T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARINDA SARKOPENİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif TÜNK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ

Manisa - 2025

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARINDA SARKOPENİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif TÜNK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ

Manisa - 2025

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında klinik tecrübeleri ve akademik bakış açısıyla yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Cengiz Kırmaz'a; tez çalışmam için desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy'a; bilgisi, duruşu ve tecrübeleriyle bizlere örnek olan değerli hocam ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Timur Pırıldar'a ve İç Hastalıkları uzmanı olma yolunda, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm hocalarıma,

Titiz yaklaşımı, anlayışı ve yardımları ile tez çalışmamın her aşamasında büyük emeği olan, tecrübelerini benimle paylaşan, hem tez sürecimde hem de klinik pratikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Tuğba Kıratlı Yolcu'ya; tez konumu belirleyip şekillendirme sürecinde ve ihtiyaç duyduğum her aşamada bana destek olan, tecrübelerini paylaşan, klinik pratikte de kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Samet Alkan'a; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı değerli uzman hekimlerine ve polikliniğin güleryüzlü çalışma ekibine,

Dört yıl boyunca dayanışma içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tıp fakültesinin ilk günlerinden bugüne kadar yanımda olan, her zaman desteğini hissettiğim, ailemin bir parçası olarak gördüğüm değerli meslektaşım, dostum Dr. Aybike Şenol Özdoğan'a; bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi, her zaman desteklerini hissettiğim, hep yanımda olan biricik annem Meliha Tan, babam Halis Tan ve kardeşim Yasin Tan'a; her adımımda en büyük destekçim, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim, yol arkadaşım Çağatay Tünk'e sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif Tünk

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR LİSTESİ iv
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ vi
I.GİRİŞ 1
II. GENEL BİLGİLER 4
2.1 Primer İmmün Yetmezlikler 4
2.1.1 Tanım ve Tarihçe 4
2.1.2 Prevalans 5
2.1.3 Sınıflandırma 5
2.1.4 Klinik 25
2.1.5 Laboratuar ve Tanı 28
2.1.6 Tedavi 29
2.2. Sarkopeni 30
2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji 30
2.2.2 Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri 32
2.2.3 Sarkopeni Taraması ve Tanısı 35
2.2.3.1 Sarkopeni Taraması 35
2.2.3.2 Sarkopeni Tanısı 37
2.2.3.2.1 Kas Gücü Değerlendirmesi 37
2.2.3.2.2 Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi 38
2.2.3.2.3 Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi 40

2.2.4 Sarkopeni ve Primer İmmün Yetmezlik 42
2.2.5 Sarkopeniden Korunma ve Tedavi 43
III.GEREÇ VE YÖNTEM 44
3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri 44
3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri 45
3.3. İstatistiksel Analiz 47
IV.BULGULAR 49
V.TARTIŞMA 65
VI.SONUÇ ve ÖNERİLER 70
VII.ÖZET 72
VIII.ABSTRACT 74
IX.KAYNAKLAR 76

KISALTMALAR LİSTESİ

PİY: Primer İmmün Yetmezlik
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
IUIS: Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği
JMF: Jeffrey Modell Vakfı
AKİY: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
WAS: Wiskott-Aldrich Sendromu
HIES: Hiper-IgE Sendromları
CVID: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
LAD: Lökosit Adezyon Defekti
NGS: Next Generation Sequencing
WES: Whole Exomesequencing
IVIG: İntra Venöz İmmunoglobulin
HLA: Human Leucocyte Antigen
GVHD: Graft Versus Host Disease
EUGMS: Avrupa Birliği Geriatrik Tıp Derneği
EWGSOP: Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu
USIDNET: Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklık Yetmezliği Ağı
GH: Growth Hormon
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrom
BIA: Biyoelektrik İmpedans Analizi
DEXA: Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometri
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MRG: Manyetiz Rezonans Görüntüleme
İKK: İskelet Kası Kütlesi
İKK-İ: İskelet Kası Kütlesi İndeksi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

SPPB: Short Physical Performance Battery

TUG: Timed-Up and Go test

ESPEN: Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği

ACE-I: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ESG: El Sıkma Gücü

CRP: C-reaktif protein

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransfeaz

ALP: Alkalen Fosfataz

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PLO: Platelet/Lenfosit Oranı

IL: Interlökin

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

NFκβ: Nükleer Faktör Kappa B

HIV: Human İmmunodeficiency virüs

TNFR1: Tümör nekroz faktörü reseptörü 1

ROS: Reaktif oksijen türleri

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. Yıllara göre tanımlanan bağışıklık hatası sayısındaki artış 6

