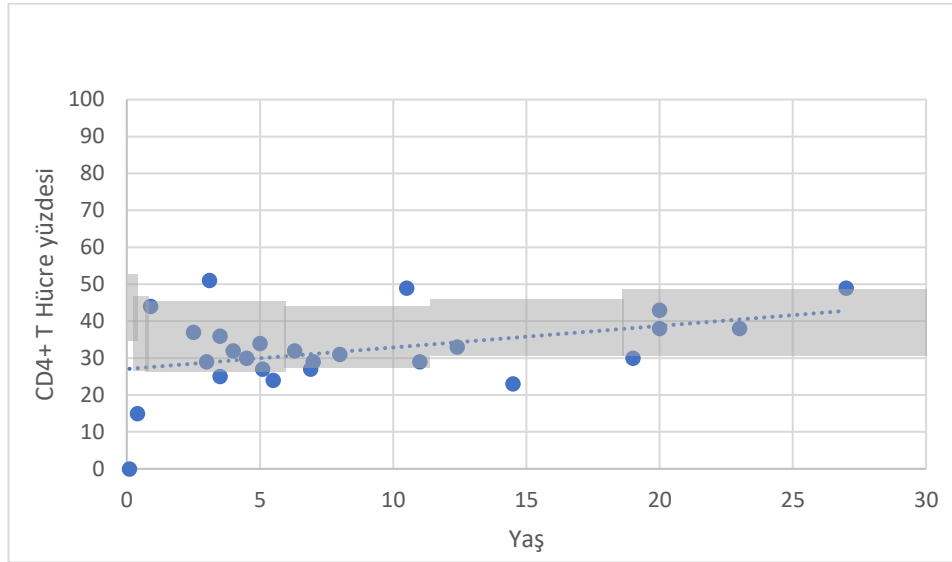
B hücrelerin proliferasyon ve antikor üretimi T hücre bağımlı olduğu için hastaların CD4+ T hücre sayısı ile immünglobulin düzeyleri ve yaşa göre durumları arasındaki ilişki değerlendirildi. Anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. (Değerler Spearman Korelasyon anaizi ile test edildi; IgA için $r:-,169$, $p:0,174$, IgG için $r:-,206$, $p:0,097$, IgM için $r:0,075$, $p:0,552$, Total IgE için $r:0,055$ ve $p:0,668$. Yaşa göre durumları Fisher's Exact ile test edildi; IgA için $p:0,213$, IgG için $p:838$, IgM için $p:0,165$, IgE için $p:0,541$)

4.2.3.1 DiGeorge Sendromu Tanılı Hastaların T Hücre Alt Grup Analizi

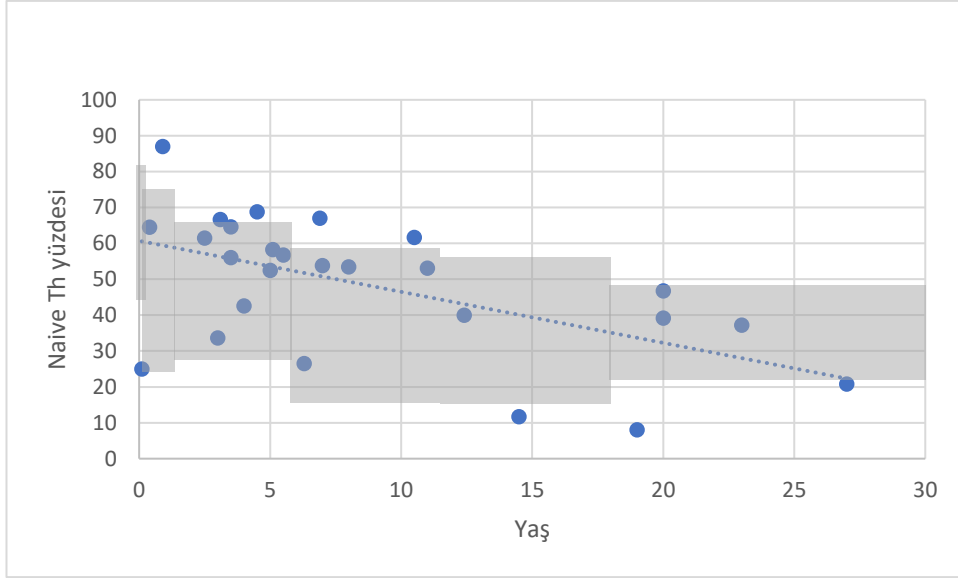
DiGeorge Sendromu tanısıyla takip edilen hastaların 26'sının T hücre alt grup analizinin yapılmış olduğu görüldü. Bu hastaların alt grup analizleri yaşa göre normal değerler temel alınarak değerlendirildi. Hastaların CD4+ T hücre yüzdesinin ortancası 31,5 (0-51) olarak hesaplandı, yaşla birlikte değişmiyordu ($r:0,280$, $p:0,165$). Altı hastada (%23,1) düşük, 18 hastada (%69,2) normal, 2 (%2,8) hastada yüksek olduğu görüldü.

Tablo 4.7 Hastaların T hücre alt grup yüzdeleri

Hastaların T hücre alt grupları (n:26)	Ortanca (%)
CD4+	31,5 (0-51)
<i>Naive Th</i>	53,25 (0-87)
<i>Central memory Th</i>	19,45 (0-41,9)
<i>Efeector memory Th</i>	19,05 (2,7-82,3)
TEMRA Th	5,6 (1-65)
TREC	42,5 (0-73)
CD8+	27,5 (14-36)
<i>Naive Tc</i>	25,85 (0,5-58,2)
<i>Central memory Tc</i>	2,65 (0,1-19,9)
<i>Efeector memory Tc</i>	21 (2,3-57,3)
TEMRA Tc	45 (20,3-92,6)

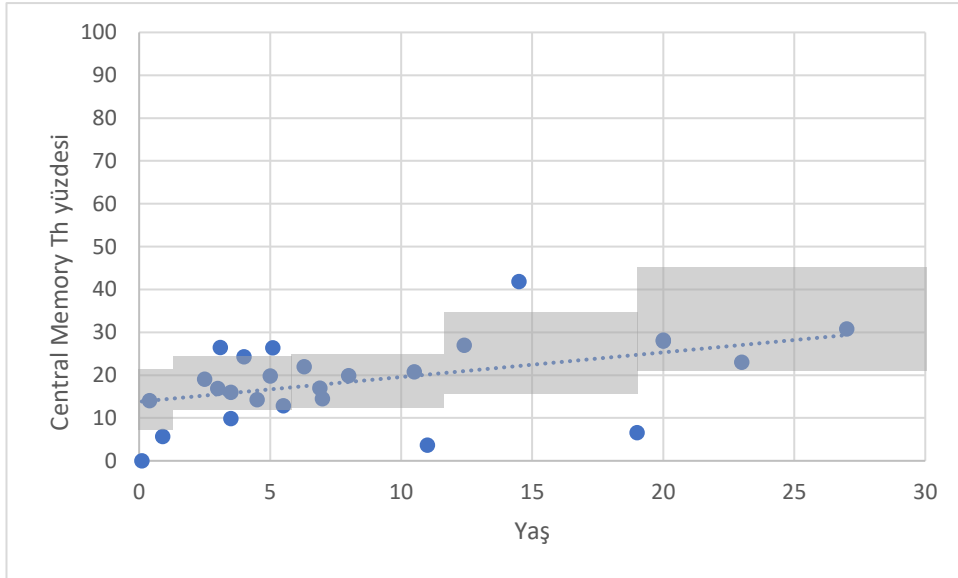
**Şekil 4.6** Hastaların yaşa göre CD4+ T hücre yüzdesi

Hastaların ortalama *naive Th* hücre (CD4+CCR7+CD45RA+) yüzdesi 53,25 (8-87) olarak tespit edildi. *Naive Th* hücre yüzdesi yaşa göre azalıyordu ($r:-0,491$, $p:0,011$). Hastaların 4'ünde (%15,4) düşük, 18'inde (%69,2) normal, 4'ünde (%5,6) ise yüksek olduğu görüldü.



Şekil 4.7 DGS tanılı hastaların yaşa göre *naive* Th yüzdesi

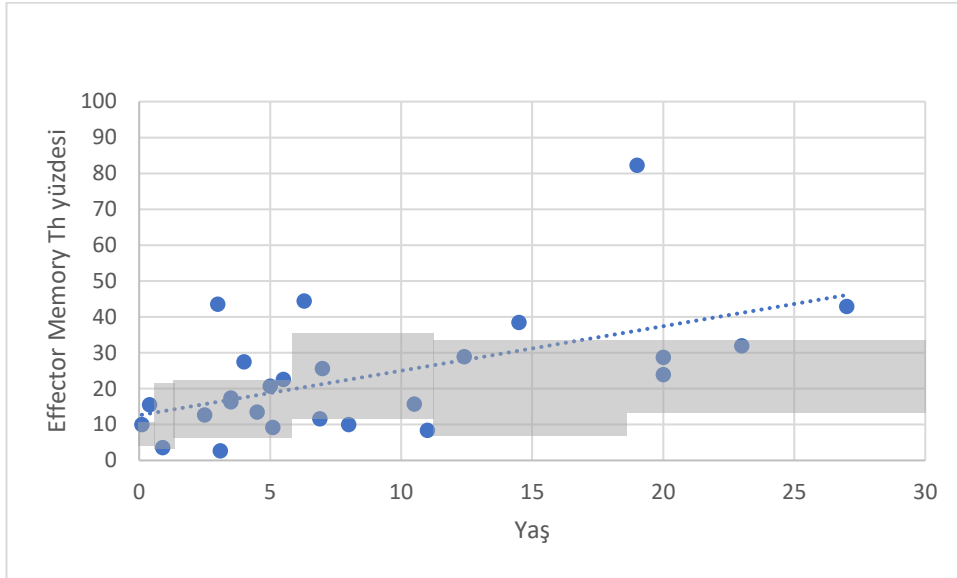
Hastaların ortanca *central memory* Th hücre (CD4+CCR7+CD45RA-) yüzdesinin 19,45 (0-41,9) olduğu görüldü. *Central memory* Th yüzdesi hastaların 5'inde (%19,2) düşük, 18'inde (%69,2) normal, 3'ünde (%11,5) ise yüksekti. Yaşla artıyordu ($r:0,530$, $p:0,005$)



Şekil 4.8 DGS tanılı hastaların yaşa göre *central memory* Th yüzdesi

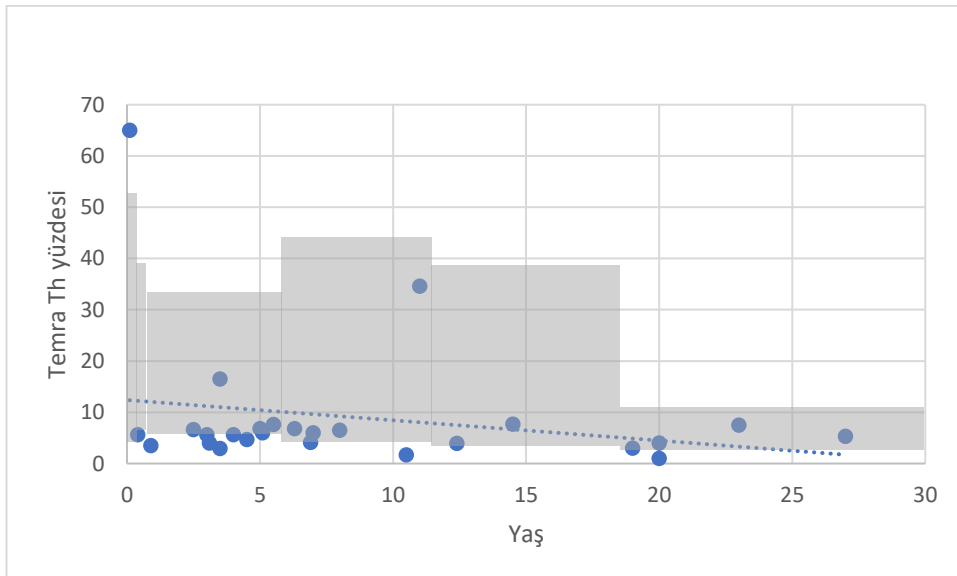
Hastaların ortanca *effector memory* Th hücre (CD4+CCR7-CD45RA-) yüzdesinin ortanca 19,05 (2,7-82,3) olduğu görüldü, yaşla artıyordu ($r:0,508$, $p:0,008$).

Effector memory Th hücre yüzdesinin hastaların 3'ünde (%11,5) düşük, 14'ünde (%53,8) normal, 9'unda (%34,6) ise yüksek olduğu tespit edildi.



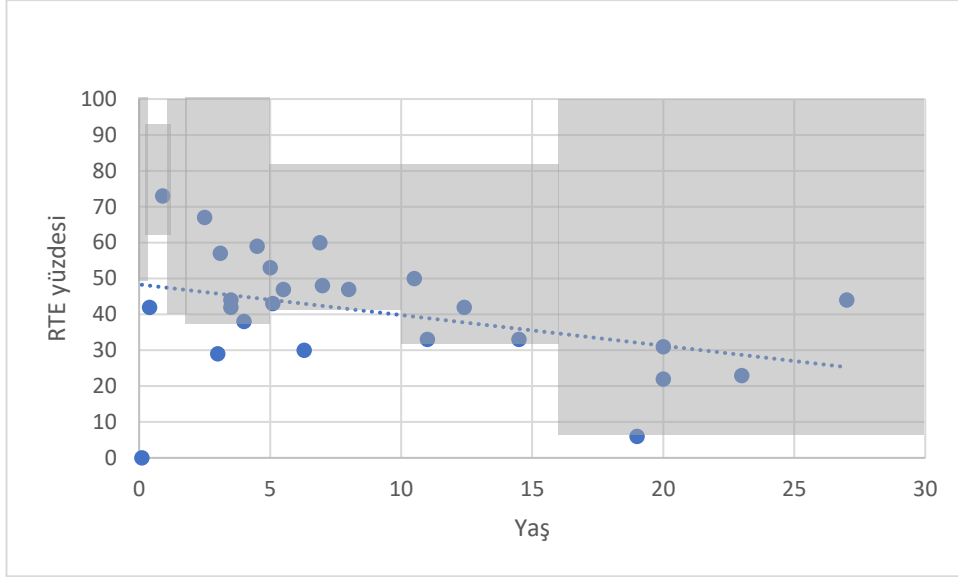
Şekil 4.9 DGS tanılı hastaların yaşa göre *effector memory* Th yüzdesi

Hastaların ortanca TEMRA Th hücre (CD4+CCR7-CD45RA+) yüzdesi 5,6 (1-65) olarak tespit edildi, yaşla birlikte değişmiyordu ($r:-0,155$, $r:0,451$). Hastaların 11'inde (%42,3) düşük, 14'ünde (%53,8) normal, 1'inde (%3,8) ise yüksek olduğu görüldü.



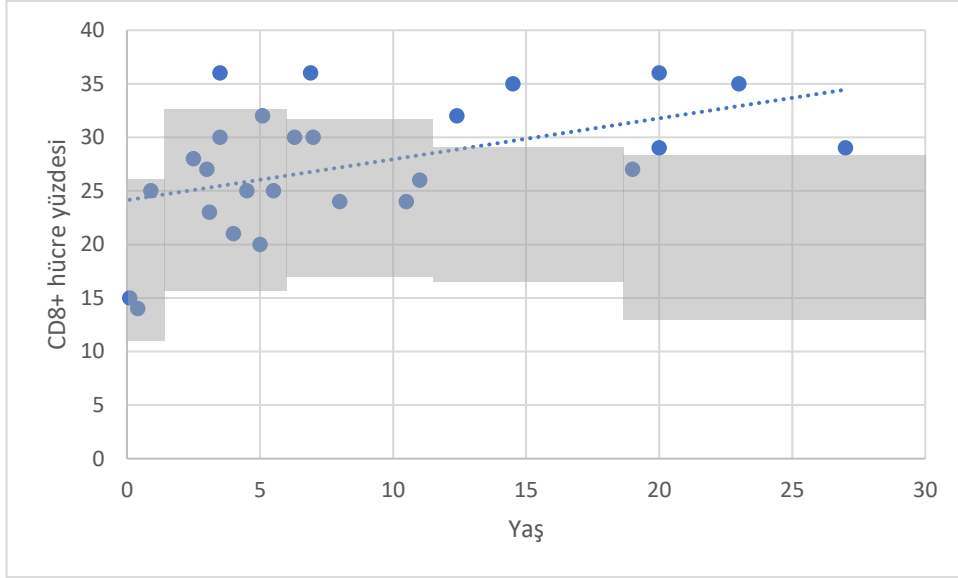
Şekil 4.10 DGS tanılı hastaların yaşa göre TEMRA Th yüzdesi

Hastaların ortanca RTE (CD4+CD31+CD45RA+) yüzdesi 42,5 (0-73) olarak tespit edildi. RTE yüzdesi 5 (%19,2) hastada düşük, 21 (%80,8) hastada ise normaldi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yaşla birlikte azalma eğilimindeydi (r:-,0314, p:0,118)



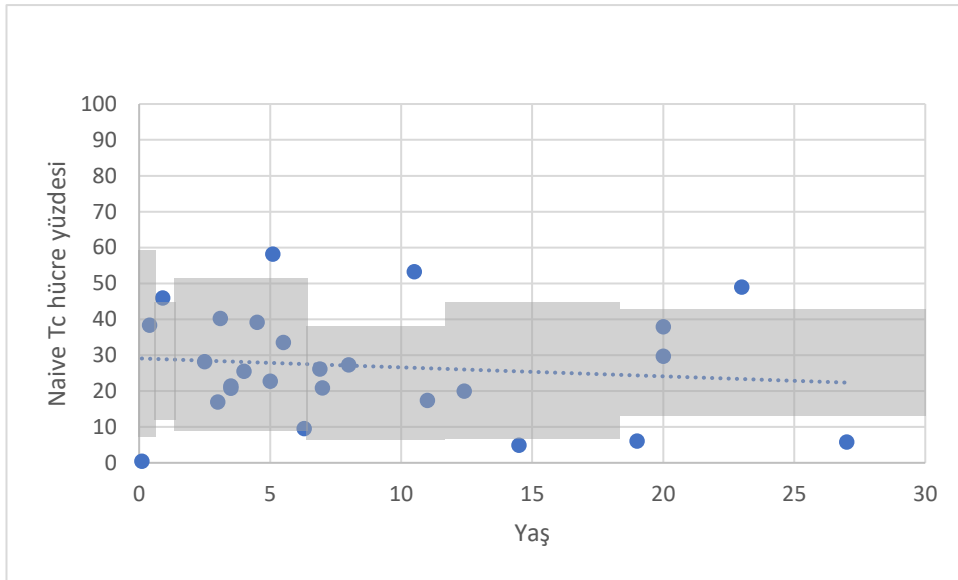
Şekil 4.11 DGS tanılı hastaların yaşa göre RTE yüzdesi

Alt grup değerlendirmesinde hastaların CD8+ T hücre yüzdesinin ortancası 27,5 (14-36) olarak hesaplandı. Yaşa uygun referans aralığına göre CD8+ T hücre yüzdesi değerlendirildiğinde 18'inin (%69,2) normal, 8'inin (%30,8) yüksek olduğu görüldü. Yaşla birlikte artıyordu (r:0,448, p:0,011).



Şekil 4.12 DGS tanılı hastaların yaşa göre CD8+ hücre yüzdesi

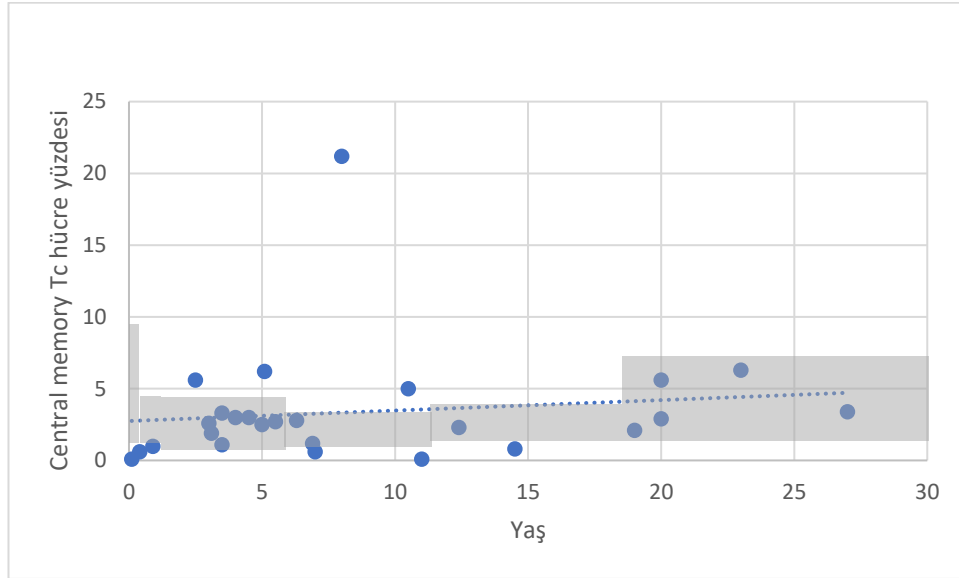
Hastaların ortanca *naive* Tc (CD8+CCR7+CD45RA+) hücre yüzdesi ortalama 25,85 (0,5-58,2) olarak tespit edildi, yaşla birlikte değişmiyordu ($r:-0,106$, $p:0,605$). Yaşa göre *naive* Tc hücre yüzdesi değerlendirildiğinde 5'inin (%19,2) düşük, 17'sinin (%65,4) normal, 4'ünün (%15,4) yüksek olduğu görüldü.