Tablo 2. Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği 2022 Sınıflandırması 7

Tablo 3. Hücresel ve Hümoral Bağışıklığı Etkileyen Kombine İmmün Yetmezlikler 7

Tablo 4. Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler 9

Tablo 5. Antikor Eksikliklerine Bağlı İmmün Yetmezlikler.....12

Tablo 6. İmmün Disregülasyon Hastalıkları 14

Tablo 7. Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozuklukları 16

Tablo 8. Doğal İmmün Sisteme Ait Bozukluklar 17

Tablo 9. Otoinflamatuvar Hastalıklar.....20

Tablo 10. Kompleman Eksiklikleri 22

Tablo 11. Kemik İliği Yetmezlikleri 23

Tablo 12. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri.....24

Tablo 13. PİY için 10 Uyarıcı Bulgu 26

Tablo 14. EWGSOP2 sarkopeni operasyonel tanımı 31

Tablo 15. Sarkopeni Sınıflandırması.....35

Tablo 16. SARC-F anketi 36

Tablo 17. EWGSOP2 Tanı Algoritması.....41

Tablo 18. Tüm olguların demografik verileri ve sarkopeni parametrelerinin karşılaştırılması.....50

Tablo 20. Kadın olguların demografik verileri ve sarkopeni parametrelerinin karşılaştırılması.....53

Tablo 21. Erkek olguların demografik verileri ve sarkopeni parametrelerinin karşılaştırılması 56

Tablo 22. Tüm olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması 58

Tablo 23. Grupların sarkopeni sıklığına göre karşılaştırılması 62

Tablo 24. İskelet kası kalitesi (ESG/İKK) ile laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi 62

Şekil 1. ESG / İKK ile sedimantasyon arasındaki negatif korelasyon.....63

Şekil 2. ESG / İKK ile albümin arasındaki pozitif korelasyon.....64

I.GİRİŞ

Primer immün yetmezlikler (PİY), bağışıklık sistemi gelişimi ve/veya fonksiyonlarındaki kusurlardan kaynaklanan büyük bir heterojen bozukluk grubunu temsil eder. Bağışıklık sisteminin bir veya daha fazla bileşeninde yetersizlik veya hiç işlev olmaması ile karakterizedir ve etkilenen hastaları enfeksiyon sıklığında ve şiddetinde artışa, otoimmüniteye ve anormal inflamasyon ve maligniteye yatkın hale getirdiği bilinmektedir (1). PİY prevalansı konusunda farklı araştırmalardan elde edilen farklı veriler mevcuttur. Fransız Ulusal Kayıt Merkezi'ne göre 4,4/100000, ABD'de tutulan kayıtlara göre 1/1200 sıklığında görüldüğünü ortaya koymuştur (2). Genetik temelli olmasından dolayı görülme sıklığının coğrafi bölgeye ve etnisiteye göre farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Türkiye'de 2012 yılında yapılan iki merkezli bir çalışmada PİY sıklığı 30,5/100000 olarak tespit edilmiştir (3). Hastalar tekrarlayan enfeksiyon bulguları, ishal atakları, atipik etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonlar ile karşımıza çıkabileceği gibi otoimmün sitopeniler, otoimmün endokrinopatiler, kronik egzamatöz lezyonlar da tabloya eşlik edebilir. Ayrıca hastalarda malignite riski artmıştır.

Sarkopeni, iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunun ilerleyici ve yaygın kaybıdır. Toplumda ileri yaşlı bireylerde sarkopeni prevalansının %29'a kadar çıktığı ve 80 yaş ve üzeri kişilerde %11 ila %50 arasında değiştiği bildirilmiştir (4). Sarkopeni büyük ölçüde yaşlanmayla ilişkilendirilse de birçok hastada altta yatan sekonder nedenler etyolojide rol almaktadır. Malignite, organ yetmezliği gibi inflamatuar süreçleri tetikleyebilen sistemik hastalıklar, tekrarlayan enfeksiyonlar, immobilite, sağlıksız beslenme ve yetersiz protein alımı, anoreksiya ve malabsorbsiyon ile ilişkili olarak gelişebilir. Sarkopeni ile düşme ve kırık riski artar. Kişilerin günlük aktivitelerini yerine getirme yeteneğini bozulur; bozulan kas fonksiyonları solunum yolu hastalıkları gelişimine, yaşam kalitesinin düşmesine, uzun süreli bakım ihtiyacına ve