Şekil 4.13 DGS tanılı hastaların yaşa göre *naive* Tc hücre yüzdesi

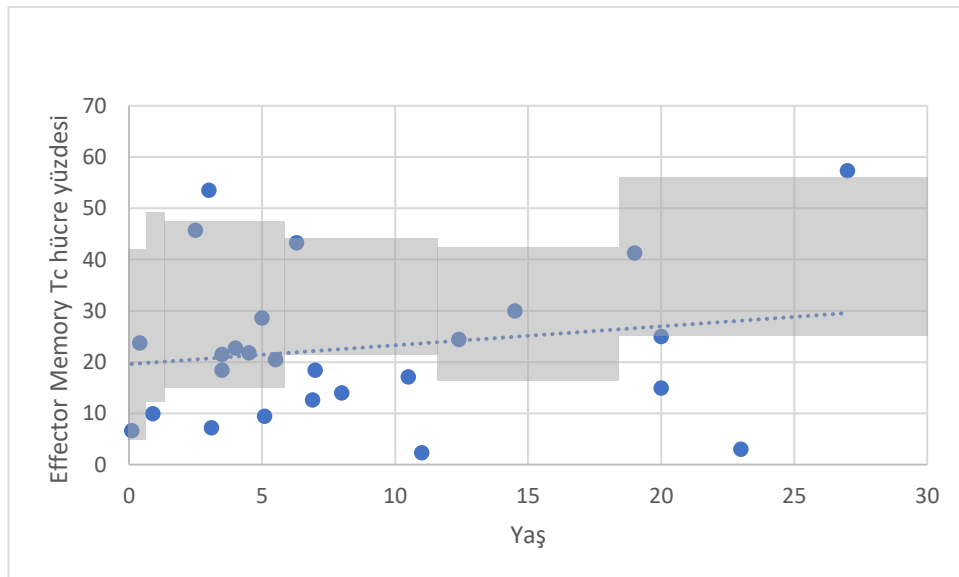
Hastaların ortanca *central memory* Tc (CD8+CCR7+CD45RA-) hücre yüzdesi 2,65 (0,1-21,2) olarak hesaplandı, yaşla birlikte değişmiyordu ($r:0,312$, $p:0,121$). Yaşa

göre *central memory* Tc hücre yüzdesi değerlendirildiğinde hastaların 6'sının (%23,1) düşük, 16'sının (%61,5) normal, 4'ünün (%15,4) ise yüksek olduğu görüldü.



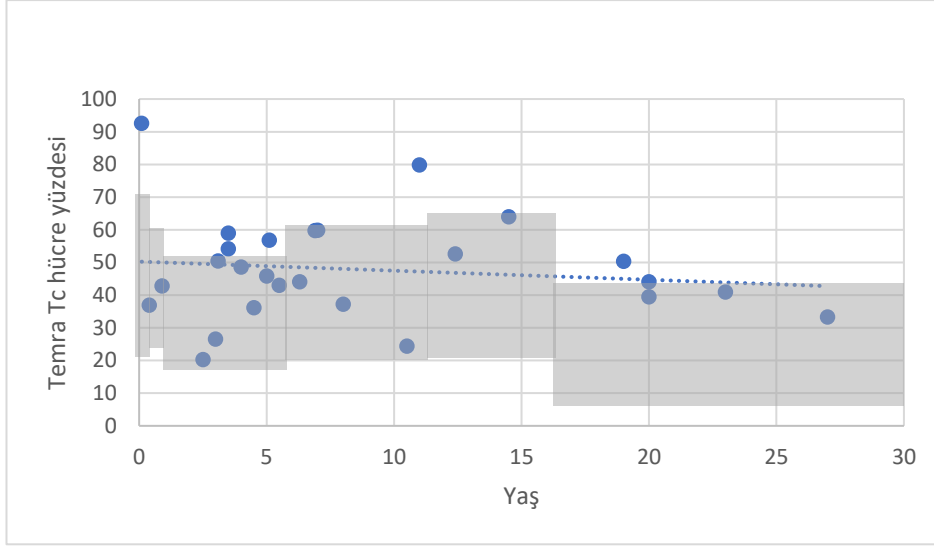
Şekil 4.14 DGS tanılı hastaların yaşa göre *central memory* Tc hücre yüzdesi

Hastaların ortanca $CD8^+$ *effector memory* ($CD8+CCR7-CD45RA-$) hücre yüzdesi 21 (2,3-57,3) olarak tespit edildi, yaşla birlikte değişmiyordu ($r:0,076$, $p:0,713$). Hastaların 9'unda (%34,6) düşük, 15'inde (%57,7) normal, 2'sinde (%7,7) yüksek olduğu görüldü.

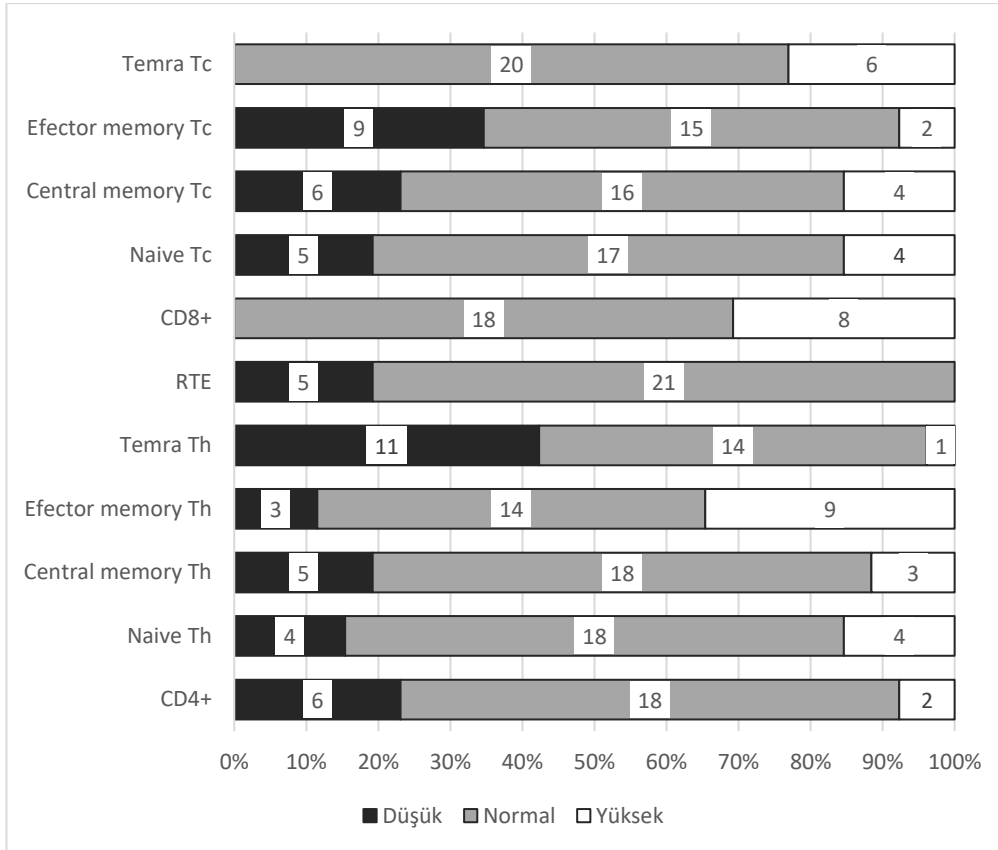


Şekil 4.15 DGS tanılı hastaların yaşa göre *effector memory* Tc hücre yüzdesi

Hastaların CD8+ TEMRA (CD8+CCR7-CD45RA+) T hücre yüzde ortancasının 45 (20,3-92,6) olduğu görüldü, yaşla birlikte değişmiyordu ($r:0,002$, $p:0,994$). Hiçbir hastada düşüklük olmadığı, 20 (%76,9) hastada normal, 6 (%23,1) hastada ise yüksek olduğu görüldü.



Şekil 4.16 DGS tanılı hastaların yaşa göre TEMRA Tc hücre yüzdesi



Şekil 4.17 Yaşa uygun referans aralığına göre T hücre alt grup yüzdelерinin dağılımı

Hastalarımızın %80 kadarında CD8+ T hücre sayısı normal veya yüksek olmasına rağmen sitotoksik T hücrelerin dağılımı *effector* ve TEMRA hücreler dışında yardımcı T lenfositlere benzerdi. Yaşa uygun referans aralığa göre değerlendirildiğinde CD4+ TEMRA hücre yüzdesi hastaların yarıya yakınında düşüktü, CD8+ TEMRA hücre yüzdesi ise hiçbir hastada düşük değildi. CD8+ *Effector memory* hücreler hastaların %34,6'sında düşükken CD4+ *Effector memory* hücreler hastaların %11,5'inde düşüktü. CD8+ hücre sayısının da genellikle normal ve yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda, TEMRA Tc hücrelerin dolaşımında önemli bir yer kapladığı sonucuna varıldı.

4.2.3.2 T Hücre Alt Grup Yüzdeleri ile İmmünglobulin Değerleri Arasındaki İlişki

B hücre aktivasyonu ve immünglobulin üretimi için T hücre yardımının gerekiyor olması nedeniyle hastaların T hücre alt grup yüzdeleri ile immünglobulin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Naive Th yüzdesi ile IgG düzeyi arasında ters ilişki olduğu görüldü (r:- 0,453, p:0,020).

Central memory Th yüzdesi ile IgG düzeyinin korele olduğu görüldü (r:0,674, p<0,001).

Effector memory Th yüzdesi ile de IgG düzeyi korele idi (r:0,463, p:0,017).

TEMRA Th hücre yüzdesi arttığında IgM ve IgE düzeyinin azaldığı görüldü (sırası ile r:-0,404, p:0,041 ve r:-0,415, p:0,035).

Central memory Tc yüzdesi ile IgG düzeyi arasında ilişki yoktu (r:0,145, p:0,480,).

CD4+ hücre yüzdesi ile IgE düzeyi koreleydi (r:0,674, p<0,001).

4.2.3.3 RTE Hücre Yüzdesi ile Lenfosit Alt Grup Yüzdeleri Arasındaki İlişki

T hücre üretiminin lenfosit alt gruplarına olan etkisini değerlendirmek için RTE hücre yüzdesi ile lenfosit alt grup sayıları arasındaki ilişki değerlendirildi.

RTE yüzdesi ile CD3+ hücre sayısının ilişkili olduğu ($r:0,678$ ve $p<0,001$); bu ilişkinin CD4+ lenfositler için ($r:0,719$, $p<0,001$), CD8+ lenfositlere ($r:0,404$ ve $p<0,04$) göre daha güçlü olduğu görüldü.

Timustan çıkan yeni timik göçmenlerin CD19+ hücre sayısı ile ilişkili olduğu görüldü ($r:0,400$ ve $p<0,043$). RTE ile CD16+56+ hücre arasında ise ilişki yoktu ($r:0,227$, $p:0,226$).

Recent timic emigrant hücre yüzdesi yaşa uygun referans aralığına göre normal olan 21 hastanın 20'sinin (%95,2) IgA düzeyi normaldi. RTE hücre yüzdesi düşük olan 5 hastanın ise 3'ününse (%60) IgA değerinin düşük olduğu görüldü. RTE hücre yüzdesi ile IgA düzeyi ilişkili bulundu (p değeri 0,014, Fisher's Exact ile test edildi).

Recent timic emigrant yüzdesi ile IgM seviyesi arasında ise ters korelasyon olduğu görüldü ($r:-0,448$, $p:0,022$).

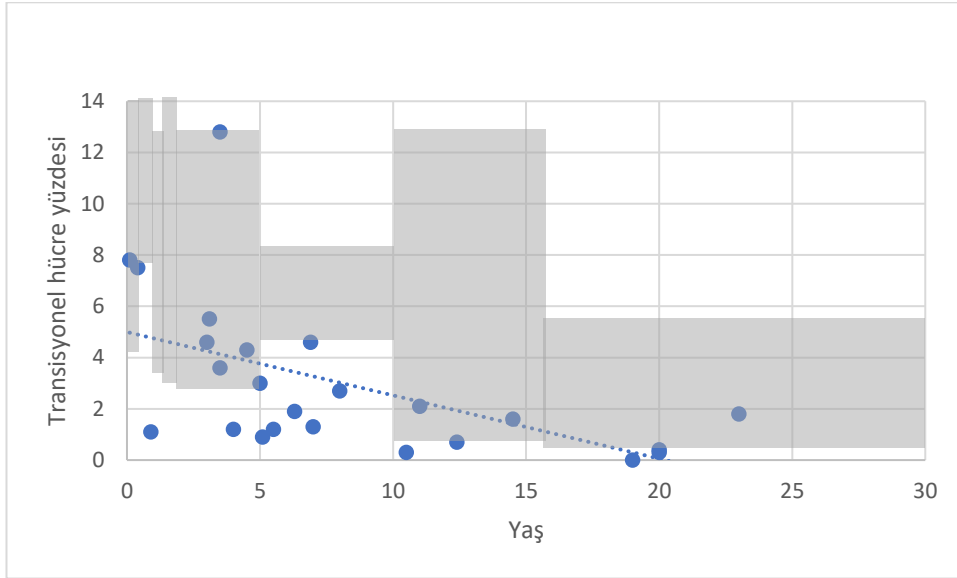
4.2.3.4 B Hücre Alt Grup Değerlendirmesi

DiGeorge Sendromu tanısıyla takip edilen hastaların 26'sının B hücre alt grup analizi vardı ve yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirildi. Alt grup değerlendirmesinde hastaların ortanca CD19+ hücre yüzdesi 16,5 (9-54), ortanca CD20+ hücre yüzdesi 16 (10-54) idi. Her iki yüzde de yaşla birlikte azalıyordu (CD19 için $r:-0,5$ ve $p:0,009$, CD20 için $r:-0,526$ ve $p:0,006$)

Tablo 4.8 Hastaların B hücre alt grup yüzdeleri

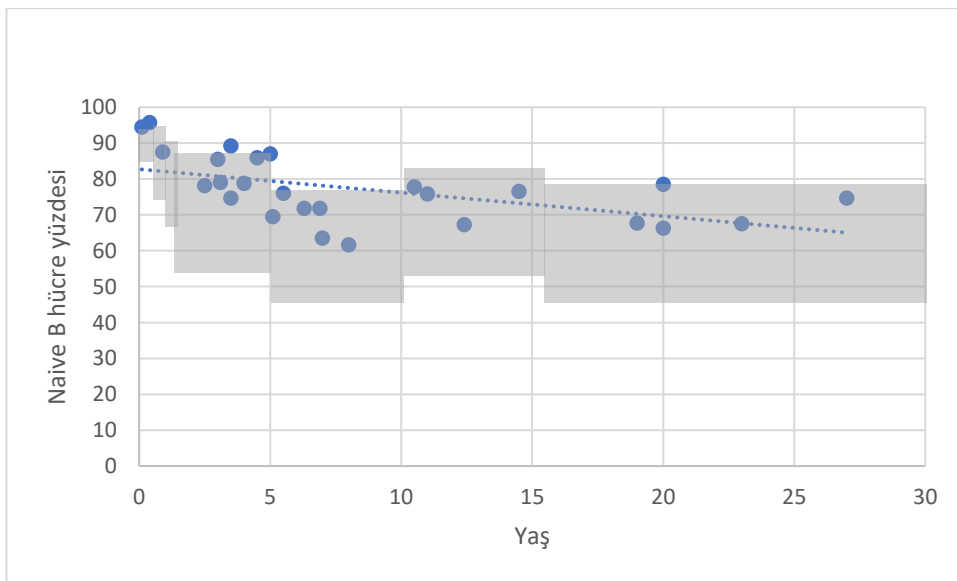
B hücre alt grupları (n:26)	Ortanca (%)
CD19+	16,5 (9-54)
CD20+	16,0 (10-54)
Memory B	17,2 (2,4-31)
Switched memory B	8,7 (0,6-18,3)
Marjinal zone like B	7,1 (0,5-26,8)
Naive B	76,25 (61,6-95,7)
Active B	2,35 (0,1-7,7)
Plasmablast	1,6 (0,4-41,40)
Transitional	1,85 (0-12,8)

Hastaların 24'ünün *transitional* (CD38^{High}IgM^{High}) hücre ölçümü vardı. *Transitional* hücrelerin yüzdesinin yaşla azaldığı ve ortancasının 1,85 (0-12,8) olduğu tespit edildi ($r:-0,660$, $p<0,001$). *Transitional* hücre yüzdesi hastaların 16'sında (%66,7) düşük, 8'inde (%33,3) normal olduğu görüldü; *transitional* hücre yüzdesinin yaşa göre yüksek olduğu hasta yoktu.



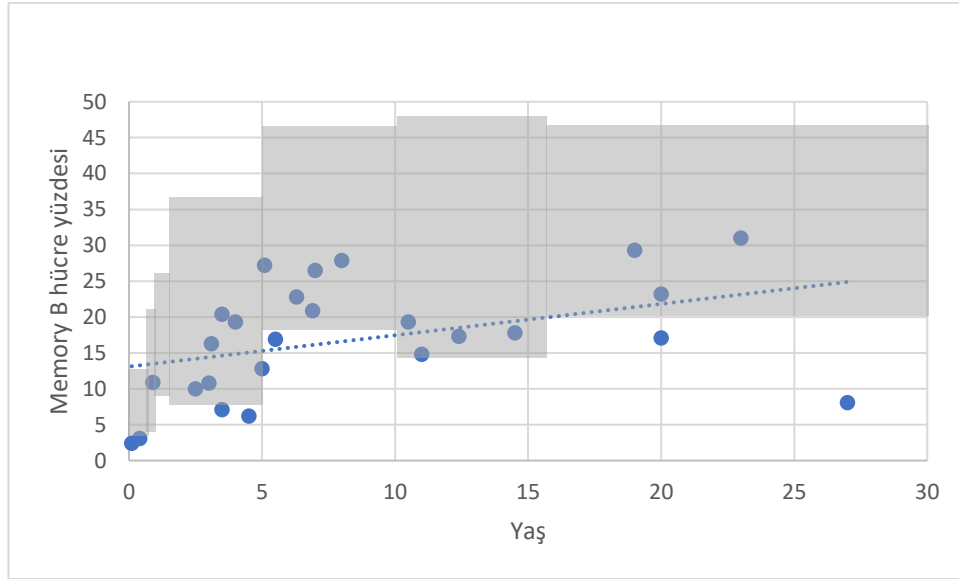
Şekil 4.18 DGS tanılı hastaların yaşa göre *transitional* hücre yüzdesi

Hastaların *naive* B (CD19+CD27-IgD+) hücre yüzdesi yaşla birlikte azalıyordu ($r:-0,669$, $p>0,001$), ortancası %76,25 (61,6- 95,7) olarak tespit edildi. Hastaların 22'sinde (%84,6) normal, 4'ünde (%15,4) ise yüksek olduğu görüldü.



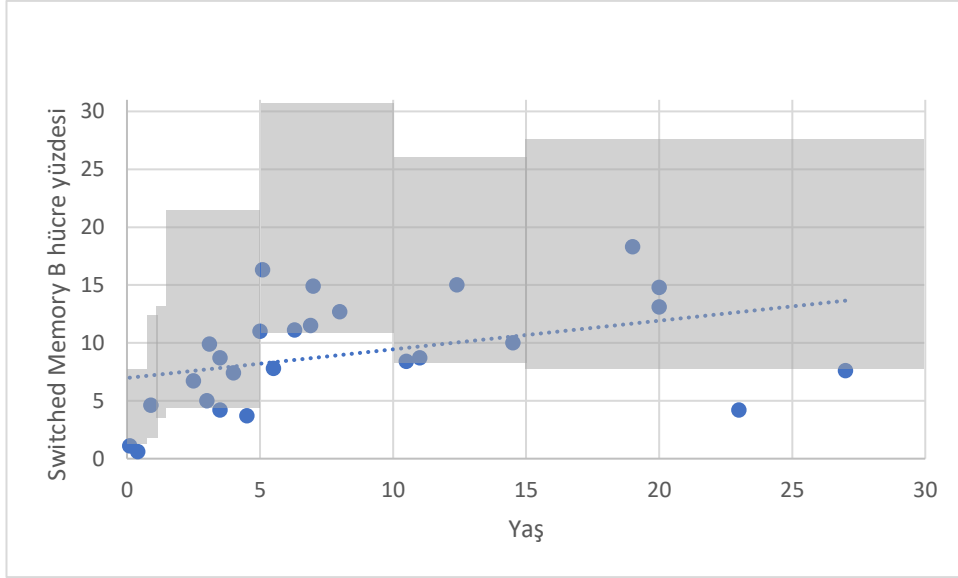
Şekil 4.19 DGS tanılı hastaların yaşa göre *naive* B hücre yüzdesi

Hastaların *memory* (CD19+CD27+) B hücre yüzdesi ortalaması 17,2 (2,4-31) idi. *Memory* B hücre yüzdesinin yaşla birlikte arttığı görüldü ($r:0,565$, $p:0,003$). Yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirildiğinde hastaların 9’unda (%34,6) düşük, 17’sinde (%65,4) ise normaldi. Hastaların hiçbirinde *memory* B hücre yüzdesinde yükseklik yoktu.



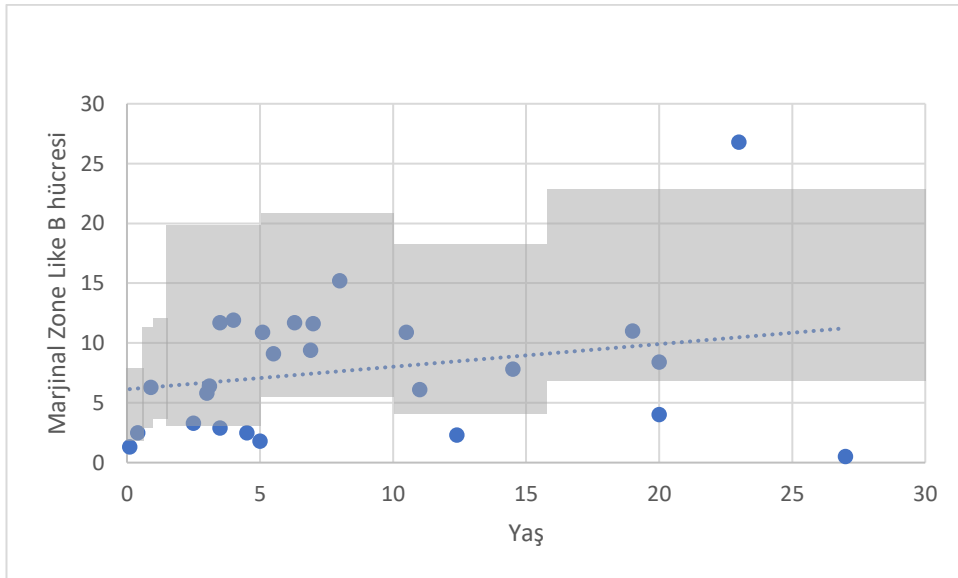
Şekil 4.20 DGS tanılı hastaların yaşa göre *memory* B hücre yüzdesi

Hastaların *switched memory* B hücre (CD19+CD27+IgD-) yüzdesinin ortancası 8,7 (0,6-18,3) olarak tespit edildi. *Switched memory* B hücre yüzdesi yaşla birlikte artıyordu ($r:0,551$, $p:0,004$). Hastaların 8’inde (%30,8) düşük olduğu, hastaların 18’sinde (%69,2) ise normal olduğu ve hastaların hiçbirinde yükseklik olmadığı görüldü.



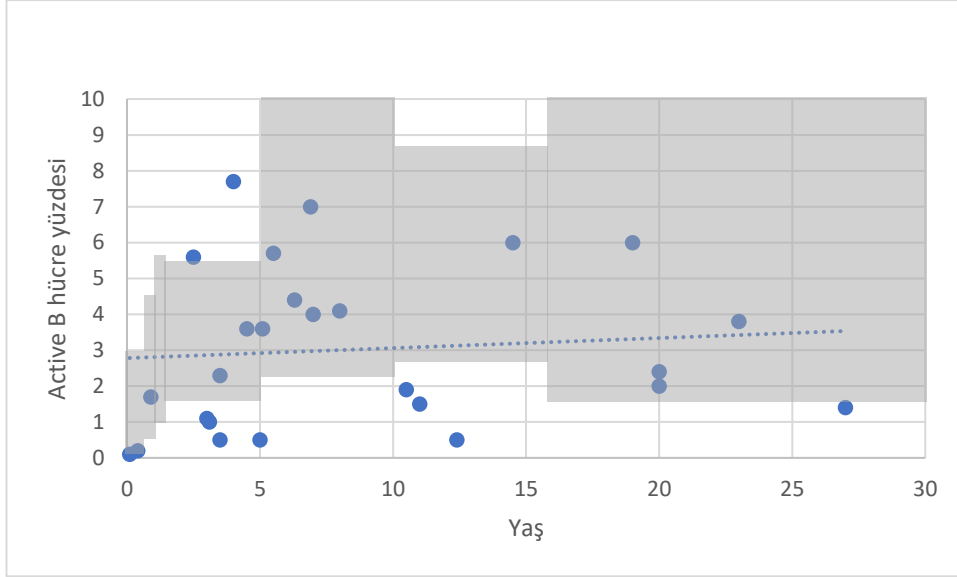
Şekil 4.21 DGS tanılı hastaların yaşa göre *switched memory B* hücre yüzdesi

Hastaların ortalama *non-switched memory / marjinal zone like B* hücre (CD19+CD27+IgD+) yüzdesi 7,10 (0,5-26,) olarak tespit edildi, yaşla birlikte değişmiyordu ($r:0,241$, $p:0,235$). *Non-switched memory B* hücre yüzdesinin hastaların 7'sinde (%26,9) düşük, 18'sinde (%69,2) normal, 1'inde (3,8) ise yüksek olduğu görüldü.



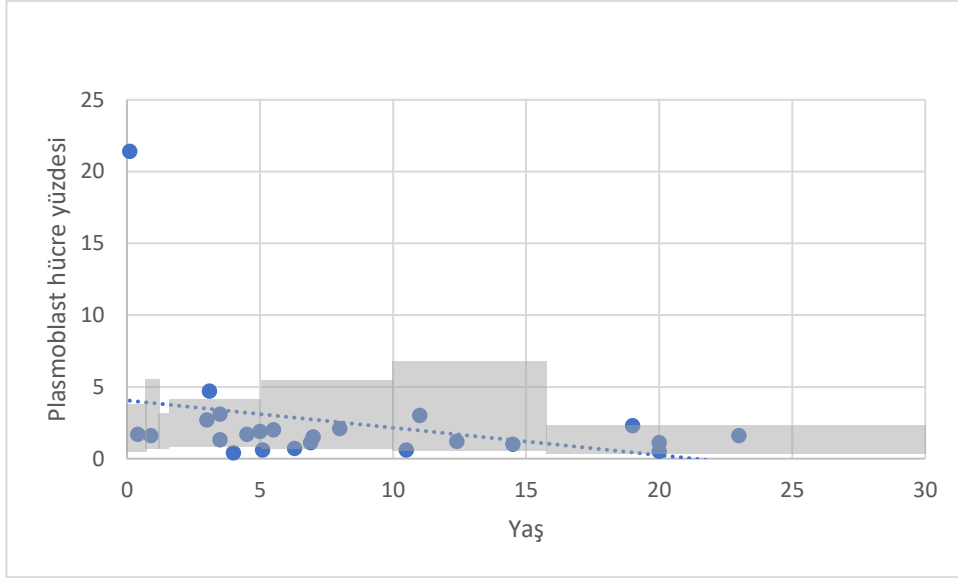
Şekil 4.22 DGS tanılı hastaların yaşa göre *non-switched memory / marjinal zone like B* hücre yüzdesi

Active B hücre (CD19+CD38-CD21^{low}) yüzdesi yaşla birlikte değişmiyordu, ortancası 2,35 (0,1-7,70) olarak tespit edildi (r:0,311, p:0,123) *Active B* hücre yüzdesi hastaların 10'unun (%38,5) düşük, 14'ünün (%53,8) normal, 2'sinin (7,7) ise yüksek olduğu görüldü.

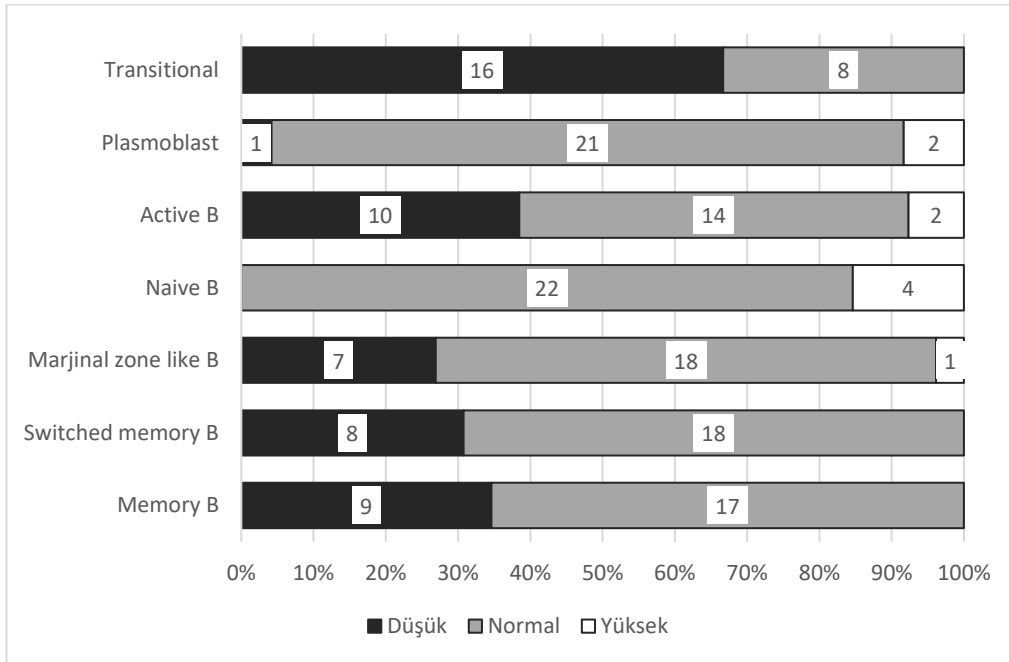


Şekil 4.23 DGS tanılı hastaların yaşa göre '*active B*' hücre yüzdesi

Hastaların 24'ünün *plasmablast* (CD38^{High}IgM-) hücre ölçümü vardı. Ortanca değer 1,6 (0,4-21,40) olarak tespit edildi. *Plasmablast* hücre yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yaşla birlikte azalma eğilimindeydi (r:-0,393, p:0,058). Hastaların 1'inde (%4,2) düşük, 21'inde (%87,5) normal, 2'sinde (8,3) yüksek bulundu.



Şekil 4.24 DGS tanılı hastaların yaşa göre *plasmablast* hücre yüzdesi



Şekil 4.25 Yaşa uygun referans aralığına göre B hücre alt grup yüzdelерinin dağılımı

4.2.3.5 B Hücre Alt Grupları ile İmmünglobulin Değerleri Arasındaki İlişki

Antikor üretiminin B hücreler tarafından gerçekleşmesi nedeniyle B hücre alt grup yüzdeleri ile immünglobulin değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. *Memory B* hücre yüzdesi ile IgM düzeyinin korele olduğu görüldü ($r:0,496$, $p:0,01$).

Switch memory B hücre yüzdesi ile IgG ve IgM düzeyi ilişkili bulundu (sırası ile r:0,402 ve p:0,042, r:0,518 ve p:0,007).

Marjinal zone B hücresi ile IgM düzeyi ilişkili idi (r:0,412, p:0,037).

Transitional B hücresi ile IgG ve IgM arasında ters ilişki vardı (r:-,0457 ve p:0,025, r:-0,538 ve p:0,001)

4.2.3.6 Lenfosit Aktivasyon Testi Değerlendirmesi

Takip ettiğimiz hastaların 27'sinin lenfosit aktivasyon testi vardı. Hasta sonuçları yaşa uygun referans aralıklarına göre değerlendirildi [97].

Tablo 4.9 Hastaların lenfosit aktivasyon testindeki ekspresyon yüzdeleri

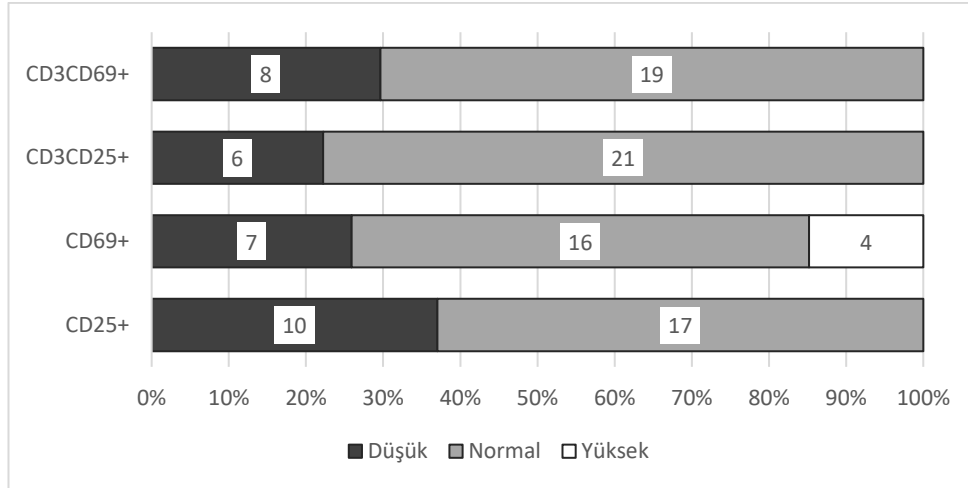
	Ortanca (%)
Lenfosit aktivasyon testi	
CD25 ekspresyonu	76 (4-96)
CD69 ekspresyonu	83 (13-94)
CD3CD25 ekspresyonu	56 (0-79)
CD3CD69 ekspresyonu	54 (1-80)

Ortanca CD25 ekspresyonu yüzdesi 76 (4-96) olarak tespit edildi. CD25 ekspresyonu hastaların 10'unda (%37) düşük, 17'sinde (%63) normaldi.

Ortanca CD69 ekspresyonu yüzdesi 83 (13-94) olarak tespit edildi. CD69 ekspresyonu hastaların 7'sinde (%25,9) düşük, 16'sinde (%59,3) normal, 4'ünde (%14,8) yüksekti.

Hastaların lenfosit aktivasyon testinde ortanca CD3CD25 ekspresyonu yüzdesi 56 (0-79) olarak hesaplandı. CD3CD25 ekspresyonu hastaların 6'sında (%22,2) düşük, 21'inde (%77,8) normaldi, yüksek olan hasta ise yoktu.

Hastaların ortanca CD3CD69 ekspresyonu yüzdesi 54 (1-80) olarak tespit edildi. CD3CD69 ekspresyonu hastaların 8'inde (%29,6) düşük, 19'unda (%70,4) normaldi.



Şekil 4.26 Yaşa uygun referans aralığına göre lenfosit aktivasyon yüzdelерinin dağılımı

4.2.3.7 Lenfosit Alt Grupları ile T ve B Hücre Alt Grupları Arasındaki İlişki

Hastaların T hücre alt grup yüzdeleri ile lenfosit alt grupları arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastalarımızın *naive* Th yüzdesi ile CD3+, CD4+, CD8+ ve CD19+ hücre sayılarının ilişkili olduğu görüldü.

Naive Th, *naive* Tc ve RTE hücre yüzdeleri ile CD3+ ve CD4+ hücre sayıları arasında pozitif bir korelasyon vardı (CD3+ hücre sayısı için sırası ile $r:0,765$, $p<0,001$; $r:0,552$, $p:0,003$; $r:0,678$, $p<0,001$. CD4+ hücre sayısı için sırası ile $r:0,745$, $p<0,001$; $r:0,574$, $p:0,002$; $0,719$, $p>0,001$). *Effector memory* Th yüzdesi ile CD3+ ve CD4+ hücre sayıları arasında negatif bir korelasyon vardı (sırası ile $r:-0,561$, $p:0,003$ ve $r:-,537$, $p:0,005$).

Hastaların B hücre alt grup yüzdeleri ile CD8+ lenfosit alt grupları arasındaki ilişki bulunmadı. CD16+56+ hücre sayısı ile *switched memory* B hücre yüzdesi arasında da ters ilişki olduğu görüldü ($r:-0,398$, $p:0,044$). *Naive* B hücre yüzdesi ile CD8+ T hücre arasında da ilişki olduğu görüldü ($r:0,405$, $r:0,4$).

Naive B hücre yüzdesi; CD19+ hücre sayısı düşük olanların yarısında (n:4), CD19+ hücre sayısı normal olanların ise %9,1'inde (n:22) yüksekti (Fisher's Exact ile test edildi, $p:0,099$). *Marjinal zone like (non-switch memory)* B hücre yüzdesi, CD19+ hücre sayısı düşük olan hastaların %75'inde (n:3) düşükken, CD19+ hücre sayısı normal olan hastaların %81,8'inde (n:18) normaldi. CD19+ hücre sayısı ve *marjinal*

zone like B hücre yüzdesinin yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirmelerinin birbiri ile korele olduğu görüldü (p:0,005, Fisher's Exact ile test edildi).

4.2.3.8 Lenfosit Aktivasyon Testi ile İmmünglobulin Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hastaların lenfosit aktivasyon testindeki ekspresyon yüzdesinin yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirmesi ile immünglobulin değerlerinin yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirmesi arasındaki ilişki varlığı değerlendirildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Hastaların lenfosit aktivasyon testi ile immünglobulin değerlerinin yaşa göre dağılımı

			IgA		IgG			IgM		
			↓ ¹	↔ ²	↓	↔	↑ ³	↓	↔	↑
CD25+	↔	n	3	7	0	10	0	1	8	1
			30	70	0	100	0	10	80	10
	↑	n	1	16	2	14	1	7	10	0
			5,9	94,1	11,8	82,4	5,9	41,2	58,8	0
CD69+	↓	n	3	4	1	6	0	2	4	1
			42,9	57,1	14,3	85,7	0	28,6	57,1	14,3
	↔	n	1	15	1	14	1	4	12	0
			6,3	93,8	6,3	87,5	6,3	25	75	0
	↑	n	0	4	0	4	0	2	2	0
			0	100	0	100	0	50	50	0
CD3CD25+	↓	n	3	3	0	6	0	1	4	1
			50	50	0	100	0	16,7	66,7	16,7
	↔	n	1	20	2	18	1	7	14	0
			4,8	95,2	9,5	85,7	4,8	33,3	66,7	0
CD3CD69+	↓	n	4	4	0	8	0	1	6	1
			50	50	0	100	0	12,5	75	12,5
	↔	n	0	19	2	16	1	7	12	0
			0	100	10,5	84,2	5,3	36,8	63,2	0

¹yaşa uygun referans aralığına göre düşük; ² yaşa uygun referans aralığına göre normal, ³ yaşa uygun referans aralığına göre yüksek

CD69 ekspresyonu yüzdesindeki düşüklük ile IgA düzeyindeki düşüklüğün korele olduğu görüldü (p:0,054, Fisher's Exact ile test edildi).

CD3CD25 ekspresyonundaki düşüklüğün hastaların IgA seviyesindeki düşüklükle korele olduğu tespit edildi (p:0,025, Fisher's Exact ile test edildi).

CD3CD69 ekspresyonundaki düşüklükle IgA seviyesindeki düşüklük ilişkili bulundu (p:0,004, Fisher's Exact ile test edildi).

Diğer parametreler ile immünglobulin seviyesi arasındaki ilişki ise anlamlı değildi.

4.2.3.9 İmmünolojik Tedavi

DiGeorge Sendromu tanılı hastaların takibinde immün yetmezliğe yönelik tedavi genellikle desteleyicidir. Antimikrobiyal profilaksi ve İVİG tedavisi gerekliliğine hastanın klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek karar verilmektedir. Ancak erken bebeklik döneminde timus ve T hücresi yokluğunun tespiti, yani Komplet DGS tanısının konulması hayati öneme sahiptir. Bu hastalar için hematopoietik kök hücre veya timus nakli şarttır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 28'inin (%38,9) en az bir defa antimikrobiyal profilaksi kullandığı görüldü. Hastaların %28'i antibakteriyal profilaksi (trimetoprim sülfametaksazol), %2,8'si (n:2) ise ek olarak antifungal profilaksi (flukonazol) kullanmıştı. Antifungal profilaksi alan hastalar hastanede izlendikleri süre içerisinde antifungal tedavi almadıkları dönemde flukonazol profilaksisi alan hastalardı. Hastaların 6'sının (n:66, %9) İVİG tedavisi aldığı görüldü, 2 hasta ITP nedeniyle İVİG tedavisi alıyordu, 2 hasta komplet DGS, 2 hastanın ise hipogamaglobulinemisi vardı.

Tablo 4.11 DGS tanılı hastaların immünolojik tedavileri

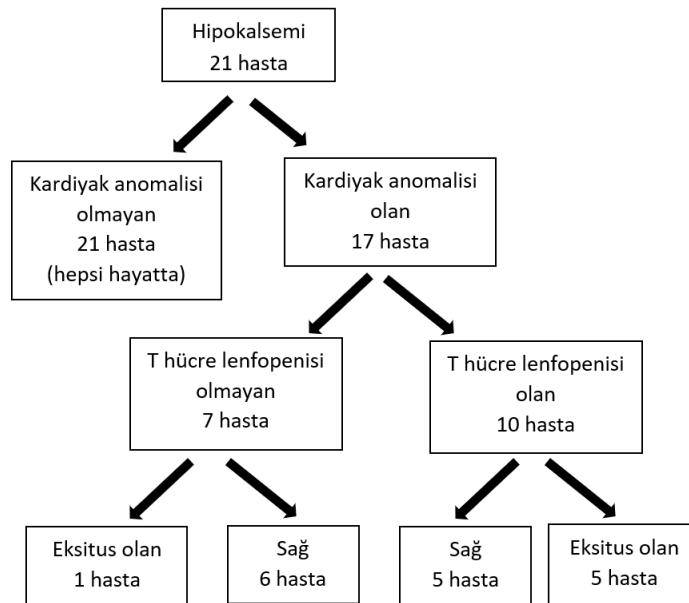
Tedavi	Sayı	Yüzde
Antimikrobiyal profilaksi		
Antibakteriyal profilaksi	28	38,6
Antifungal profilaksi	2	2,8
İVİG (n:66)	6	9

Komplet DGS tanısı ile takip edilen 2 hastanın da hematopoietik kök hücre veya timus nakli yapılamadan kaybedildiği tespit edildi. Bir hastaya CMV (sitomegalovirus) enfeksiyonunun santral sinir sistemi tutulumunun kontrol altına alınamaması, diğerine ise kalp yetmezliği ve sepsis tablosunun düzelmemesi nedeniyle nakil yapılamamıştı.