ölüme neden olabilir (5). Ayrıca sarkopeni sağlık sistemi maliyetlerinde artışa neden olur. Hastaneye yatış riskini artırır, hastane yatışı sırasında da bakım maliyetlerini artırır (6). Sarkopeni tanısında, kas kütlesini değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar; çift enerjili X- ışını absorbsiyometri (DEXA), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve biyoempedans analizi (BIA) yöntemleridir. Kas kütlesi ölçümünde altın standart işlemler MRG ve BT olsa da maliyetinin yüksek oluşu, erişim zorlukları ve BT ile radyasyon maruziyeti olması nedeniyle rutin uygulamada öncelikli olarak tercih edilmez (7). BIA, vücut kompozisyonunu ölçmek için noninvaziv, taşınabilir, hızlı ve düşük maliyetli bir yöntemdir (8). Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) kas kütlesi değerlendirilmesinde mevcut yöntemler içinden biyoelektrik impedans analizinin araştırma çalışmalarında kullanımını önermektedir (5).

Yapılan çalışmalarda edinsel immün yetmezlik hastalarında, normal popülasyona göre sarkopeni sıklığının arttığı gösterilmiştir (9,10). Edinsel immün yetmezlik hastalarında kronik inflamasyon ve kronik stres durumuna bağlı Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF-α), interlokin-6 (IL-6) gibi inflamatuar sitokinlerin artışı ile bu sitokinlerin direkt ve dolaylı mekanizmalarla sarkopeni gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sık tekrarlayan gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına bağlı emilim bozuklukları, oral lezyonlar ve üst solunum yolu enfeksiyonları kaynaklı tat ve koku duyusunda bozulma ile gelişebilecek oral alım azlığı da sarkopeni gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (11). Benzer mekanizmalar PİY hastaları için de sarkopeni açısından risk teşkil edebilmekte olup ayrıca bu hasta grubuna eşlik edebilecek otoimmün, otoinflamatuar durumlar ve malignitelerin de kronik inflamasyon durumuna katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Sarkopeni gün geçtikçe gerek dünyada gerekse Türkiye'de önemi artan bir tablodur. Geriatrik yaş grubunda sağlıklı bireylerde bile yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olduğu bilinirken başka pek çok kronik hastalıkta gösterildiği gibi PİY tanılı hasta gruplarının klinik seyrinde de morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşünülmüştür. Literatürde PİY tanılı hastalarda sarkopeni sıklığının araştırılmasına dair yeterli çalışma

bulunmamakta olup bu çalışma ile PİY hastalarında sarkopeni sıklığını araştırmak, neden sonuç ilişkisi ortaya koymak ve literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 Primer İmmün Yetmezlikler

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Primer İmmün Yetmezlikler (PİY); bağışıklık sisteminde doğuştan olan veya adaptif kollarındaki kalıtsal kusurlar sonucu oluşan, bağışıklık sisteminin gelişimini ve fonksiyonunu etkileyerek enfeksiyonların görülme sıklığında ve şiddetinde artışa yol açan klinik tablolardır (12,13).

1952 yılında Bruton, gama globülin yokluğu saptanan ve tekrarlayan pnömokok enfeksiyonuna bağlı sepsis geçiren bir hastaya, subkutan insan serum immunglobulini uygulandıktan sonra pnömokok enfeksiyonu geçirmediğini gözlemlemiş ve daha sonra kendi adı ile anılan ilk agamaglobulinemi vakasını yayınlamıştır (14). 1968'de PİY ile ilgili yapılan ilk sınıflandırmadan sonra, yıllar içinde elde edilen veriler doğrultusunda, moleküler genetik ve hücresel immünolojideki gelişmelerle hastalık formlarının daha yakından tanınması sağlanmıştır (12). 1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir komite kurularak primer immün yetmezlikler sınıflandırılmaya çalışılmış, B hücre bozuklukları ve T hücre bozuklukları şeklinde kategorize edilmesi üzerinde durulmuş ve ilk raporlarında 16 farklı immün yetmezlik türü tanımlamışlardır. İlerleyen yıllarda Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği (IUIS) bu komitenin görevini sürdürmüştür (15). Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği Uzman Komitesi tarafından 2022 yılında yapılan sınıflandırma güncellemesine göre konak savunmasının ve bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesinin bozulmasıyla ilişkili 55 yeni gen defektiyle beraber doğuştan gelen bağışıklık hatası sayısı 485 olarak saptanmıştır (16).