4.2.4. Endokrin Bulgular

DiGeorge Sendromu ile takip edilen hastaların 69'unun hipokalsemi ve hipotiroidi ile ilgili verilerine ulaşıldı. Hastalardan 21'inin (n: 69, %30,4) hipokalsemi öyküsü olduğu ve kalsiyum tedavisi aldığı görüldü. Bu hastaların yarısında (n: 11) nöbet öyküsü vardı. On bir (%15,9) hastanın ise hipoparatiroidisinin olduğu ve kalsiyum tedavisine ek olarak kalsitriol tedavisi aldığı görüldü.

Hipokalsemisi olan hastaların 17'sinde (%81) aynı zamanda kardiyak defekt vardı. Bu hastaların 10'unda ise kardiyak defekte ek olarak (%47,6) T lenfosit sayısında düşüklük vardı. Bu 10 hastanın 5'ini eksitus olan hastaların oluşturduğu görüldü. Tüm hastalarda mortalite oranı %8,3 iken hipokalsemi tespit edilen hastalarda mortalite oranı %28,6 olarak tespit edildi. Hipokalsemi varlığının sağ kalım için kötü prognostik faktör olduğu görüldü ($p<0,001$, Fisher's Exact Test ile analiz edildi)



Şekil 4.27 Hipokalsemi, kardiyak anomali ve T hücre lenfopenisi birlikteliği, prognoz

DiGeorge Sendromu tanılı 72 hastanın 54'ünün tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği ve bu hastaların 6'sında (%11,1) hipotiroidi olduğu görüldü. Bu 6 hastanın 4'ünün hipotiroidinin yanında hipokalsemisi de vardı.

Altmış altı hastanın boy bilgisine ulaşıldı. Bu hastaların 21'inde (%31,8) boy kısalığı vardı. Yüzde 40,9'unun boyu ise 5 persentilin altındaydı. Hastaların sadece 8'inin (%12,1) boyu 50 persentilin üzerindeydi. Obez hasta olmadığı görüldü.

Ek olarak iki hastanın ise büyüme hormonu eksikliği nedeniyle endokrinoloji bölümü tarafından takip edildiği ve büyüme hormonu tedavisi aldığı görüldü.

Hastaların 28'nin D vitamini düzeyi bilinmekteydi. Bir (%3,6) hastada ciddi eksiklik, 15 (%53,5) hastada orta derecede eksiklik vardı. On iki (%42,9) hastanın D vitamini düzeyi ise normal seviyedeydi.

Tablo 4.12 Hastaların endokrin bulguları

	Sayı	Yüzde
Boy kısalığı (n:66)	21	31,8
Hipokalsemi (n:69)	21	30,4
Hipoparatiroidi (n:69)	11	15,9
Hipotiroidi (n:54)	6	11,1

4.2.5. Hastalardaki Diğer Sistemik Bulgular

4.2.5.1 Santral Sinir Sistemi Bulguları

DiGeorge Sendromu tanısı ile değerlendirilen hastaların 70'inin gelişim basamakları bilgisine ulaşıldı. Elli üç (%75,7) hastanın en az bir gelişim alanında geriliği olduğu görüldü. Hastaların %10'unun (n:64) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) vardı. Kırk dört (n:67, %65,7) hastanın ise özel eğitim aldığı öğrenildi.

DiGeorge Sendromu tanı hastalarda epileptik ya da hipokalsemik nöbetler de görülebilmektedir. Çalışmadaki hastalardan 28'inin (n:71, %39,4) nöbet öyküsü olduğu görüldü. Bu hastalardan 11'inin aynı zamanda hipokalsemisi vardı. Nöbet geçiren hastaların 26'sının hastanemizde çekilen EEG'si (elektroensefalografi) mevcuttu, bu hastalardan 8'inin (%30,8) EEG'sinde patolojik bulgu (epileptik aktivite, zemin aktivitesinde bozukluk, disritmi) vardı. Hastalardan 14'ünün antiepileptik tedavi aldığı tespit edildi.

Hastalardan 21'inin santral sinir sistemi (SSS) çeşitli nedenlerle ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile görüntülenmişti. Bu hastaların 11'inde (%52) SSS malformasyonu (hidrosefali, cavum septum pellucidum varyasyonu, polimikrogri, serebral ve serebeller atrofi, ince hipofiz bezi, korpus kallozum disgenezisi vb) olduğu görüldü.

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığının özellikle ergenlik dönemi ile birlikte arttığı bilinmektedir. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde hasta mahremiyeti nedeniyle hastaların psikiyatri bölümünce yapılan değerlendirmelerine ulaşılamamaktadır. Bu konu ile ilgili araştırma verileri, hastaların rutin muayeneleri sırasında tarafımıza aktardıkları ile sınırlıdır. Hastalarımızın, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan 10 hasta ve depresyonu olan 2 hasta dışında psikiyatrik hastalık bilgisi bulunmadığı görüldü.

Tablo 4.13 Hastaların SSS bulguları

	Sayı	Yüzde
Gelişim geriliği (n:70)	53	75,7
Özel eğitim durumu (n:67)	44	65,7
Nöbet (n:71)	28	39,4
Pozitif EEG bulgusu (n:26)	8	30,8
Antiepileptik tedavi (n:71)	14	19,8
SSS malformasyonu (n:21)	11	52
DEHB (n:64)	10	15,6

4.2.5.2 Kulak -Burun -Boğaz Bulguları

DiGeorge Sendromu düşündürülen bulgular arasında kulak ve burun şekil bozuklukları önemli bir grubu oluşturmaktadır. Araştırmamızda kulak şekil bozukluğunun (düşük yerleşimli kulaklar, auriküler deformiteler, düzleşmiş heliks vb.) 51 (n:63, %80,9) hastada, burun şekil bozukluğunun ise (burun kökü basıklığı, tübüler burun vb.) 27 (n:66, %40,9) hastada olduğu görüldü.

Bununla birlikte yarı damak ve velofarengeal yetmezliğin DGS tanılı hastalarda sık görüldüğü bilinmektedir, beslenme güçlüğü ve konuşma bozukluğuna neden olabilmektedir.

Araştırmamızda yarık damak anomalisinin 17 (n:71, %23,9), yarık dudak anomalisinin ise 2 hastada (n:71, %2,8) olduğu görüldü. Hastaların 20'sinin (n:57, %35,1) konuşması nazoneydi. On dört (n:70, %20) hastanın ise yutma işlev bozukluğu ve / veya beslenme güçlüğü vardı.

Hastaların 22'sinin (%30,5) orta kulak enfeksiyonu, 12'sinin (%16,6) ise sinüzit öyküsü vardı. On (n:70, %14,2) hastada işitme kaybı tespit edildiği görüldü. İşitme kaybı tespit edilen hastaların 7'sinin orta kulak enfeksiyonu öyküsü vardı.

Tablo 4.14 DGS tanılı hastaların Kulak -Burun -Boğaz Bulguları

	Sayı	Yüzde
Kulak şekil bozukluğu (n:63)	51	80,9
Burun şekil bozukluğu (n:66)	27	40,9
Nazone konuşma (n:57)	20	35,1
Yarık damak (n:71)	17	23,9
Yutma işlev bozukluğu / Beslenme güçlüğü (n:70)	14	20
İşitme kaybı (n:70)	10	14,2
Yarık dudak (n:71)	2	2,8

4.2.5.3 Göz Bulguları

DGS tanısı ile izlenen hastaların 29'unda (n:65, %44,6) göz yapısında tipik bulgular (hipertelorizm, dar palpebral aralıklar vb.) olduğu görüldü. Hastalardan 8'inde (n:70, %11,4) ise strabismus, miyopi, sklerokornea, korneal opasite gibi çeşitli göz anomalileri vardı.

Tablo 4.15 Hastaların göz bulguları

	Sayı	Yüzde
Dismorfik göz bulguları (n:65)	29	44,6
Göz anomalisi (n:70)	8	11,4

4.2.5.4 Gastrointestinal Sistem Bulguları

Hastaların 36'sının (n:71, %50,7) sindirim sistemi ile ilgili en az bir sorunu vardı. Yirmi (n:67, %29,9) hastanın vücut ağırlığı 3 persentilin altında idi, 17 (n:70, %24,3) hastanın diş problemi (diş çürükleri, şekil, sayı anomalileri vb.), 14 (n:70,

%20) hastanın yutma işlev bozukluğu ve / veya beslenme güçlüğü vardı. Dokuz (%12,5) hastada hepatomegali, 3 (%4,2) hastada splenomegali tespit edildi. Ek olarak 3 hastada kabızlık, 2 hastada gastrostomi, 2 hastada gastroösefageal reflü, 1 hastada antevent yerleşimli anüs, 1 hastada diyafragma hernisi, 1 hastada ösefagus atrezisi, 1 hastada çekum perforasyonu ve 1 hastada volvulus öyküsü olduğu görüldü.

Tablo 4.16 Hastaların gastrointestinal sistem bulguları

	Sayı	Yüzde
Malnutrisyon (n:67)	20	29,9
Diş problemi (n:70)	17	24,3
Yutma işlev bozukluğu / Beslenme güçlüğü (n:70)	14	20
Hepatomegali	9	12,5
Splenomegali	3	4,2
Kabızlık	3	4,2
Gastrostomi	2	2,8
Gastroösefageal reflü	2	2,8
Antevent yerleşimli anüs	1	1,4
Diafragma hernisi	1	1,4
Ösefagus atrezisi	1	1,4
Çekum perforasyonu	1	1,4
Volvulus	1	1,4

4.2.5.5 Genitoüriner Sistem Bulguları

Böbrek anomalileri hastaların 14'ünde (%19,4) tespit edildi. Hastaların 7'sinde hidronefroz, 2'sinde nefrokalsinozis, 2'sinde renal parankimde ekojenite artışı, 1'inde atrofik sol böbrek, 1'inde renal agenezi, 1'inde ise multikistik displastik böbrek olduğu görüldü.

Vajinal sineşi, inmemiş testis, inguinal herni ve mikropenis hastalarda görülen diğer problemlerdi.

4.2.5.6 Kas İskelet Sistemi Bulguları

DiGeorge Sendromu tanısı ile izlenen hastaların 13'ünde (%18,1) kas iskelet sistemi ile ilgili bulgu olduğu görüldü. Hastalarda en sık görülen sorun skolyozdu (n:6, %46,1). Bunun dışında pes planus, sprenkel deformitesi, kubitus varus, klinodaktili görülen diğer bulgulardı.

4.2.5.7 Hematolojik Bulgular

DiGeorge Sendromu nedeniyle takip edilen hastaların ilk immünoloji başvurusundaki laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların tam kan sayımı incelemesindeki ortalama hemoglobin değeri 12 (8,4- 16,1) g/dL, ortalama lökosit değeri 8,300 (3700- 19600) / mm³, ortalama nötrofil değeri 3650 (600-11600) /mm³, ortalama lenfosit değeri 3200 (600-9700) /mm³, ortalama eozinofil değeri 200 (0-1700) /mm³, ortalama trombosit değeri 207500 (35000- 625000) / mm³ olarak bulundu.

Sepsis ve ITP nedeni ile trombositopenisi olan 3 hasta dışlandığında hastaların ortalama trombosit değeri 210000(102000-625000) / mm³ olarak bulundu. Bu hastaların ortalama trombosit hacmi 9,4 (6,2-12,5) fL idi. MPV'nin (ortalama trombosit hacmi, "mean platelet volume") trombosit sayısına oranının (MPV/PLTx10⁵) ise ortancası 4,00 (en düşük 1,00, en yüksek 10) olarak tespit edildi.

Hastalardan biri kronik idiyopatik trombositopenik purpura nedeni ile hematoloji takibindeydi. Onkolojik ve/veya hematolojik malignitesi olan hasta olmadığı görüldü.

Tablo 4.17 Hastaların hematolojik bulguları

	Ortanca (En düşük- en yüksek)
Tam kan sayımı (n:72)	
Hemoglobin (g/dl)	12 (8,4- 16,1)
Lökosit (/mm ³)	8,300 (3700- 19600)
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	3650 (600- 11600)
Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³)	3200 (600-9700)
Mutlak eozinofil sayısı (/mm ³)	200 (0-1700)
Trombosit (/mm ³)	207500 (35000- 625000)

Tablo 4.18 Hastaların trombosit özellikleri

Trombosit Özellikleri* (n:69)	
Tombosit (/mm ³)	210000(102000-625000)
MPV (fL)	9,4 (6,2-12,5)
MPV/PLTx10 ⁵	4 (1-10)

Sepsis ve ITP si olan 3 hasta dışlandığında hastalarımızın %78,2'sinin (n:54) MPV değerinin 8,6 fL'nin üzerinde, %68,1'inin (n:47) MPV/PLTx10⁵ oranının 3,3'ün üzerinde olduğunu ve %71'inin (n:49) trombosit sayısının 265000/mm³'in altında olduğunu gördük. Ortalama trombosit hacmi 8,6 fL'nin altında olan hastalar ile 8,6 fL ve üzerinde olan hastaların CD3+ hücre sayılarının yaşa uygun referans aralığa göre durumu değerlendirildiğinde ise aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p değeri:0,31, Fisher's Exact ile test edildi). Klinik özellikleri arasında da fark olmadığı görüldü.

4.2.5.8 Enfeksiyonlar ve İlişkili Patojenler

DiGeorge Sendromu tanılı hastaların enfeksiyon hastalıkları Tablo 4.19' da verilmiştir. Hastaların %83,3'ünün (n:60) en az bir kere enfeksiyon nedeni ile hastane yatışının olduğu görüldü. Değerlendirilen hastaların 67'sinin yıllık enfeksiyon sayısı bilinmekteydi. Yıllık ortalama enfeksiyon sayısının 5,1±2,19 (en az 2, en çok 10, ortanca 4) olduğu görüldü.

Tablo 4.19 DGS tanılı hastalarda görülen enfeksiyonlar

	Sayı	Yüzde
Pnömoni	38	52,8
Orta kulak enfeksiyonu	22	30,6
Sinüzit	12	16,7
Sepsis	11	15,3
Üriner sistem enfeksiyonu	9	12,5
Gastroenterit	9	12,5
Bronşiolit	2	2,8
Uzamış ateş	2	2,8
Menenjit	1	1,4

Hastaların 9'unun (%12,5) kültüründe en az bir mikroorganizma ürediği görüldü. On kan, 2 püy, 7 katater, 4 idrar, 1 dışkı, 2 balgam ve 1 derin trakeal aspirat kültüründe toplamda 13 farklı mikroorganizmanın (12 bakteri, 1 mantar) ürediği tespit edildi. Hastaların üremeleri Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.20 DGS tanılı hastalarda izole edilen mikroorganizma türleri, üreme yerleri ve sayıları

Üreyen mikroorganizma	Sayı
Kan	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Enterococcus durans</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Staphylococcus capitis</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Chryseobacterium gleum</i>	1
Kateter	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Chryseobacterium gleum</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
Üreyen mikroorganizma	
Püy	
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
Balgam	
<i>Candida albicans</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Derin trakeal aspirasyon	
<i>Serratia marcescens</i>	1
İdrar	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
Dışkı	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

4.2.5.9 Genetik Bulgular

DiGeorge Sendromu tanısı tipik olarak hem 22q11.2 delesyonu olan hem de delesyon gösterilmeden kardiyak defekt, immünyetmezlik ve hipokalsemi triadı olan hastalar için kullanılmakta, kromozom 22.q11.2 delesyon sendromu tanımını ise delesyonun gösterildiği hastalarda kullanılmaktadır [15]. Bununla birlikte DiGeorge Sendromu tanı kriterleri arasında 22q11.2 delesyonu yer almaktadır ve özellikle tipik

triadın olmadığı hastalarda tanı için önem taşımaktadır. Ayrıca literatür değerlendirildiğinde DiGeorge Sendromu / Velokardiyofasiyal Sendrom / 22q11.2 Delesyon Sendromu tanılarının birbiri içine geçtiği görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların genetik verileri incelendiğinde hastaların 66'sının (%91,7) genetik tanısının olduğu tespit edildi. Hastaların çoğuna FISH analizi ile tanı konulduğu, bir kısmının ise MLPA ve mikrodizin yöntemi ile daha detaylı değerlendirildiği görüldü. FISH analizi ile 59 (%81,9) hastanın, mikrodizin analizi ile 8 (%11,1) hastanın ve MLPA yöntemi ile 3 (%4,1) hastanın delesyonunu gösterilmişti. Bu hastaların 1'inde hem mikrodizin hem FISH, 3'ünde hem FISH hem MLPA yöntemiyle delesyon saptanmıştı. Hastalardan ikisinin genetik analizinin olmadığı, 5'inin yapılan FISH analizinde delesyon saptanmadığı, bir hastada ise FISH'de delesyon gösterilemezken mikrodizin analizi ile 22q11.2 delesyonunun gösterildiği görüldü. FISH analizi ile delesyonu saptanmayan diğer hastalara ileri genetik inceleme uygulanmamıştı.

Bir hasta ise prenatal dönemde yapılan amniyosentez neticesinde 22q11.2 delesyon sendromu tanısı almıştı.

Tablo 4.21 Hastaların genetik verileri

	Sayı	Yüzde
Genetik test (+)¹	66	91,7
FISH (+)	59	81,9
Mikrodizin (+)	8	11,1
MLPA (+)	3	4,1
FISH (+), MLPA (+)	3	4,1
FISH (+), mikrodizin (+)	1	1,4
FISH (-) ² , mikrodizin (+)	1	1,4
Genetik test (-)²		
FISH (-)	5	6,9

(+)¹ 22q11.2 delesyonu var; (-)² 22q11.2 delesyonu yok.

4.2.6. Eksitus Olan Vakaların Özellikleri

DiGeorge Sendromu tanısı nedeni ile takip edilen hastaların 6'sının (%8,3) eksitus olduğu tespit edildi. Bu hastalardan üçü komplet DGS idi, birinin dissemine intravasküler koagülasyon, diğerinin sepsis, üçüncünün ise kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görüldü. Diğer 3 hastanın ölüm nedeninin ise konjenital kalp hastalığı olduğu görüldü. Bir hastada fallot tetralojisi, diğer 2 hastada geniş VSD ile birlikte aortik interruption vardı. Komplet DGS olan hastalarda ise Fallot tetralojisi, VSD ve ASD (atriyal septal defekt) vardı. Eksitus olan hastaların ortalama ölüm yaşı $8,7 \pm 10,85$ ay, ölüm yaşı ortancası ise 6 ay (11 gün- 2,5 yaş) olarak bulundu.

Tablo 4.22 Eksitus olan hastaların klinik bulguları

	Sayı	Yüzde	
		Tüm hastalarda	Eksitus olanlarda
Eksitus olan vakalar	6	8,3	100
Eksitus nedenleri			
Sepsis	1	1,4	16,7
Dissemine intravasküler koagülasyon	1	1,4	16,7
Kalp hastalığı	4	5,5	66,7

5. TARTIŞMA

DiGeorge Sendromu üçüncü ve dördüncü farengeal arkın gelişimsel anomalisine bağlı gelişen, tipik triyadı konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik ve hipokalsemi olmakla birlikte bulguları çeşitlilik gösteren multisistemik bir hastalıktır.

Bu çalışmada DiGeorge Sendromu ile takip edilen 72 hasta yer almıştır. Çalışmamız Türkiye'de DGS tanılı hastaların değerlendirildiği en geniş olgu serisi olma özelliği taşımaktadır.

DGS'nin en sık sebebi 22q11.2 delesyonu olup en sık görülen mikrolelesyon sendromudur, 4000- 6000 canlı doğumda bir görülmektedir [3]. Özellikle popülasyonlarda çok daha sık karşılaşılmaktadır; neonatal hipokalsemisi olanların %74'ünde, konotrunkal kardiyak anomalisi olanların %7-50'sinde, gelişme geriliği

olan çocukların %5,4'ünde görüldüğü gösterilmiştir [16, 17]. Kromozomal mikrodizin analizinin yaygınlaşması ise küçük ve atipik mikrodelesyonların tanınabilirliği hastalığın prevalansının gerçekte daha yüksek olduğunu göstermiştir [18]. Ne yazık ki ülkemizde DGS prevalansının gösterildiği bir çalışma yoktur.