2.1.2 Prevalans

PİY'ler hem çocukluk hem de yetişkinlik çağında saptanabilmekle beraber daha çok çocukluk çağında tanı konmaktadır. Yaygınlığı toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. PİY'ler için Fransız Ulusal Kayıt Merkezi, 100000 kişi başına 4,4 hasta şeklinde bir oran bildirmiştir. ABD'de tutulan kayıtlara göre 1/1200 kişi şeklinde bir oran saptanmıştır. (2) Jeffrey Modell Vakfı (JMF) tarafından yapılan bir çalışmada PİY defekti tanımlanan hasta sayısıın ABD'de %32,7 ve dünya genelinde %21,8 arttığını ortaya koyulmuştur (17). Türkiye'de 2012 yılında yapılan iki merkezli bir çalışmaya göre PİY sıklığı 30,5/100000 olarak tespit edilmiştir (3). Kesin veriler bulunmamakla birlikte, otozomal resesif kalıtılan türlerinin çoğunlukta olduğu düşünüldüğünde, akraba evliliğinin yaygın olmasının etkisiyle Türkiye'de PİY insidansının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

PİY alt gruplarının sıklığına bakıldığında, JMF küresel raporuna göre antikor eksikliklerinin ABD'de %57, dünyada %45 oranla en sık görülen gurubu oluşturduğu belirtilmiştir. Kombine immün yetmezlikler ise ABD'de %10, dünyada %15 oranla 2. en sık görülen PİY tipi olarak bildirilmiştir (17).

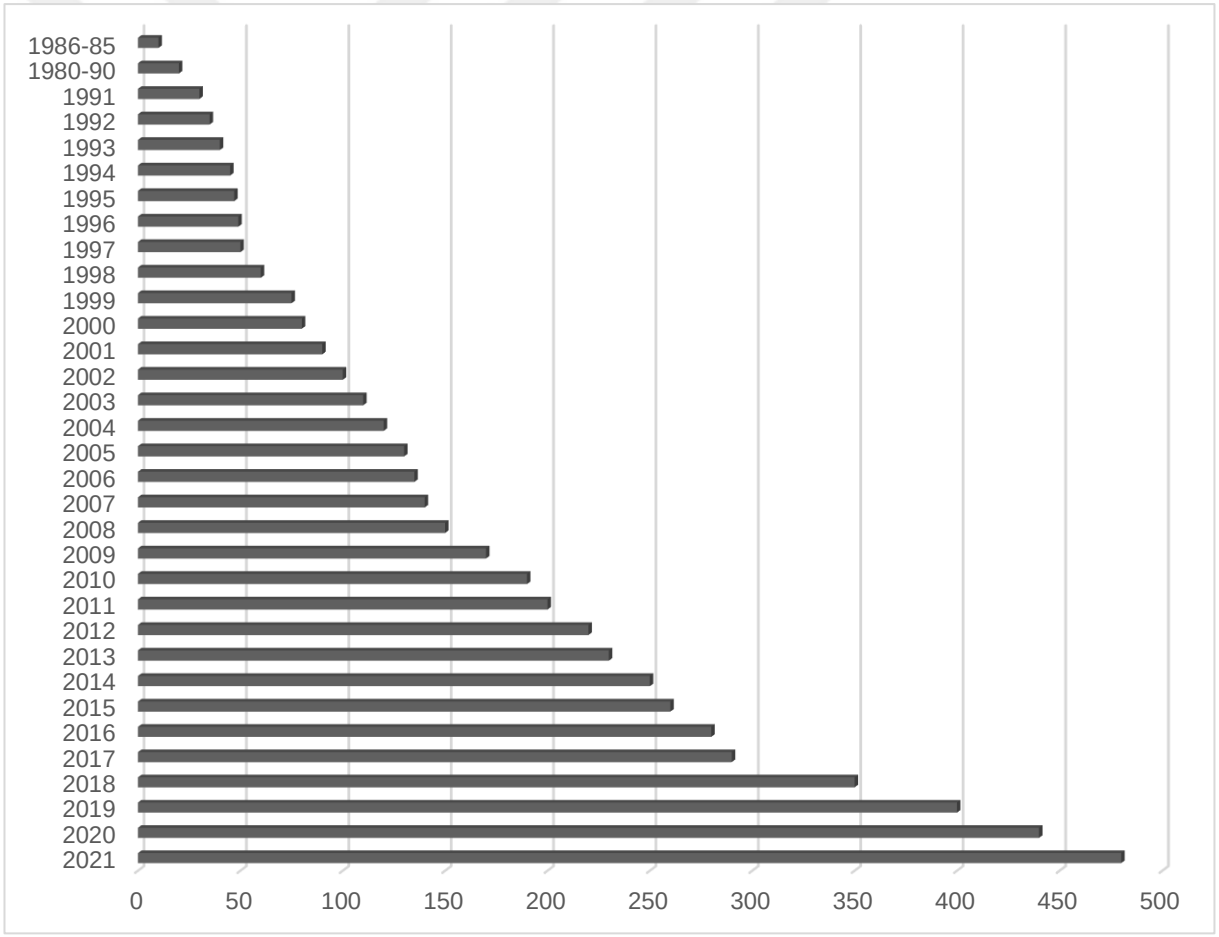
Bir başka çalışmada, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 18 Asya ülkesinden toplam 15939 PİY hastası araştırmaya dahil edilmiştir ve en sık görülen PİY türünün antikor eksiklikleri (%41,2) olduğu, bunu fagositlerin konjenital defektleri (%18,5) ve sendromik immün yetmezlikler (%16)'in takip ettiği saptanmıştır (18). Türkiyede yapılan iki merkezli bir çalışmada en sık görülen tipin antikor eksiklikleri olduğu (%73,5), bunu otoinflamatuar bozukluklar (%13,3), fagositlerin konjenital defektleri (%3,5) ve kombine T ve B hücre immün yetmezliklerinin (%2) takip ettiği ortaya koyulmuştur (3).