Tüm hastalıklarda olduğu gibi DGS tanılı hastalarda da tanının erken konulması; hastalığın takibi, prognozu ve genetik danışma için önem taşımaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı yaşı ortancası 1,7 yıldır (ortalama 3,6 yıl). İlk bulgunun ortaya çıkmasından tanıya kadar geçen sürenin ortancası 12 ay olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında tanı yaşının farklılık gösterdiği görülmektedir. Fransa'da 1995-2013 yılları arasında tanı alan 747 hastanın ortalama tanı yaşı 9,8 yıl iken, İtalya'da 2000-2012 yılları arasında tanı alan 228 hastanın tanı yaşı ortancası 4 ay olarak gösterilmiştir [104, 105]. Campbell ve arkadaşlarının 1992 ve 2018 yılları arasında tanı alan 1421 hastayı değerlendirdiği çalışmada ise tanı yaşı ortancası 12 aydır [45]. Tanı zamanının farklılık göstermesi zaman içinde DGS hakkındaki farkındalığın artması, genetik testlerin daha ulaşılabilir olması ve atipik mikrodelesyonların daha iyi tanınabilmesi ile açıklanabilir. Ancak DGS'nin sıklığı ve takip ettiğimiz hasta sayısı göz önüne alındığında tanı almayan çok sayıda hasta olduğu açıktır. Başta çocuk doktorları olmak üzere tüm branş hekimlerinin bilgi ve farkındalık düzeyinin artması ile daha çok hastaya ulaşılacak, uygun destek ve tedavi sağlanabilecektir.

Hastalarımızın %56,9'u erkek, %43,1'i kız cinsiyette idi. Literatürde genellikle her iki cinsiyette eşit olarak görülmüş, Poirsier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerin kızlara oranı 0,87 olarak verilmiştir [3, 45, 104, 105]. Hastalarımızın takip süresi ortancası 54,3 ay olup literatür ile benzerdir [104].

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda delesyonların büyük kısmı spontan gelişmekte, %5-10'luk bir kısmı otozomal dominant kalıtılmaktadır [19]. Bizim hastalarımızın sadece 2'sinin (%2,8) ebeveynlerinde DGS tanısı vardı ve ikisinde de hastalık anneden geçmişti. Ebeveynlerde DGS oranının literatüre göre düşük olması tanı almayan hasta ebeveynler olduğunu düşündürmektedir. Aile içi kalıtım sonucu DGS gelişen hastaların üçte ikisinde hastalığın anneden geçtiği görülmekte bu nedenle OD kalıtımının öncelikle anneden olduğunu düşünülmektedir [104, 106].

Hastaların başvuru semptomlarına bakıldığında üçte birinin kardiyak nedenlerle başvurduğu, onu %15,3 ile büyüme geriliğinin (kilo almama, boy kısalığı vb.) ve nörolojik nedenlerin, %12,5 ile enfeksiyonlar ve yarık damak- dudak anomalisinin takip ettiği görüldü. Cancrini ve arkadaşlarının İtalya'daki DGS tanı hastalar ile ilgili yaptıkları retrospektif çalışmada hastaların yarısından fazlasının kardiyak nedenlerle, %20'sinin neonatal hipokalsemi, %17'sinin dismorfik bulgular, %12'sinin enfeksiyonlar ve %12'sinin nöropsikolojik nedenlerle tanı aldığı belirtilmiştir [104]. Çalışmamızdaki nörolojik nedenlerin büyük bölümünü nöbetler oluşturmaktadır ve çoğunluğu hipokalsemiye ikincil gelişen nöbetlerdir. Böyle bakıldığında başvuru semptomlarımızda kardiyak nedenler ve hipokalseminin literatüre göre düşük olduğu söylenebilir. Büyüme geriliği ve yarık damak-dudak nedeniyle başvuran hastalarda tipik klinik bulgular nedeniyle DGS düşünülmüştür. Yarık damak-dudak anomalisinin başvurudaki tipik dismorfik bulguların yaklaşık yarısını oluşturduğunu göz önüne alırsak oranının yüksek olduğu söylenebilir. Bu durumun yarık damak-dudak operasyonu için Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinin referans merkezi olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

DiGeorge Sendromunun tipik triyadı konjenital kalp hastalığı, hipokalsemi ve timus hipoplazisi olmakla birlikte karakteristik yüz görünümü, yarık damak, davranışsal bozukluklar, gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, iskelet problemleri gibi çok çeşitli klinik bulgular görülebilmektedir.

Kraniyofasial bulgular DGS tanısında yol gösterici olması nedeniyle önemlidir. Ancak diğer sendromlarla kıyaslandığında çok dikkat çekici olmayabilir. Özellikle yenidoğan döneminde çok siliktir, bu hastalar daha çok konjenital kalp hastalığı ve hipokalsemi ile tanı almakta daha ileri yaşlarda ise kraniyofasial bulgular öne çıkmaktadır [104]. Hastalarda mikroretrognati, hafif hipertelorizm, dar palpebral aralıklar, üst göz kapağı cildinin bol ve gevşek olduğu izlenimi veren bir görünüm mevcuttur, kulakların yerleşim ve şekil anomalileri sık görülmektedir [45]. Serimizde kraniyofasial bulgularına ulaşılan hastaların %97'sinin en az bir dismorfik bulgusu olduğu görüldü. En sık görülen dismorfik bulgu aurikuler deformiteydi (%80,9); onu mikroretrognati (%60,6), dismorfik göz bulguları (%44,6), burun kökü basıklığı,

tübüler ya da büllöz burun (%40,9) takip ediyordu. Yarık damak-dudak anomalisi ise hastaların %23,9'unda mevcuttu.

Konjenital kalp hastalığı DGS tanılı hastaların %64'ünde görülür, çeşitli vaka serilerinde bu oran %79'a yükselir. Kardiyolojik değerlendirme, DGS tanılı hastalarda konjenital kalp hastalığının ana morbidite ve mortalite nedenini oluşturması nedeniyle ayrı bir önem kazanır [45, 104]. Bizim değerlendirdiğimiz hastaların %78,5'inde konjenital kalp hastalığı vardı.

Konjenital kalp hastalığı olanların büyük kısmını (%76,3) konotrunkal kalp anomalisi oluşturmaktaydı. En sık görülen anomali %34,5 ile VSD idi. Onu %14,5 ile ASD, %12,7 ile Fallot tetralojisi, %9 ile aortik ark anomalisi ve %3,6 ile interrupted aortik ark takip ediyordu. 22q11.2 delesyonu olan geniş vaka serileri değerlendirildiğinde VSD'nin en sık (%23-33,9) görülen kardiyak defekt olduğu, onu Fallot tetralojisi (%17-19,6), aortik ark anomalisi (%5,4-15,5), interrupted aortik ark (%6,3-11) ve ASD'nin (%5,4-10) takip ettiği gösterilmiş, konotrunkal kalp anomalisi oranı ise %76,6 olarak verilmiştir [45, 56, 105]. Tespit ettiğimiz kardiyak bulgular literatüre benzer olmakla birlikte Fallot tetralojisi ve interrupted aortik ark oranının daha az olması bu hastaların bir kısmının tanı alamadan eksitus olduğunu düşündürmektedir. Goldmuntz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KTKA olan 251 hastanın %17,9'unda 22q11.2 delesyonu saptanması da bu görüşü desteklemektedir [50]. Delesyon IAA'lı hastaların %50'sinde, TA'lı hastaların %34,5'inde, TOF'lu hastaların %15,9'unda ve posterior yerleşimli VSD'li hastaların %33,3'ünde tespit edilmiştir [50]. Konotrunkal kalp defekti olan hastalarda özellikle eşlik eden fenotipik bulgu varlığında DGS mutlaka düşünülmelidir.

DiGeorge Sendromunda immün yetmezliğin derecesi hastalar arasında farklılık göstermektedir.

Ciddi timus atrofisi ile birlikte timosit yokluğu, T hücre gelişimini durdurarak kombine immün yetmezliğe neden olmaktadır. Bu hastaların bir kısmında timus hiç gelişmemiştir ve AKİY fenotipi gösterirler. Komplet DGS olarak adlandırılan bu grup tüm hastaların %1'inden azını oluşturmaktadır. Bizim hastalarımızın geriye dönük incelemesinde P33, P38 ve P49 (%4,9) Komplet DGS olarak değerlendirildi.

Hacettepe Üniversite Hastanesinin referans merkezi olması nedeniyle oranın yüksek olduğu düşünüldü.

Komplet DGS olan hastalar için ilk yaklaşım Amerika ve İngiltere’de yapılabilen timus transplantasyonudur. Diğer tedavi seçeneği ise tam uyumlu kök hücre naklidir. Timus naklinin sonuçlarının kök hücre nakline göre daha iyi olduğu bilinmektedir [12]. Komplet DGS nedeniyle timus nakli yapılan 20 hastalık bir seride nakil süresinin ortancasının 10 ay olduğu ve sadece 2 hastanın T hücre rekonstrüksiyonu gerçekleşmeden viral enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir [4]. Bizim hastalarımızdan birine o günün şartları nedeniyle kök hücre nakli, diğerine ise timus nakli planlanmıştı ancak hastaların klinik durumları nedeniyle nakil gerçekleştirilememiştir.

Jyonouchi ve arkadaşları yenidoğan taraması ile TREC anormalliği saptanan bebeklerin %15’inde DGS tespit edildiğini bildirmiştir. AKİY olan hastalarla birlikte DGS olan hastaların erken dönemde saptanması ve komplikasyonlar gelişmeden uygun tedavinin verilmesi için ülkemizde de TREC ölçümünün yenidoğan tarama programına dahil edilmesi gerekmektedir.

DiGeorge Sendromu olan hastaların büyük kısmını hafif- orta derecede T hücre lenfopenisi olan hastaların oluşturduğu bildirilmiştir [12]. Bizim hastalarımızın yaklaşık %60’ını hafif orta derecede T hücre lenfopenisi olan hastalar oluşturmaktaydı (%6’sı 800/ mm³’ün altında, %59,7’si 800-2000 / mm³ arasında, %34,3’ü 2000 / mm³’ün üzerinde).

DiGeorge Sendromunda hem hücresel hem de humoral bağışıklık etkilenmektedir. B hücreler T hücrelerden bağımsız IgM ve IgG üretebilmektedir, ancak IgA ve IgE üretimi için T ve B hücre etkileşiminin gereklidir [107, 108]. DGS’de humoral bağışıklığın derecesinin T hücre eksikliğinin derecesine bağlı olduğu bilinmektedir [7]. T hücre yardımının bozulmuş olması nedeniyle immünglobulin seviyelerinde düşüklük beklenmektedir. Hastalarda IgM ve IgA düzeyinde düşüklük yaygındır. DGS olan 1023 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %23’ünde IgM seviyesinin 40 mg/d/L’nin altında olduğu, %2,2 sinde ise selektif IgA eksikliği olduğu; tüm hastaların %19’unda, 5 yaşından büyük hastaların ise %5,6’sında IgG değerinin 500 mg/dL’nin altında olduğu gösterilmiştir [61]. Bizim

hastalarımızın %14,5'inde IgA düzeyi düşüktü ve literatüre benzer şekilde %2,8'nde selektif IgA eksikliği vardı. IgM düşüklüğü (%36,2) ise literatüre göre daha yüksek bulundu, bu durumun hastaların yaşa uygun referans değere göre değerlendirilmiş olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. IgG değeri hastalarımızın %5,8'inde düşüktü, literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın IgE değerleri değerlendirildiğinde %27,8'inin IgE değerinin 5 IU/ml'nin altında olduğu görüldü ve IgA düzeyinin yaşa uygun referans aralığına göre düşük olması ile IgE düzeyinin 5 IU/ml'nin altında olması ilişkili bulundu (p:0,011). Hastaların immünglobulin alt grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde en yüksek ilişkinin IgG değeri ile IgA ve IgE değeri arasında olduğu gösterildi (r:0,687 p<0,001 ve r:0,493 ve p<0,001). CD4+ hücre yüzdesi ile IgE düzeyi korele bulundu (r:0,255, p:0,045) ve komplet DGS nedeniyle takip edilen hastada hem IgA ve hem de IgE değerinin düşük olduğu görüldü. Lawrence ve arkadaşları, YDİY (Yaygın değişken immün yetmezlik) olan hastalarda IgE değerinin 5<IU/ml'nin altında olmasının IgA düşüklüğü ile benzer oranda görüldüğünü (%86,2 vs %89,6) ve IgM düşüklüğünden (%78,4) daha yüksek olduğu; YDİY hastalarında düşük serum IgE değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir marker olduğunu göstermiştir [109]. Çalışmamız DGS tanılı hastalarda IgE düzeyinin gösterildiği ilk çalışmadır ve DGS tanılı hastalarda YDİY hastalarına benzer şekilde IgE düzeyinin önemli bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. IgE düzeyindeki bu düşüklüğün bozulmuş T hücre yardımı nedeniyle gerçekleştiği düşünülmüştür.

İmmün yetmezliği olan hastalar değerlendirilirken polipeptit ve polisakkarit aşılara karşı azalmış antikor cevabı ile kan grubu antijenlerinin yokluğu önem taşır, YİDY gibi bazı hastalıkların tanı kriterleri arasında yer alır [110]. Hastaların polisakkarit antikor cevabı anti-A ve anti-B izohemaglutininleri ile değerlendirildi. Yirmi altı hastanın anti-A ve anti-B titrasyonu bilinmekte idi. Tüm hastaların anti-A ve anti-B titrasyonunun 1/16'nın üzerinde olduğu görüldü.

Protein antikor cevabı Hepatit B aşısı sonrası gelişen anti-Hbs titresi ile değerlendirildi. Anti-Hbs titresi yaşamın ilk yıllarında yüksek olup zamanla düşmektedir. Filistin'de yapılan bir çalışmada 400 kadar çocuğun Hepatit B aşısı cevabı değerlendirilmiş, 6 yaşındaki çocukların %66,7'sinde, 7 ile 19 yaş arasındaki

çocukların ise ortalama %39,8’inde koruyuculuğun devam ettiği görülmüştür [111]. Alaska’ da yapılan bir çalışmada ise Hepatit B aşılamasından 30 yıl sonra bakılan anti-Hbs titresinin katılımcıların %49’unda 10 mIU/mL’nin altında olduğu görülmüştür [112]. Bizim hastalarımızın %58,9’unun (n:56) anti-Hbs titresini 10 mIU/mL’nin üzerindeydi. Hastaların anti-Hbs titresinin genel popülasyonla benzer olduğu düşünüldü.

Farklı çalışmalarda DGS tanımlı hastaların immünolojik değerlendirmesinde düşük CD3+ T hücre yüzde ve sayısının sıklıkla görüldüğü, CD4+ T hücre ve CD8+ T hücre kompartmanının da benzer şekilde etkilendiği hatta CD8+ T hücre sayısındaki düşüklüğün CD4+ T hücre sayısına göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir [19, 56, 57]. Bizim hastalarımızın %38,8’inde CD3+ hücre sayısı, yarıya yakınında CD4+ hücre sayısı düşüktü. İlginç olarak hastaların sadece %9’unda CD8+ hücre yüzdesi, %20,4’ünde CD8+ hücre sayısı düşüktü. Oysa ki CD8+ hücrelerin de timus kökenli olması nedeniyle CD3+ ve CD4+ hücrelere benzer şekilde azalmış olması bekleniyordu. Hastalarımızın CD8+ hücrelerinin CD4+ hücrelere göre daha az etkilenmesinin nedeni ne olabilirdi?

Araştırmalarda genellikle kaynak bakımından zengin ülkelerdeki sağlıklı çocukların verilerini içeren çalışmaların referans aralığı kullanılmaktadır [113]. Lenfosit alt grup analizi referans aralığının yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik gösterebildiği bilinmektedir [114]. Kenya, Uganda gibi az gelişmiş ülkelerdeki CD4+ hücre yüzdesinin Avrupa veya Amerika referans aralığına göre daha düşük olduğu görülmüştür [115-117]. Erişkin Almanlara kıyasla Etiyopyalılarda CD4+ hücre sayısının daha düşük, CD8+ hücre sayısının daha yüksek olduğu, hem CD4+ hem de CD8+ lenfositler için *naive* hücre popülasyonunun azaldığı, *active* hücre popülasyonunun ise arttığı görülmüştür [118]. Amerika ve Avrupa’dan 381 Güney Amerikalı çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada CD8 hücrelerin CD4 hücrelere göre, *memory* CD4+ ve CD8+ hücrelerin *naive* CD4+ ve CD8+ hücrelere göre artmış olduğu gösterilmiştir [113]. Ülkemizde 190 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada CD8+ lenfositler için güven aralığı daha geniştir, benzer değişiklik CD3+ ve CD4+ hücreler içinde mevcuttur [119]. Ayrıca Türkiye’de yaşayan 220 sağlıklı erişkinin değerlendirildiği bir çalışmada lenfosit alt grup dağılımının ortalamasının CD3+, CD8+ ve CD19+ hücreler için İtalyan, Romanyalı ve Kuveytlilerle benzer

olduğu, CD4+ hücre ortalamasının yüksek CD56+ hücre ortalamasının daha düşük olduğu bildirilmiştir [114]. CD8+ hücre sayısının benzer popülasyonlarda dahi farklılık gösterebildiği, enfeksiyöz ve çevresel patojenlerle erken karşılaşma ve düşük sosyoekonomik düzeyden etkilendiği; bu etkilenmenin *naive* hücrelerde azalma *effector memory* ve *active* hücrelerde artışa neden olduğu açıktır [113, 118, 120-122].

DiGeorge Sendromu da *naive* hücre sayısında azalmaya neden olmaktadır [12, 19, 36]. Hastalarımızda CD8+ hücre sayısının beklenenden yüksek olması ülkemiz koşulları ile ilişkili olabilir, hastaların üçte birinde *effector memory* Th yüzdesi, hastaların %23'ünde TEMRA Tc hücre yüzdesi artmıştır, ancak *naive* hücre yüzdesinin hem yardımcı lenfositler için hem de sitotoksik lenfositler için genellikle normal olduğu görülmüştür. Hastalarımızın T hücre alt grupları değerlendirilirken Moraes-Pinto ve arkadaşların bildirdikleri referans aralığı kullanılmıştır [99]. Daha güvenilir bir sonuç için alt grup değerlendirmesinde yüzdelerin yanında niceliksel değerlerin de çalışılması ve hasta verilerinin laboratuvarımızda çalışılan sağlıklı gönüllülerin sonuçları ile kıyaslanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

DiGeorge Sendromu tanıli hastalarda T hücre sayılarının düşük olmasının yanında B ve NK hücre sayıları genellikle yüksek ya da normaldir [19, 39, 43]. B hücre sayısının bizim hastalarımızın %73,1'inde normal, %4,5'inde yüksek olduğu; NK hücre sayısının ise hastalarımızın %62,7'sinde normal, %34,3'ünde yüksek olduğu görüldü. Özellikle NK hücre sayısındaki artışın timus kökenli T hücre sayısındaki azalma nedeniyle kompanseuar olarak geliştiği düşünüldü.

Yardımcı foliküler T hücreler tarafından B hücreler aktive edilmekte ve T hücre bağımlı antikör üretimi gerçekleşmektedir [43]. Kloçperk ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada DGS tanıli hastalarda kontrole göre T_{FH} hücre sayısının arttığını, ancak T_{FH} sayısı ile IgG düzeyi ve *switched memory* B hücre sayısı arasında ilişki olmadığını göstermiştir [123]. Hastalarımızın T_{FH} hücre sayımları yoktu, ancak bu hücre grubunun CD4+ lenfositlerin bir alt grubu olması nedeniyle CD4+ hücre sayısı ile immünglobulinler arasında ilişki değerlendirildi. Anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

DiGeorge Sendromu nedeniyle takip edilen hastalarda yaşamın ilk yıllarında T hücre sayıları düşüktür, ancak zamanla normalleşir. Bunun iki nedeni vardır: timik

involüsyonun T hücre üretimini sınırlaması nedeniyle normal aralığın yaşla birlikte aşağı doğru eğimlenmesi ve 22q11.2 delesyonu olan çocuklarda timik üretimin sınırlı olmasını telafi etmek için T hücrelerin homeostatik olarak çoğalması [36]. Organizma hem timik üretimi arttırmak hem de T hücre proliferasyonunu sağlamak için IL-7 üretir [19]. Timik üretim sınırlandığında, kullanılabilir tek yol mevcut T hücrelerinin çoğalmasıdır ve bu, naif yüzey fenotipinin (CD4+/ CD45RA +) bellek fenotipine (CD4+/CD45RO+) dönüştürülmesi ile ifade edilir [36]. DGS nedeniyle takip edilen hastalarda bu nedenle naif fenotipin azalması bellek fenotipin artması beklenir [12, 19, 36]. Bizim hastalarımızın *naive* Th hücre yüzdesinde belirgin bir düşüklük yoktu, hastaların üçte birinde (%34,6, n:9) ise *effector* memory Th hücre yüzdesi artmıştı, bu 9 hastanın 4'ünü *naive* Th yüzdesi düşük olan hastalar oluşturuyordu, benzer değişiklik sitotoksik T hücre kompartmanı için geçerli değildi.

Central memory T hücrelerin önemi, temel proliferatif alt grup olmasıdır. Bu hücreler en uzun telomere ve en yüksek proliferatif potansiyele sahiptir. Antijen ve sitokinlere güçlü cevap verirler [124]. 22q11.2 delesyon sendromu nedeniyle takip edilen hastalarda bu hücrelerin azalması beklenmektedir [19, 125]. Jawad ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; DGS olan çocuklarda hem yardımcı hem de sitotoksik T hücre kompartmanında *naive* ve *central memory* hücrelerin azaldığı, *effector memory* hücreler içinse kontrol ile hastalar arasında fark olmadığı görülmüştür. Erişkinlerde ise *central memory* hücreler kantitatif olarak normal bulunmuş ancak *effector memory* hücrelerin azalmış olduğunu gösterilmiştir. Etkilenmiş *central memory* hücrelerin uzun vadede *effector* hücre alt kümesinin yeniden oluşumunu etkileyebileceğini belirtmiştir [59]. Bizim hastalarımızın çoğunluğunu çocuk yaş grubu oluşturuyordu ve *central memory* yüzdesi çoğunlukla normaldi (Yardımcı T lenfositler için %19,2 düşük, %69,2 normal, %11,5 yüksek, sitotoksik T lenfositler için %23,1 düşük, %61,5 normal, %15,4 yüksek). *Effector memory* yüzdesi ise yardımcı T lenfosit alt grubunda hastaların yaklaşık %90'unda normal ve yüksek, sitotoksik T lenfosit alt grubunda ise üçte birinde düşüktü (Yardımcı T lenfositler için %11,5 düşük, %53,8 normal, %34,6 yüksek, sitotoksik T lenfositler için %34,6 düşük, %57,7 normal, %7,7 ise yüksek). Literatürde bu konuda veri azdır.

TEMRA hücrelerin geniş bir farklılaşma spektrumu gösterdiği düşünülmektedir. Spektrumun bir ucunda *effector memory* T hücelere benzer fenotip yer alırken diğer ucunda PR56, granzim B, perforin, CD244, KLRG1 gibi terminal farklılaşma ve sitotoksisite ile ilişkili moleküllerin artmış ekspresyonunun gerçekleştiği fenotip yer alır. TEMRA hücrelerin enfekte hücreleri öldürerek viral enfeksiyonlara karşı koruyucu görev üstlendiği düşünülmektedir [58, 126]. Çalışmamızda TEMRA Th hücrelerin hastaların %42,3'ünde düşük, %53,8'inde normal olduğu; TEMRA Tc hücrelerin ise hiçbir hastada düşük olmadığı, %76,9'unda normal, %23,1'inde ise yüksek olduğu görüldü. *Efektör memory* Tc hücreler hastaların üçte birinde düşükken ve TEMRA Tc hücrelerin normal ve yüksek olması ilgi çekicidir. TEMRA hücrelerin T hücre gelişiminde son basamak olduğu göz önüne alındığında bu hücelere artmış dönüşüm olabileceği düşünülmüştür. CD8+ lenfosit sayısının da hastaların %80'ninde normal veya yüksek olması, dolaşımında TEMRA Tc hücrelerin önemli bir yer kapladığını göstermektedir.

Birçok laboratuvar bulgusunda olduğu gibi T hücre alt grupları da yaşla birlikte değişmektedir. CD4+ T lenfositler ve *Naive* Th hücreler yaşamın ilk aylarında artar, 9-15 aydan sonra düşüş gösterir. *Central memory* Th hücreler doğumda mevcuttur ve yaşamın ileri dönemlerinde nispeten stabil kalır. *Effector memory* Th hücreler ise doğumda neredeyse yoktur, yaşla birlikte kademeli olarak artar. TEMRA Th hücre sayısı son derece düşüktür [98]. Çalışmamızdaki hastalarda CD4+ hücre yüzdesi yaşla birlikte artarken, CD4+ hücre sayısı azalıyordu. *Naive* Th yüzdesinin yaşla azaldığı, *central memory* ve *effector memory* hücre yüzdesinin arttığı görüldü, TEMRA Th hücre yüzdesi ise değişmemişti. *Central memory* T hücre yüzdesinin yaşamın ileri dönemlerinde stabil kalmak yerine artmaya devam etmesi temel proliferatif alt grup olması, antijen ve sitokinlere güçlü cevap vermesiyle ilişkili olabilir [124]. Ancak CD4+ hücre sayısının yaşla birlikte azalması nedeniyle *central memory* T yüzdesindeki artışın niceliksel durumu bilinmemektedir.

CD8+ T hücreler ve alt grubu olan *naive Tc hücreler* ile *central memory* Tc hücreler 9- 15 aya kadar genişleme davranışı sergileyip sonrasında azalır. *Effector memory* Tc hücreler ise erişkin döneme kadar artmaya devam eder. TEMRA Tc hücreler de önce bir genişleme davranışı sergileyip sonrasında azalır [98]. Hastalarımızda CD8+ hücre yüzdesi yaşla birlikte değişmezken, CD8+ hücre sayısı

azalıyordu. Diğer CD8+ T hücre alt grup yüzdelerinin ise yaşla birlikte değişmediği görüldü. CD8+ hücre sayısının azaldığı göz önüne alındığında diğer sitotoksik T hücre alt grup sayılarının da yaşla birlikte azaldığı söylenebilir. Bu varsayımınla yola çıkıldığında hastalardaki *effector memory* Tc hücre sayısının sağlıklı popülasyondan farklı bir davranış şekli gösterdiği sonucuna varılacaktır. Bu durum antijen ve patojenlere karşı koruma için *Efektör memory* Tc hücrelerin TEMRA Tc hücrelere artmış dönüşüm hipotezini desteklemektedir.

Recent timic emigrant hücreler timik üretimin göstergesidir ve *Naive* Th hücrelere benzer şekilde yaşamın ilk aylarında artar, 9-15 aydan sonra düşüş gösterir [57, 98]. DGS ile takip edilen hastalarda da azalmış olması beklenir. Bizim hastalarımızın %19,2'sinde RTE hücre yüzdesinin yaşa uygun referans aralığına göre düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yaşa göre azalma eğiliminde olduğu görüldü. CD4+ hücre sayısının yaşla birlikte azaldığı göz önüne alındığında niceliksel olarak da azaldığı düşünüldü.

T hücre üretiminin lenfosit alt gruplarına olan etkisini değerlendirmek için RTE hücre yüzdesi ile lenfosit alt grup sayıları arasındaki ilişki değerlendirildi. Beklenildiği gibi RTE yüzdesi ile lenfosit sayısı ilişkiliydi [57]. RTE yüzdesi B lenfosit sayısı ise aralarındaki ilişki daha zayıf olmakla birlikte korele idi. Bu korelasyon B hücre çoğalması ve aktivasyonu için T lenfosit yardımı gerekmesinin bir sonucu olarak değerlendirildi. RTE yüzdesi ile IgM seviyesi arasındaki ters korelasyonun ise IgM'in T hücre yardımı olmadan da üretilebilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca RTE hücre yüzdesi ile IgA düzeyi de ilişkili bulundu. DGS olan hastalar için RTE hücrelerin immün durum hakkında detaylı bir fikir verdiği düşünüldü.

Çalışmamızda T ve B hücre alt grup yüzdeleri ile lenfosit alt grupları arasındaki ilişki değerlendirildi. T ve B lenfosit sayısının *Naive* Th ve RTE yüzdesi ile ilişkili olduğu, *effector memory* Th yüzdesi ile ise ters ilişkisi olduğu görüldü. Bu ilişki lenfopeninin T ve B hücre repertuarında değişikliğe neden olmasının sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir.

Memory Th yüzdesindeki artış, azalmış T hücre kompartmanı nedeniyle var olan *naive* Th'ların *memory* Th'a artmış dönüşümüyle ilişkiliydi [36]. T hücrelerin

yeterli miktarda olduğu hastalarda naive Th hücrelerden memory Th hücrelere artmış dönüşüme gerek kalmayabilir ve naive Th hücre yüzdesi azalmaz. Bu nedenle yeterli naive Th hücre yüzdesinin iyi bir immün durumu gösterdiği düşünüldü.

B hücre aktivasyonu ve immünglobulin üretimi için T hücre yardımının gerekiyor olması nedeniyle hastaların T hücre alt grup yüzdeleri ile immünglobulin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Beklenildiği gibi IgG düzeyi ile özellikle *Central* memory Th yüzdesi ve de *Effector* memory Th yüzdesi ile korele, *Naive* Th yüzdesi ile ise ters ilişkiydi. TEMRA Th hücre yüzdesi arttığında IgM ve IgE düzeyinin azaldığı görüldü. Sitotoksiste ile ilişkili olduğu düşünülen TEMRA T hücre yüzdesindeki artışın, azalmış yardımcı T lenfosit kompartmanı ve kötü immünolojik durumun bir sonucu olduğu düşünüldü [58, 126].

22q11.2 delesyon sendromu olan hastaların az bir kısmında hipogamaglobulinemi gelişmesine rağmen hemen hepsinde hümorale disfonksiyon ve B hücre maturasyon defekti vardır, hastalarda B hücre farklılaşması ve proliferasyonu için gerekli olan T hücre yardımı bozulmuştur [19]. *Switched memory* B hücrelerin çocuk hastalarda arttığı, erişkin hastalarda ise azaldığını bildiren yayınların yanında çocuk yaş grubunda da azaldığını bildiren yayınlar mevcuttur [57, 59]. Anergik ve *transitional* B hücreler analiz edildiğinde ise DGS olan hastalardaki dağılımın kontrole göre farklı olduğu görülmüştür [59]. Derfalvi ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada kontrole çocuk yaş grubu arasında fark yokken erişkinlerde *naive* B hücrelerin arttığını, *switched memory* B hücrelerin azaldığını; yüzey markerı olarak IgD seçildiğinde her iki yaş grubunda *switched memory* B hücrelerin azaldığını, *transitional* B hücre ve *plasmablast* hücre yüzdesi içinse her iki yaş grubunda kontrol ile fark olmadığını göstermiştir [43].

Bizim çalışmamızın çoğunluğunu çocuk yaş grubu oluşturuyordu ve *switched* ve *non-switched memory* hücreler için yüzey markerı olarak IgD kullanılmıştı. Hastaların üçte ikisinde *transitional* hücre yüzdesi düşüktü, *naive* B hücre yüzdesi ise genellikle (%84,6) normaldi. Derfalvi ve arkadaşlarının belirttiği gibi *transitional* B hücre yüzdesinin artmış olmaması öncüllerin birikmesiyle karakterize bir erken B hücre gelişim basamağı defekti olmadığı yönünde yorumlanabilir [43]. Hastalarımızdaki transisitonel B hücre düşüklüğü açıklanamamıştır. Çalışmamızdaki

hastaların üçte birinde *memory* B hücrelerin düşük olduğu görüldü; %30,8’inde *switched memory* B hücre yüzdesi, %26,9’unda ise *non-switched memory* B hücresi düşüktü. *Non-switched memory* hücrelerin, *switched memory* B hücrelere dönüşümün artması nedeniyle düşük olabileceği düşünüldü. Popülasyonun büyük kısmını çocuk hasta grubunun oluşturmasına rağmen hastaların hiçbirinde *memory* B hücre yüzdesinde artış yoktu. Hastaların %38,5’inde *active* B hücre yüzdesi düşüktü, *plasmablast* yüzdesi ise genellikle (%87,5) normaldi. Hastalarda *active* B hücreler düşükken *plasmablastların* normal *switched memory* B hücrelerin düşük olması nedeniyle, bir kompanzasyon mekanizması olarak *active* B hücrelerden *plasmablasta* artmış dönüşümün gerçekleşmiş olabileceği düşünüldü. Tüm *memory* B hücre yüzdelerinde yaşla birlikte artış vardı, *transitional* B hücre, *naive* B hücre ve *plasmablast* yüzdesi ise yaşla birlikte azalıyordu.

B hücre alt grubu ile immünglobulin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Beklenildiği gibi IgG düzeyi ile sadece *switched memory* B hücre yüzdesi ilişkiliyken, IgM düzeyi ile hem *switched* hem *non-switched memory* B hücre yüzdeleri ilişkiliydi. *Transitional* hücrelerle IgG ve IgM’in ters ilişkili olması, bozulmuş immün durum nedeniyle kompanzasyon için *transitional* hücrelerden *naive* hücrelere artmış dönüşüm olabileceğini düşündürdü.

Sağlıklı insanlarda B hücrelerin göreceli ve mutlak sayıları yaşamın ilk aylarında artar, beş yaşa kadar sabit seyrederek, sonrasında ise azalır. *Transitional* B hücre yüzdesi yaşamın ilk 2 ayında en yüksektir, sonrasında önemli ölçüde azalır, tüm çocukluk boyunca stabil seyrederek. *Naive* B hücre sayısı yaşamın ilk yılında artar, takip eden birkaç yılda yavaşça azalır ve 5 ile 10 yaş arasında stabil seyrederek. *Non-switched memory* B hücre yüzdesi doğumdan sonra hızlı bir düşüş gösterir, sonrasında 10 yaşa kadar yükselir, 10-16 yaş arası sabit seyrederek ve erişkin dönemde yavaşça azalır, mutlak *non-switched memory* hücre sayısı da göreceli dağılıma benzer bir değişim gösterir. *Switched memory* B hücre yüzdesi yaşla birlikte artar ve beş yaşın üzerinde sabit seyrederek. *Plasmablast* hücreler de B hücrelerin oldukça küçük bir grubunu oluşturur ve yaşla birlikte değişim göstermez [96]. Takip ettiğimiz hastaların B hücre yüzde ve sayısının yaşla birlikte azaldığı görüldü. Bu azalma *transitional* ve *naive* B hücrelerde de gerçekleşmişti. Hastalarımızın *non-switched memory* B hücre yüzdesi yaşla birlikte değişmiyordu. Sağlıklı popülasyondan farklı olarak *memory* B hücre ve

switched memory B hücre yüzdesi ise yaşla birlikte artmış, *plasmablast* yüzdesi ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azalmıştı. Bunun hücresel immünitedeki eksikliği telafi etmek amacıyla olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak DGS ile takip edilen hastalarda B hücre dağılımının da etkilendiği açıktır. T hücre yardımındaki bozulmanın fazla olduğu hastalarda B hücre sayısı düşük olabilir. B hücre popülasyonu dağılımında değişikliğe neden olan faktörleri anlamak için ileri araştırmalar gereklidir.

DiGeorge Sendromu ile takip edilen hastaların büyük kısmını hafif- orta T hücre lenfopenisi olan grup oluşturmaktadır. Bu hastalarda yaşamın ilk yıllarında immünglobulin ve T hücre proliferatif cevaplarının genellikle normal olduğu gösterilmiştir [42, 127, 128]. Jawad ve arkadaşları poliklonal mitojen olarak fitohemaglutinin (PHA), *Pokeweed* mitojen ve Concanavalin A; hatırlatıcı antijen olarak ise Candida, tetanos ve difteriyi kullanmış, mitojen cevabının yaşla birlikte azalma eğiliminde olmasına rağmen yaş grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı göstermiş, kontrol grubu ile 22q11.2 delesyonu olan hasta grubu arasında sadece Concanavalin A cevabında farklılık bulmuştur [42]. Björk ve arkadaşları kendi serilerinde antikör eksikliği olan 6 hastanın 3'ünde lenfosit aktivasyonu düşük bulmuştur [128]. Chinen ve arkadaşları ise DGS olan hastalarda PHA'ya lenfoproliferatif cevabın yeterli olduğunu göstermiştir [127]. Bizim laboratuvarımızda da mitojen olarak fitohemaglutinin kullanılmaktadır. Ancak ölçüm aktivasyon belirteçlerinin (CD25 ve CD69) akım sitometrik ölçümü ile gerçekleştirilir. Çalışmamızda hastaların %22,2'sinde CD3CD25 ekspresyonu, %29,6'sında ise CD3CD69 ekspresyonu düşük bulundu.

Hastaların lenfosit aktivasyon test sonuçları ile immünglobulin değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. IgA değerinin düşük olması bozulmuş T hücre fonksiyonu ile ilişkili bulundu. Lenfosit aktivasyon testi maliyeti yüksek ve özel laboratuvarlarda yapılabilen bir testken IgA kolay ulaşılabilen, görece ucuz bir testtir. Bu nedenle DGS tanılı hastalarda lenfosit aktivasyon testi için IgA değeri yaşa uygun referans aralığına göre düşük olanlara öncelik verilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarla ilk ilgili çalışmalarda enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastaları ağır T hücre lenfopenisi olan AKİY

fenotipindeki oluşturmaktadır. Sonraki vaka serilerinde enfeksiyon sıklığının daha düşük olduğu, T hücre sayısında hafif veya orta derece azalma ile enfeksiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir [12, 19].

Hastalarda en sık görülen enfeksiyonları sinüzit (%6-27), otit (%22-25), bronşit (%20-7) ve pnömoni (%20-4) oluşturmaktadır [19, 104]. Bizim hastalarımızda en sık pnömoni (%52,8) öyküsü bulunmakta, onu otit (%30,6), sinüzit (%16,7), sepsis (%15,3) takip etmekteydi. Hastalarımızda ciddi enfeksiyon sıklığının (pnömoni ve sepsis gibi) daha yüksek olmasının hastanemizin referans merkezi olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Toplam 9 hastada ve 27 farklı kültür örneğinde 13 farklı mikroorganizma üremiştir. En sık üreyen mikroorganizma *Klebsiella pneumoniae* (n:9) ve *Staphylococcus epidermidis*'di (n:3).

Cancrini ve arkadaşları yayınladığı seride başvuru anında hastaların %56'sında enfeksiyon öyküsü olduğu takipte ciddi enfeksiyon sıklığında belirgin düşüş olduğunu göstermiştir [104]. Düşüşün hastalardaki immün yetmezliğin durumu, kalp hastalıkları, anatomik defektler, gastroözefageal reflü ve kötü beslenme ile ilişkili olabileceği, takip sürecinde predispozan faktörlerin iyileşmesi ile ciddi enfeksiyon sıklığının azalmış olabileceği düşünülmüştür.

DiGeorge Sendromu tanıli hastaların takibinde immün yetmezliğe yönelik tedavi genellikle desteleyicidir. Antimikrobiyal profilaksi ve İVİG tedavisi gerekliliğine hastanın klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek karar verilmektedir. Bizim takibimizdeki hastalardan 6'sı (%9) İVİG tedavisi almıştı; bu hastalardan ikisinin ITP'si vardı, ikisi komplet DGS idi, diğer ikisinin ise yardımcı T hücre lenfopenisi ve sık enfeksiyon öyküsü vardı. Hastaların %38,6'sının antibiyotik profilaksisi aldığı görüldü. Cancrini ve arkadaşları kendi serilerinde hastaların %17'sine antibiyotik profilaksisi, %3'üne İVİG replasmanı verdiklerini bildirmişti [104]. Benzer şekilde Patel ve arkadaşlarının serisinde de hastaların %3'ünün İVİG tedavisi aldığı görüldü [61]. Çalışmaya dahil edilen hastaların immünolojik değerlendirmesi olan hastalardan oluşması ve hastanemizin referans merkezi olması nedeniyle tedavi oranının literatüre göre yüksek olduğu düşünüldü.

Hipokalsemi DGS'nin klasik triadında yer alan önemli bir endokrin bulgudur, hastaların %14,5-55'inde görülmektedir [19, 105]. Yenidoğan döneminde tetani ve

konvülsiyonlar ile şiddetli seyredebileceği gibi beslenme güçlüğü, stridor ve yorgunluk gibi daha hafif bulgulara da yol açabilmektedir. Yaşla birlikte paratiroid hipertrofisi gelişir ve genellikle düzelir. Ancak sonraki yaşlarda, özellikle hastalık, travma, puberte gibi artan kalsiyum ihtiyacının olduğu dönemlerde akut olarak ortaya çıkabilir [70].

Rayannavar ve arkadaşları tarafından DGS nedeni ile takip edilen ve hipokalsemisi olan hastalarda, hipokalsemisi olmayanlara göre konjenital kalp hastalığının daha sık görüldüğü gösterilmiştir [129]. Buna ek olarak Yang ve arkadaşları 22q11.2 delesyon sendromu olan hastalarda perioperatif mortalite ile hipokalsemi arasında ilişki olduğunu tespit etmiştir [130]. DGS’de hipokalseminin CD4+ T hücre lenfopenisi ve immün yetmezlik varlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir [131]. Ayrıca DGS tanılı hastalarda artmış ölüm oranı ile kardiyak anomali ve hipokalsemi arasında ilişki vardır [132]. Bu durumun nedeninin hipokalsemisi olan hastalarda 3. ve 4. farengeal arklardan gelişen yapıların daha ciddi etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların üçte birinde hipokalsemi, %15’inde ise hipoparatiroidi olduğu tespit edildi. Hipokalsemisi olan hastaların yarısında (n: 11) nöbet öyküsü vardı, kardiyak anomali ve T hücre lenfopenisi birlikteliği hipokalsemisi olmayan hastalara göre daha yüksekti (hipokalsemi ve kardiyak anomali birlikteliği %81, hipokalsemi, kardiyak anomali ve T hücre lenfopenisi birlikteliği %47,6). Tüm hastalardaki mortalite oranı %8,3 iken, hipokalsemi tespit edilen hastalarda mortalite oranının %28,6 olduğu tespit edildi. Hipokalsemi varlığının sağ kalım için kötü prognostik faktör olduğu görüldü ($p<0,001$, Fisher’s Exact Test ile analiz edildi).

Çalışmamızda hastaların %57,1’inde (n:28) D vitamini eksikliği tespit edildi. Hastalardaki hipokalsemi sıklığı ve D vitamini eksikliği göz önüne alındığında tüm hastaların kalsiyum değerinin rutin ölçümü ve D vitamini takviyesi önerilmektedir [70, 71].

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda tiroid hastalığı sıklığı artmıştır. Shugar ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada DGS tanılı hastaların %7,7’sinde hipotiroidi, %1,8’nde hipertiroidi olduğunu ve tiroid hastalığı olanlarda 2 kat fazla rocaltrol

bağımlı hipoparatiroidizm olduğunu göstermiştir. Ayrıca DGS tanılı hastalarda tiroid hastalığı olanlarda konjenital kalp hastalığı sıklığı artmıştır [133].

Çalışmamızda hastaların %11,1'nde hipotiroidi tespit edildi. Literatürle uyumlu şekilde bu hastalarda kalsitriol bağımlı hipoparatiroidizm ve konjenital kalp hastalığı sıklığı artmıştı.

DiGeorge Sendromu tanılı hastaların %41'inin boyu 5 persentilin altında bulunmuştur [73]. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde hastaların %21'inin boyunun 3 persentil, %40,9'unun boyunun ise 5 persentilin altında olduğu görüldü. İki hastamız endokrinoloji bölümünce takip edilmiş ve büyüme hormonu tedavisi almıştı. DGS her yaşta büyüme kısıtlamasından oluşan, düşük / normal aralıkta nihai yetişkin boyuna neden olan farklı bir büyüme modeline sahiptir, bu nedenle hastalığa özgü persentil çizelgeleri oluşturulmaya çalışılmaktadır[19, 74].

DiGeorge Sendromu tanılı olgularda erken çocuklukta hem dil hem de motor gelişme geriliği görülebilmekte, daha ileri yaşta ise öğrenme güçlüğü ve entelektüel yetersizlik ile karşılaşmaktadır [75]. Bir vaka serisinde hastaların %70'inde konuşma ve dil alanında gecikme, %53'ünde psikomotor gelişme geriliği olduğu gösterilmiştir [104]. Bizim hastalarımızın ise %75,7'sinin en bir gelişme alanında geriliği vardı, %65,7'si özel eğitim almaktaydı. DGS tanılı hastalarda okul öncesi eğitim ve erken eğitimsel girişim her birey için tavsiye edilmekte, özel eğitim gerekebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Hastalarda bilişsel yetersizliğin yanında nöbetler de görülebilmektedir. Nöbet etiyojisinde hipokalsemi ve postoperatif iskemi yer alabilir. Yapılan bir çalışmada hastaların %23,3'ünün nöbet öyküsünün olduğu, bu hastaların %7'inde tetikleyici olmadan epileptik nöbet görüldüğü gösterilmiştir [76]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %39,4'ünün (n:28) nöbet öyküsü mevcuttu, bu hastaların 11'inin hipokalsemisi vardı. Hastalarımızda nöbet sıklığı literatüre göre yüksektir. Bu durumun nedeninin nöbet geçiren hastaların pediatrik nöroloji konsültasyonu için hastanemize refere edilmeleri olduğu düşünülmüştür. Poisner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada epilepsi sıklığı %5,5 iken bizim hastalarımızda %11,2 olması da bu görüşü desteklemektedir [105].

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları, zayıf sosyal iletişim becerileri, dürtüsellik ve utangaçlık sık rastlanan sorunlardır. Yaş ilerledikçe davranış problemlerinin arttığı bilinmekte, sıklıkları vaka serilerinde farklılık göstermektedir [45, 77, 105]. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde hasta mahremiyeti nedeniyle hastaların psikiyatri bölümünce yapılan değerlendirmelerine ulaşılamamaktadır. Bu konudaki verilerimiz hastaların beyanları ile sınırlıdır. Hastalarımızın 10'unun DEHB, 2'sinin ise depresyon nedeniyle takip edildiği görülmüştür.

Yapılan görüntüleme çalışmaları 22q11.2 delesyonu olan hastalarda frontal, pariyetal ve temporal loblarda beyaz cevher kaybı olduğunu göstermiş, daha nadir olarak serebellum atrofisi, multikistik beyaz cevher lezyonları, perisilvian displazi, hipoplastik pituiter bez ve polimikrogri görülebileceği belirtilmiştir [79]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 21'inin çeşitli nedenlerle SSS görüntülenmişti, bu hastaların yarısında SSS malformasyonu (hidrosefali, cavum septum pellucidum varyasyonu, polimikrogri, serebral ve serebellar atrofi, ince hipofiz bezi, korpus kallozum disgenезisi vb) vardı.

DiGeorge Sendromu tanılı hastaların yaklaşık %30 kadarında velofarengeal yetersizlik ve yutma işlev bozukluğu görülmektedir [45, 81]. Palatal defekt ve velofarengeal yetersizlik sonucu yutma ve konuşma sırasında nazofarenks tam kapanamaz. Bu durum erken çocukluk döneminde beslenme güçlüğü ve aspirasyon pnömonisine neden olabilirken, daha büyük çocuklarda hipernazaliteye ve konuşma bozukluğuna neden olur. Çalışmamızda hastaların 20'sinin (n:57, %35,1) konuşmasının nazone olduğu görüldü, 14 (n:70, %20) hastanın ise yutma işlev bozukluğu ve / veya beslenme güçlüğü vardı. Ayrıca 22q11.2 delesyon sendromu tanılı hastalarda seröz otitis media (%2,2-89,9) ve işitme kaybı (%6-60,3) sıklığı artmıştır [134]. Hastalarımızın %30,5'inin orta kulak enfeksiyonu öyküsü, %14,2'sinin ise işitme kaybı vardı. DGS tanılı hastalardaki bu artışın anatomik kusurlar ve immün sistem immatüritesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

DiGeorge tanılı hastalarda göz bulguları çeşitlilik göstermektedir. Otuz altı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %67'sinde göz kapağında düşüklük,

%67'sinde kırma kusuru, %33'ünde strabismus tespit edilmiştir. En sık görülen kırma kusuru ise hipermetropidir [83, 84]. Takip ettiğimiz hastaların %44,6'sında dismorfik göz bulguları (hipertelorizm, dar palpebral aralıklar vb.) vardı, %11,4'ünde ise strabismus, miyopi, sklerokornea, korneal opesite gibi çeşitli göz anomalileri olduğu görüldü. Kırma kusuru ve strabismus oranının düşük olmasının hastaların büyük kısmının göz doktoru tarafından değerlendirilmemiş olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, DGS tanılı hastaların genel muayene için göz bölümüne konsulte edilmesi planlanmıştır.

Gastrointestinal sistem bulguları DGS tanılı hastaların %65'inde bildirilmiştir [45]. Bizim hastalarımızda bu oran %50,7 idi. Hastaların yaklaşık üçte birinin vücut ağırlığı 3 persentilin altında olduğu görüldü, %20'sinde yutma işlev bozukluğu ve / veya beslenme güçlüğü vardı. Yutma işlev bozukluğu / beslenme güçlüğü olan hastaların yarısının malnutrisyonunun olduğu görüldü. Sadece 2 hasta gastrostomi ile besleniyordu. Literatürde hastaların %30'unda yutma işlev bozukluğu olduğu, %21'inin tüp ile, %16'sının ise gastrostomi ile beslendiği, üçte birinde kabızlık olduğu gösterilmiştir [45]. Hastalarımızda malnutrisyon oranının yüksekliğine karşın tüp ile beslenme ve gastrostomi oranlarının düşük olması bu hastaların beslenmelerinin iyi yönetilemediğinin göstergesidir ve hasta takiplerinde bu konuya dikkat edilmesi planlanmıştır. Hastalarımızda görülen diğer gastrointestinal sistem bulguları kabızlık, gastroöfageal reflü, antevort yerleşimli anüs, diyafragma hernisi, ösefagus atrezisi, çekum perforasyonu ve volvulustu.

Hastaların genitoüriner sistem muayeneleri değerlendirildiğinde %19,4'ünde böbrek anomalisi olduğu tespit edildi. Literatüre bakıldığında hastaların %16'sında böbrek anomalisi olduğu; bu anomalileri hidronefroz (%63), renal agenezi ve multikistik displastik böbreğin oluşturduğu görüldü [45]. Bizim hastalarımızdan böbrek anomalisi olanların yarısının hidronefrozu vardı. Nefrokalsinozis, renal parankimde ekojenite artışı, atrofik sol böbrek, renal agenezi, multikistik displastik böbrek diğer görülen bulgulardı.

Tespit ettiğimiz genitoüriner sistem anomalileri ise inmemiş testis, mikropenis, inguinal herni ve vajinal sineşi idi. Literatürde genitoüriner anomalilerin erkeklerde kızlara kıyasla daha sıktır (%8-%0,5). Bunlar inmemiş testis, hipospadias, vajinal

agenesi, üriner agenezi, umbilikal- inguinal herni, fimozistir [80]. DGS tanılı hastalarda renal ve genitoüriner anomalilerinin tespiti için detaylı fizik muayenenin yanı sıra ultrasonografi ile görüntüleme yapılması önerilmektedir.

İzlemimizdeki hastaların %18,1'inde kas iskelet sistemi ile ilgili bulgunun not edildiği, bu hastaların yarısında skolyoz olduğu görüldü. Ortopedik muayenenin yetersiz olması nedeniyle kas iskelet sistemi ile ilgili anomaliler literatürdeki vaka serilerinde de hastaların az bir kısmında rapor edilebilmiş ve en sık görülen anomalinin skolyoz olduğu belirtilmiştir [45, 104]. DGS tanılı hastalarda iskelet sistemi muayenesinin ayrıntılı şekilde yapılması ve gerekli görüldüğünde radyolojik olarak değerlendirilmesi önemlidir.

DiGeorge Sendromu tanılı hastaların %90 kadarında delesyona uğrayan bölge *GPIBB* gen bölgesini de içermektedir. Bu gen bölgesi GPIb-IX-V'in ayrılmaz bir parçası olan GPIb β proteinini kodlamaktadır. GPIb-IX-V'in ekspresyonunun olmaması veya fonksiyon bozukluğu sonucu makrotrombositopeni ve kanama bozukluğuna neden olan Bernard- Soulier Sendromu (Otozomal resesif) ortaya çıkmaktadır [89]. *GPIBB* geninde heterozigot mutasyon olan ebeveynlerin kanamaya yatkınlığının olmadığı ancak makrotrombositlerinin olduğu bilinmektedir [90]. Ayrıca kardiyak cerrahi uygulanan 22q11.2 delesyonu olan hastalarda transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiştir [91]. DGS sendromundaki makrotrombositopeni ve kanamaya yatkınlığın bu gendeki delesyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Göktürk ve arkadaşları tarafından DGS tanılı hastalarda trombosit sayısının daha düşük olduğu ($224980/\text{mm}^3$ vs $354000/\text{mm}^3$), MPV (9,95 fL vs 7,07 fL) ve MPV/PLT $\times 10^5$ 'nin (5,36 fL vs 2,0,8 fL) ise daha yüksek olduğu gösterilmiş; fasiyal dismorfizm ve gelişme geriliği olan hastalarda trombosit sayısı $265000/\text{mm}^3$ 'in altında, MPV 8,6 fL'nin ve MPV/PLT $\times 10^5$ 3,3'ün üzerinde ise DGS için FISH analizi yapılması önerilmiştir [82]. Bizim hastalarımızda sepsis ve İTP'si olan 3 hasta dışlandığında hastaların %78,2'sinin MPV değeri 8,6 fL'nin üzerinde, %68,1'inin MPV/PLT $\times 10^5$ 3,3'ün üzerinde ve %71'inin trombosit sayısı $265000/\text{mm}^3$ 'ün altında idi.

DiGeorge Sendromu olan bireylerde immün yetmezlik hastaların yaklaşık %75 kadarında görülmektedir ve bu immün yetmezlik İTP, otoimmün hemolitik anemi,

Evans sendromu gibi otoimmün hastalıklara neden olabilmektedir [89]. İTP sıklığı 22q11.2 delesyonu olan bireylerde 200 kata varan oranda artmış olabileceği bildirilmiştir, ancak bu yüksek risk DGS tanılı hastalardaki makrotrombositopeni varlığı ve İTP'yi tanımlayacak spesifik tanı testinin olmaması ile ilişkili olabilir [89]. Bizim takip ettiğimiz hastalardan ise sadece ikisi İTP nedeniyle izleniyordu. Trombositopenisi olan hastalarımızın büyük kısmının hematoloji bölümü tarafından takip edildiği, trombosit sayıları tedavisiz stabil seyrettiği görüldü.

Nadir olmakla birlikte DGS tanılı hastaların %6'sında hepatoblastom, Wilms tümörü, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, melanom ve lösemi gibi maligniteler görülmektedir [89]. Bu hastalarda malignite oranı, yaşa göre ayarlanmış nüfus tahminlerinden daha yüksek bulunmuştur [89]. Bizim hastalarımız arasında onkolojik veya hematolojik malignitesi olan hasta bulunmamaktaydı.

22q11.2 delesyon sendromu nedeniyle takip edilen hastalarda mortalite %4 olarak bildirilmiştir [45]. Hastalar yaşamın ilk yılında en çok kardiyak nedenlerle kaybedilmektedir [104]. Çalışmamızda mortalite oranı %8,3 bulundu. Hastalardan dördü konjenital kalp hastalığı nedeniyle, diğer ikisi sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle kaybedilmişti. Ölen hastalardan beşi ileri tetkik ve tedavi için hastanemize sevk edilmişti. Hastanemizin referans merkezi olması nedeniyle mortalite oranının literatüre göre yüksek olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak DiGeorge Sendromu dismorfik özellikler, tekrarlayan enfeksiyonlar, kardiyak anomaliler, gelişim geriliği gibi birçok sistemi ilgilendiren bulguları olan multidisipliner yaklaşımın oldukça önemli olduğu bir hastalıktır. Hastalığın erken tanınması ile gerekli müdahalelerin zamanında gerçekleştirilebileceği ve hastanın yaşam standardının en üst düzeye çıkarılabileceği akılda bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. DiGeorge Sendromu tanısı ile takip edilen 72 hasta değerlendirildi. Altı (%8,3) hastanın izlem döneminde yaşamını kaybettiği görüldü. Kalan 66 (%91,7) hastanın yaş ortancası 8,86 (7 ay- 26 yaş), kaybedilen 6 hastanın ölüm yaşı ortancası ise 6 ay (11 gün- 2,5 yaş) olarak bulundu. Hastaların %43,1'i kadın (n:31) yüzde 56,9'u (n:41) erkekti. Hastalardan sadece 2'sinin (%2,8)

ebeveyninde DGS tanısı vardı. Ebeveynlerde DGS oranının literatüre göre düşük olması tanı almayan hasta ebeveynler olduğunu düşündürmektedir. Ortalama tanı yaşı $3,6 \pm 4,8$ yıl, ortalama takip süresi $100 \pm 121,9$ ay olarak bulundu.

2. Hastaların üçte birinin başvuru nedeni olan kardiyak problemler en sık başvuru nedeniydi. Hastaların %15,3'ü nörolojik nedenler, %15,3'ü büyüme geriliği, %12,5'i enfeksiyonlar, %12,5'i yarık damak- dudak, %6,9'u diğer sendromik bulgular, %5,6'sı konuşma bozukluğu ve %1,4'ü trombositopeni nedeni ile başvurmuştu.
3. Hastaların dimorfik bulguları değerlendirildiğinde; %80,9'unda kulak şekil bozukluğu, %60,6'sında mikroretrognati, %44,6'sında göz yapısında tipik bulgular, %40,9'unda burun şekli bozukluğu, %23,9'unda yarık damak anomalisi olduğu görüldü.
4. Hastaların %78,5'inde konjenital kalp hastalığı vardı. En sık görülen konjenital kalp hastalığı olan %34,5 ile VSD idi. Onu %14,5 ile atrial septal defekt, %12,7 ile Fallot tetralojisi, %9 ile aortik ark anomalisi, %3,6 ile interrupted aortik ark, %3,6 ile patent duktus arteriozus anomalisi takip ediyordu.
5. Diğer sistem bulguları olarak sıklık sırasına göre nörolojik, gastrintestinal, endokrin, genitoüriner ve kas-iskelet sistemi bulguları vardı.
6. Göktürk ve ark'nın bulgularına paralel olarak hastaların %78,2'sinde MPV değeri 8,6 fL'nin üzerinde, %68,1'inde MPV/PLT $\times 10^5$ 3,3'ün üzerinde ve %71'inde trombosit sayısı 265000/mm³'ün altında bulundu [90].
7. Hastaların %36,2'sinde IgM düzeyi, %14,5'inde IgA düzeyi, %5,8'inde IgG düzeyi yaşa uygun referans aralığa göre düşüktü. Hastaların %2,8'inde IgA düzeyinin 6,7 mg/dl'nin altında olduğu görüldü. IgE değeri ise hastaların %27,8'inde 5 IU/ml'nin altındaydı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde IgA düzeyindeki düşüklük ile IgE düzeyi arasındaki düşüklük ilişkili bulundu. Bu ilişkinin izotip dönüşümünün bozulması nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü.
8. Hastaların izohemaglütinin titreleri normal bulundu. Protein antikor cevabı genel popülasyonla benzer olarak değerlendirildi.

9. Hastaların %48,5'inde CD4+ hücre sayısı, %38,8'inde CD3+ lenfosit sayısı, %22,4'ünde CD19+, %19,5'inde CD8+ hücre sayısı düşük bulundu. Lenfosit alt grup sayılarının yaşla birlikte azaldığı görüldü.
10. CD4+ T_{EMRA} hücreler hastaların yarıya yakınında düşükken CD8+ T_{EMRA} hücreler hiçbir hastada düşük değildi. *Effector memory* CD4+ T hücreler hastaların %11,5'inde, *Effector memory* CD8+ T hücreler hastaların üçte birinde düşüktü. *Transitional* B hücreler hastaların %67,7'sinde düşüktü. Hastaların yarısından fazlasında diğer T ve B hücre alt grup yüzdeleri yaşa uygun referans aralığa göre normaldi.
11. *Central memory* Th ve *effector memory* Th yüzdesi ile IgG düzeyinin ve CD4+ hücre yüzdesi ile IgE düzeyinin korele olduğu, *naive* Th yüzdesi ile IgG düzeyi ve TEMRA Th hücre yüzdesi ile IgM ve IgE düzeyi arasında ters ilişki olduğu görüldü. RTE yüzdesi CD3+, CD4+, CD8+ ve CD19+ hücre sayısı ile ilişkili bulundu.
12. *Memory* B hücre yüzdesi ve *marjinal zone* B hücresi ile IgM düzeyinin, *switch memory* B hücre yüzdesi ile IgG ve IgM düzeyinin ilişkili olduğu, *transitional* B hücresi ile IgG ve IgM arasında ise ters ilişki olduğu görüldü.
13. Lenfosit aktivasyon testi hastaların büyük kısmında normaldi. Lenfosit aktivasyonunun azaldığı hastaların önemli bir kısmını IgA değeri düşük olan hastaların oluşturduğu görüldü. DGS tanılı hastalarda IgA değerindeki düşüklüğün bozulmuş lenfosit aktivasyonu için ön bir bulgu olabileceği düşünüldü.
14. Hastaların %38,9'unun en az bir kere antimikrobiyal profilaksi kullandığı, %9'unun ise İVİG tedavisi aldığı görüldü.
15. DiGeorge Sendromu tanısı nedeni ile takip edilen hastaların 6'sı (%8,3) izlem döneminde eksitus olmuştu. Bu hastalardan üçü komplet DGS idi; bu hastalardan biri dissemine intravasküler koagülasyon, biri sepsis, biri kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görüldü. Komplet DGS olmayan 3 hastanın ölüm nedeni konjenital kalp hastalığı idi.

7. KAYNAKLAR

1. Bousfiha, A., et al., *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification*. J Clin Immunol, 2020. **40**(1): p. 66-81.
2. Tangye, S.G., et al., *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. Journal of Clinical Immunology, 2020. **40**(1): p. 24-64.
3. Botto, L.D., et al., *A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population*. Pediatrics, 2003. **112**(1 Pt 1): p. 101-7.
4. Davies, E.G., et al., *Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **140**(6): p. 1660-1670.e16.
5. McDonald-McGinn, D.M., et al., *The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients*. Genet Couns, 1999. **10**(1): p. 11-24.
6. Sullivan, K.E., et al., *Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes*. Clin Immunol Immunopathol, 1998. **86**(2): p. 141-6.
7. al., F.L.D.e., *T-B+ Severe Combined Immunodeficiency*. Primary immunodeficiency diseases, ed. A.A. Rezaei N, Notarangelo LD. Vol. 2. 2017, New York, NY: Springer Berlin Heidelberg.
8. Notarangelo, L.D., *Primary immunodeficiencies*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S182-94.
9. Akarsu, A.T., İ., *Primer İmmün Yetmezliklerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırma*, in *Yurdakök Pediatri*, İ. Tezcan, Editor. 2017, Güneş Tıp Kitapevi: Ankara. p. 2129-2130.
10. Bousfiha, A., et al., *The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies*. J Clin Immunol, 2018. **38**(1): p. 129-143.
11. Al-Herz, W.A.-M., H., *Combined immunodeficiency: the Middle East experience*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(3): p. 658-60.
12. Morsheimer, M., et al., *The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. Am J Med Genet A, 2017. **173**(9): p. 2366-2372.

13. McDonald-McGinn, D.M. and K.E. Sullivan, *Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. Medicine (Baltimore), 2011. **90**(1): p. 1-18.
14. Scambler, P.J., *The 22q11 deletion syndromes*. Hum Mol Genet, 2000. **9**(16): p. 2421-6.
15. al., L.D.F.e., *Combined T- and B-Cell Immunodeficiencies*. Primary Immunodeficiency Diseases, ed. A.A. Rezaei N., Notarangelo L. 2017, New York, NY: Springer Berlin Heidelberg. pages cm.
16. Katzman, P.J., et al., *Differential detection of deletion 22q11.2 syndrome by specialty and indication*. Pediatr Dev Pathol, 2005. **8**(5): p. 557-67.
17. Kobrynski, L.J. and K.E. Sullivan, *Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes*. Lancet, 2007. **370**(9596): p. 1443-52.
18. Grati, F.R., et al., *Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies*. Prenat Diagn, 2015. **35**(8): p. 801-9.
19. Sullivan, K.E., *Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome*. Immunol Rev, 2019. **287**(1): p. 186-201.
20. Du, Q., M.T. de la Morena, and N.S.C. van Oers, *The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome*. Front Genet, 2019. **10**: p. 1365.
21. Gao, S., X. Li, and B.A. Amendt, *Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome*. Curr Allergy Asthma Rep, 2013. **13**(6): p. 613-21.
22. Lawrence, S., et al., *Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. J Pediatr, 2003. **143**(2): p. 277-8.
23. McDonald-McGinn, D.M., et al., *Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(8): p. 906-9.
24. Murphy, K.C., L.A. Jones, and M.J. Owen, *High Rates of Schizophrenia in Adults With Velo-Cardio-Facial Syndrome*. Archives of General Psychiatry, 1999. **56**(10): p. 940-945.

25. Breckpot, J., et al., *Congenital heart defects in a novel recurrent 22q11.2 deletion harboring the genes CRKL and MAPK1*. *Am J Med Genet A*, 2012. **158a**(3): p. 574-80.
26. Jyonouchi, S., et al., *CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features*. *Pediatrics*, 2009. **123**(5): p. e871-7.
27. Greenberg, F., *DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features*. *J Med Genet*, 1993. **30**(10): p. 803-6.
28. Yamagishi, H., et al., *Tbx1 is regulated by tissue-specific forkhead proteins through a common Sonic hedgehog-responsive enhancer*. *Genes Dev*, 2003. **17**(2): p. 269-81.
29. Garg, V., et al., *Tbx1, a DiGeorge syndrome candidate gene, is regulated by sonic hedgehog during pharyngeal arch development*. *Dev Biol*, 2001. **235**(1): p. 62-73.
30. Tsai, P.T., R.A. Lee, and H. Wu, *BMP4 acts upstream of FGF in modulating thymic stroma and regulating thymopoiesis*. *Blood*, 2003. **102**(12): p. 3947-53.
31. Hu, T., et al., *Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcription factors*. *Development*, 2004. **131**(21): p. 5491-502.
32. Mulder, G.B., et al., *Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: a neonatal and embryologic study*. *Teratology*, 2000. **62**(4): p. 214-26.
33. Lammer, E.J., et al., *Retinoic acid embryopathy*. *N Engl J Med*, 1985. **313**(14): p. 837-41.
34. Davies, N.P., et al., *Blood leucocyte count in the human fetus*. *Arch Dis Child*, 1992. **67**(4 Spec No): p. 399-403.
35. Gui, J., et al., *Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma*. *Aging Dis*, 2012. **3**(3): p. 280-90.

36. Piliero, L.M., et al., *T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. *Blood*, 2004. **103**(3): p. 1020-5.
37. Morsheimer, M.M., et al., *Risk Factors and Clinical Significance of Lymphopenia in Survivors of the Fontan Procedure for Single-Ventricle Congenital Cardiac Disease*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. **4**(3): p. 491-6.
38. Sullivan, K.E., et al., *T-cell lymphopenia in 22q11.2 deletion syndrome: Relationship to cardiac disease*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018. **6**(2): p. 690-691.
39. Sullivan, K.E., et al., *Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999. **6**(6): p. 906-11.
40. Crowley, B., et al., *Variable immune deficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2018. **176**(10): p. 2082-2086.
41. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. , *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007.
42. Jawad, A.F., et al., *Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. *J Pediatr*, 2001. **139**(5): p. 715-23.
43. Dervalvi, B., et al., *B cell development in chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. *Clin Immunol*, 2016. **163**: p. 1-9.
44. Zemble, R., et al., *Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. *Clin Immunol*, 2010. **136**(3): p. 409-18.
45. Campbell, I.M., et al., *What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia*. *Am J Med Genet A*, 2018. **176**(10): p. 2058-2069.
46. Goodship, J., et al., *Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotype*. *J Med Genet*, 1995. **32**(9): p. 746-8.

47. Van, L., et al., *All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome*. Genet Med, 2019. **21**(10): p. 2328-2335.
48. Samanek, M. and M. Voriskova, *Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study*. Pediatr Cardiol, 1999. **20**(6): p. 411-7.
49. Anaclerio, S., et al., *Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality*. Ital Heart J, 2004. **5**(8): p. 624-8.
50. Goldmuntz, E., et al., *Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(2): p. 492-8.
51. Eberle, P., et al., *Persistent low thymic activity and non-cardiac mortality in children with chromosome 22q11.2 microdeletion and partial DiGeorge syndrome*. Clin Exp Immunol, 2009. **155**(2): p. 189-98.
52. Gul, K.A., et al., *Neonatal Levels of T-cell Receptor Excision Circles (TREC) in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome and Later Disease Features*. J Clin Immunol, 2015. **35**(4): p. 408-15.
53. Jyonouchi, S., et al., *Immunodeficiencies Associated with Abnormal Newborn Screening for T Cell and B Cell Lymphopenia*. J Clin Immunol, 2017. **37**(4): p. 363-374.
54. Zehra Şule Haskoloğlu, A.İ., *Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromu (Digeorge Sendromu/Velokardiyofasiyal Sendrom)*. Turkish Journal of Immunology., 2014. **2**(3): p. 57-66.
55. Markert, M.L., et al., *Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants*. Blood, 2007. **109**(10): p. 4539-47.
56. Giardino, G., et al., *Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center*. Blood, 2019. **133**(24): p. 2586-2596.
57. McLean-Tooke, A., et al., *Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(2): p. 362-7, 367.e1-4.
58. Sallusto, F., et al., *Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions*. Nature, 1999. **401**(6754): p. 708-12.

59. Jawad, A.F., et al., *A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (digeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. J Clin Immunol, 2011. **31**(6): p. 927-35.
60. Yi, J.S., M.A. Cox, and A.J. Zajac, *T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion*. Immunology, 2010. **129**(4): p. 474-481.
61. Patel, K., et al., *Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome*. J Pediatr, 2012. **161**(5): p. 950-3.
62. Hofstetter, A.M., et al., *Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome*. Pediatrics, 2014. **133**(4): p. e946-54.
63. Perez, E.E., et al., *Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. Pediatrics, 2003. **112**(4): p. e325.
64. Miranda, M., et al., *[Live Vaccine in Children with DiGeorge/22q11.2 Deletion Syndrome]*. Acta Med Port, 2019. **32**(7-8): p. 514-519.
65. Gudmundsdottir, J., et al., *Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(6): p. 2294-2297.e8.
66. Sullivan, K.E., D. McDonald-McGinn, and E.H. Zackai, *CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia*. Clin Diagn Lab Immunol, 2002. **9**(5): p. 1129-31.
67. Digilio, M.C., et al., *Screening for celiac disease in patients with deletion 22q11.2 (DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome)*. Am J Med Genet A, 2003. **121A**(3): p. 286-8.
68. Staple, L., et al., *Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease*. Pediatr Allergy Immunol, 2005. **16**(3): p. 226-30.
69. Milner, J.D., et al., *Lymphopenic mice reconstituted with limited repertoire T cells develop severe, multiorgan, Th2-associated inflammatory disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(2): p. 576-81.

70. Fujii, S. and T. Nakanishi, *Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome*. *Pediatr Int*, 2015. **57**(6): p. 1086-9.
71. Bassett, A.S., et al., *Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome*. *J Pediatr*, 2011. **159**(2): p. 332-9 e1.
72. Shugar, A.L., et al., *An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2015. **167**(7): p. 1560-4.
73. Weinzimer, S.A., et al., *Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype*. *Pediatrics*, 1998. **101**(5): p. 929-32.
74. Levy-Shraga, Y., et al., *Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2017. **173**(5): p. 1301-1308.
75. De Smedt, B., et al., *Pre-academic and early academic achievement in children with velocardiofacial syndrome (del22q11.2) of borderline or normal intelligence*. *Genet Couns*, 2003. **14**(1): p. 15-29.
76. Kao, A., et al., *Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion*. *Am J Med Genet A*, 2004. **129A**(1): p. 29-34.
77. Bassett, A.S., E.W. Chow, and R. Weksberg, *Chromosomal abnormalities and schizophrenia*. *Am J Med Genet*, 2000. **97**(1): p. 45-51.
78. Kato, T., et al., *Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib-beta*. *Genet Med*, 2003. **5**(2): p. 113-9.
79. Barnea-Goraly, N., et al., *Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study*. *Am J Psychiatry*, 2003. **160**(10): p. 1863-9.
80. McDonald-McGinn, D.M., et al., *22q11.2 Deletion Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 2020: Seattle (WA).
81. Ryan, A.K., et al., *Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study*. *J Med Genet*, 1997. **34**(10): p. 798-804.
82. Bahar Göktürk, İ.R., *DiGeorge Sendromu*. *Astım Allerjİ İmmünolojİ*, 2016. **14**: p. 129-142.
83. Mansour, A.M., et al., *Ocular findings in the velo-cardio-facial syndrome*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1987. **24**(5): p. 263-6.

84. Casteels, I., et al., *Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2*. Eur J Pediatr, 2008. **167**(7): p. 751-5.
85. Eicher, P.S., et al., *Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow*. J Pediatr, 2000. **137**(2): p. 158-64.
86. Homans, J.F., et al., *Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(10): p. 2104-2120.
87. Ricchetti, E.T., et al., *Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome*. J Bone Joint Surg Am, 2004. **86**(8): p. 1751-60.
88. Bassett, A.S., et al., *Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome*. Am J Med Genet A, 2005. **138**(4): p. 307-13.
89. Lambert, M.P., et al., *The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(10): p. 2121-2127.
90. Gokturk, B., et al., *Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome?* Asian Pac J Allergy Immunol, 2016. **34**(2): p. 166-73.
91. Brenner, M.K., et al., *Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery*. Pediatr Res, 2016. **79**(2): p. 318-24.
92. Vorstman, J.A., et al., *MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q*. Hum Mutat, 2006. **27**(8): p. 814-21.
93. Ravi, H., et al., *Validation of a SNP-based non-invasive prenatal test to detect the fetal 22q11.2 deletion in maternal plasma samples*. PLoS One, 2018. **13**(2): p. e0193476.
94. McDonald-McGinn, D.M., et al., *22q11.2 deletion syndrome*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15071.
95. Shearer, W.T., et al., *Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(5): p. 973-80.

96. Piątosza, B., et al., *B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood*. Cytometry B Clin Cytom, 2010. **78**(6): p. 372-81.
97. Ekinci, A., *Sağlıklı Çocuklarda İn Vitro Lenfosit Fonksiyonunun İki Farklı Yöntemle Araştırılıp Karşılaştırılması*. Ankara: Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2006.
98. Schatorjé, E.J., et al., *Paediatric reference values for the peripheral T cell compartment*. Scand J Immunol, 2012. **75**(4): p. 436-44.
99. Moraes-Pinto, M.I., et al., *Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2014. **109**(8): p. 989-98.
100. Larsen, R.L. and N.M. Savage, *How I investigate Eosinophilia*. Int J Lab Hematol, 2019. **41**(2): p. 153-161.
101. Heitger, A., et al., *Defective T-helper cell function after T-cell-depleting therapy affecting naive and memory populations*. Blood, 2002. **99**(11): p. 4053-62.
102. Hassett J.M., T.-L.A., in ;Ed: Rose N.R.,ManaricoE.J.,Folds J.D.,Lane H.C.,Namaruka R.M. Manual of clinical lab.immunology.5th ASM pres. Washington DC. 1997;287-295.
103. 4-6-1998/6856., T.C.S.B.T.S.H.G.M.H.B.H.G.
104. Cancrini, C., et al., *Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome*. J Pediatr, 2014. **164**(6): p. 1475-80.e2.
105. Poirsier, C., et al., *A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH*. Eur J Hum Genet, 2016. **24**(6): p. 844-51.
106. Digilio, M.C., et al., *Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies*. Clin Genet, 2003. **63**(4): p. 308-13.
107. Birben E., S.C., *Allerjik enflamasyon*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 35-49
108. Öztürk Durmaz, E., *B cell activation and antibody production*. TURKDERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2013. **47**(0): p. 24-27.

109. Lawrence, M.G., et al., *Low Serum IgE Is a Sensitive and Specific Marker for Common Variable Immunodeficiency (CVID)*. J Clin Immunol, 2018. **38**(3): p. 225-233.
110. Conley, M.E., L.D. Notarangelo, and A. Etzioni, *Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)*. Clin Immunol, 1999. **93**(3): p. 190-7.
111. Qawasmi, M., et al., *Age-dependent decrease of anti-HBs titers and effect of booster doses using 2 different vaccines in Palestinian children vaccinated in early childhood*. Hum Vaccin Immunother, 2015. **11**(7): p. 1717-24.
112. Bruce, M.G., et al., *Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose*. J Infect Dis, 2016. **214**(1): p. 16-22.
113. Payne, H., et al., *Comparison of Lymphocyte Subset Populations in Children From South Africa, US and Europe*. Frontiers in pediatrics, 2020. **8**: p. 406-406.
114. Yaman, A., et al., *Reference ranges of lymphocyte subsets of healthy adults in Turkey*. Med Princ Pract, 2005. **14**(3): p. 189-93.
115. Bunders, M., et al., *Within and between race differences in lymphocyte, CD4+, CD8+ and neutrophil levels in HIV-uninfected children with or without HIV exposure in Europe and Uganda*. Ann Trop Paediatr, 2006. **26**(3): p. 169-79.
116. Embree, J., et al., *Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi*. Pediatr Infect Dis J, 2001. **20**(4): p. 397-403.
117. Sagnia, B., et al., *Reference values of lymphocyte subsets in healthy, HIV-negative children in Cameroon*. Clinical and vaccine immunology : CVI, 2011. **18**(5): p. 790-795.
118. Messele, T., et al., *Reduced naive and increased activated CD4 and CD8 cells in healthy adult Ethiopians compared with their Dutch counterparts*. Clinical and experimental immunology, 1999. **115**(3): p. 443-450.
119. Ikinçioğullari, A., et al., *Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children*. Turk J Pediatr, 2004. **46**(2): p. 125-30.

120. Comans-Bitter, W.M., et al., *Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations.* J Pediatr, 1997. **130**(3): p. 388-93.
121. Kaaba, S.A., S. Al Fadhli, and A. Khamis, *Reference values of lymphocyte subsets in the normal healthy adult Kuwaiti Arab population.* Immunol Lett, 2002. **81**(3): p. 199-203.
122. Reichert, T., et al., *Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians.* Clin Immunol Immunopathol, 1991. **60**(2): p. 190-208.
123. Klocperk, A., et al., *Follicular Helper T Cells in DiGeorge Syndrome.* Front Immunol, 2018. **9**: p. 1730.
124. Sallusto, F., J. Geginat, and A. Lanzavecchia, *Central Memory and Effector Memory T Cell Subsets: Function, Generation, and Maintenance.* Annual Review of Immunology, 2004. **22**(1): p. 745-763.
125. Kuo, C.Y., R. Signer, and S.C. Saitta, *Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome).* Curr Allergy Asthma Rep, 2018. **18**(12): p. 75.
126. Tian, Y., et al., *Unique phenotypes and clonal expansions of human CD4 effector memory T cells re-expressing CD45RA.* Nat Commun, 2017. **8**(1): p. 1473.
127. Chinen, J., et al., *Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003. **111**(3): p. 573-579.
128. Björk, A.H., et al., *Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome.* Am J Med Genet A, 2012. **158a**(8): p. 1934-40.
129. Rayannavar, A., et al., *Association of hypocalcemia with congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome.* Am J Med Genet A, 2018. **176**(10): p. 2099-2103.
130. Yang, C., et al., *The Correlation Between Severity of Postoperative Hypocalcemia and Perioperative Mortality in Chromosome 22q11.2 Microdeletion (22q11DS) Patient After Cardiac-Correction Surgery: A Retrospective Analysis.* Heart Surg Forum, 2020. **23**(5): p. E549-e554.
131. Suksawat, Y., et al., *Resolution of Primary Immune Defect in 22q11.2 Deletion Syndrome.* J Clin Immunol, 2017. **37**(4): p. 375-382.

132. Repetto, G.M., et al., *Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study*. *BMJ Open*, 2014. **4**(11): p. e005041.
133. Stagi, S., et al., *Thyroid function and morphology in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del(22)(q11))*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. **72**(6): p. 839-44.
134. Verheij, E., et al., *Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A literature review*. *Clin Otolaryngol*, 2017. **42**(6): p. 1319-1328.

EKLER

Ek-1. Tez Çalışma Formu

DİGEORGE SENDROMU TANISI İLE HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ TAKİBİNDE OLAN HASTALARIN İMMÜNOLojİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilgi Tarama Formu

A.Hasta demografik özellikleri:

Hasta kodu:
Cinsiyet:
Doğum tarihi:
Tanı: (DiGeorge Sendromu)
Tanı tarihi:
Tanı yaşı:
Semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre:
Hastaneye başvuru ile tanının konulması arasında geçen süre:

B.Risk Faktörleri:

Akraba evliliği:
Kardeş kaybı öyküsü:
Ailede kalıtsal hastalık öyküsü:
Ailede immün yetmezlik öyküsü

C.Gelis semptom ve bulguları:

Enfeksiyon ilişkili

Pnömoni: Cilt absesi:
Hepatik/perihepatik abse:
Perirektal abse:
Renal/perirenal abse:
Sepsis: Osteomyelit:
Sinüzit: Otitis media:
Konjunktivit: Beyin absesi:
Enterik enfeksiyonlar:
İdrar yolu enfeksiyonu:
Perikardit: Menenjit:
Enfeksiyon nedeniyle hospitalizasyon:
Molluscum contagiosum:
Oral/ özafageal candidiazis:
Kronik EBV:
Diğer:

Hastalık ilişkili

Boy: Kilo:
Nazone konuşma:
Velofaringeal Yetmezlik:
Yarık damak: Yarık dudak:
Laringeal problem:
Baş- boyun vasküler anomalisi:

Kraniofasial Dismorfizm:
Adenektomi/Tonsillektomi:

Yapısal SSS anomalisi :
Gelişme geriliği:
Psikiyatrik hastalıklar(otizm, DEHB, parkinson, şizofreni vb.):
Nöbet: Özel eğitim durumu:

Endokrin problemler
Hipotiroidi: GH eksikliği:
Hipoparatiroidi: PTH:
Tetani: Ca: P:
Hipokalsemi: ALP:

Timus anomalisi:
Konjenital kalp hastalığı:

İşitme problemi:
Görme problemi(Koryoretinit vb.):

Yutma ve beslenme problemleri:
Gis problemleri (Reflü, kabızlık, kusma):
Diş problemleri:

Renal problemler (reflü, obstrüksiyon vb.):

Kas-iskelet sistemi problemleri (hipotoni, laksisite, spinal deformite):

Otoimmün hastalık
Sitopeni: Vitiligo:
Otoimmün tiroid hastalığı:
JİA: Alopsi areate:
İnflamatuvar bağırsak hastalığı:
Reynoud fenomeni: Psöriazis:
Tanımlanmamış inflamatuvar akciğer hastalığı:
Diabetes mellitus:
SLE/ dermatomyozit:

Alerjik Hastalıklar
Astm:
Rinit/ konjunktivit:
Egzema/ dermatit:
İlaç/ gıda alerjisi:

Uzamış ateş: Lenfadenopati:
Hepatomegali: Splenomegali:
Kronik ishal:

Büyüme geriliği:
Gelişme geriliği:

Diğer dismorfik bulgu ve malformasyon:

Malignensi:
Diğer:

D. Laboratuvar değerlendirmesi

Tam kan sayımı (tanı esnasında):

Hemoglobin (g/dl):
Lökosit (/mm³):
Mutlak lenfosit sayısı (/mm³):
Mutlak nötrofil sayısı (/mm³):
Trombosit (/mm³):
MPV:
MPV/trombosit:
(<3 yaş)
Hemoglobin (g/dl):
Lökosit (/mm³):
Mutlak lenfosit sayısı (/mm³):
Mutlak nötrofil sayısı (/mm³):
Trombosit (/mm³):
MPV:
MPV/trombosit:

Sedimentasyon:

CRP:

Akciğer grafisi:

Bronşektazi: Kronik değişiklik:

Diğer görüntülemeler:

Antikor cevabı:

Kantitatif İmmünglobulinler (tanı esnasında):

IgA (mg/dl):
IgG (mg/dl):
IgM (mg/dl):

Total IgE (mg/dl):

Otoantikor varlığı:

Lenfosit alt grupları:

CD3:
CD4:
CD8:
CD16+56:
CD19:

T Lenfosit alt grupları:

B lenfosit alt grupları:

Blastik transformasyon:

Genetik defekt:

İzole edilen mikroorganizma/örnek yeri:

F. Tedavi

Antibiyotik profilaksisi: var/yok
Antifungal (flukonazol/itakonazol/diğer)
Antibakteriyel (trimetoprim-
sülfometaksazol/diğer)
Diğer
Tedavi süresi

Kardiak Cerrahi:

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT):

Timüs nakli:

G. Prognoz:

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