2.1.3 Sınıflandırma

1970 yılından beri, önceleri Dünya Sağlık Örgütü'nün şu anda ise Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği'nin (IUIS) bünyesinde oluşturulan bir komite, klinisyenlere ve araştırmacılara bağışıklık yetmezliğinin genetik nedenleri ile ilgili bilgiler sunmakta ve her iki yılda bir güncellenmiş verilerle

sınıflamaya dair bir rapor hazırlamaktadır. Genetik nedenlerle ilgili elde edilen veriler, hastalık patogenezindeki moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamakta, hastalıkların teşhis ve yönetimine katkı sağlamaktadır (16). 1970 yılında yayınlanan ilk raporda 16 farklı bağışıklık yetmezliği tanımlanmıştır (15). Yıllar içinde elde edilen verilerle bu sayı belirgin artmış ve son raporda 485 doğuştan bağışıklık hatası tanımlanmıştır. Yıllar içinde tanımlanan bağışıklık hatası sayısındaki artış Tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tablo 1. Yıllara göre tanımlanan bağışıklık hatası sayısındaki artış



PİY hastalıkları Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği (IUIS) tarafından klinik özelliklerine göre kategorize edilmiş ve bu kategoriler 2022 yılında yapılan son güncelleme ile 10 alt grup olarak belirlenmiştir (16).

Tablo 2. Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği 2022 Sınıflandırması

1	Hücresel ve Hümoral Bağışıklığı Etkileyen Kombine İmmün Yetmezlikler
2	Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler
3	Antikor Eksikliklerine Bağlı İmmün Yetmezlikler
4	İmmün Disregülasyon Hastalıkları
5	Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozuklukları
6	Doğal İmmün Sisteme Ait Bozukluklar
7	Otoinflamatuar Hastalıklar
8	Kompleman Eksiklikleri
9	Kemik İliği Yetmezlikleri
10	Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

10 alt grupta değerlendirilen Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarının ayrıntılı sınıflaması tablolarda gösterilmiştir (16).

Tablo 3. Hücresel ve Hümoral Bağışıklığı Etkileyen Kombine İmmün Yetmezlikler

a. T- B+ AKİY (Ağır Kombine İmmün Yetmezlik)
Gamma-c eksikliği JAK3 eksikliği IL7R-alfa eksikliği CD45 eksikliği CD3 delta eksikliği CD3 epsilon eksikliği CD3 zeta eksikliği Koronin-1A eksikliği LAT eksikliği SLP76 eksikliği
b. T- B- AKİY
RAG eksikliği

DCLRE1C eksikliği DNA PKcs eksikliği Cernunnos/XLF eksikliği DNA ligase IV eksikliği Adenozin deaminaz eksikliği AK2 kusuru Aktif RAC2 kusuru
c. Diğer kombine immün yetmezlikler
CD40 ligandı (*CD154*) eksikliği CD40 eksikliği ICOS eksikliği ICOSL eksikliği CD3 gama eksikliği CD8 eksikliği ZAP-70 eksikliği (ZAP70 LOF) ZAP-70 kombine hipomorfik ve aktive edici mutasyonlar MHC sınıf I eksikliği MHC sınıf II eksikliği grubu A, B, C, D IKAROS eksikliği DOCK8 eksikliği DOCK2 eksikliği Polimeraz delta eksikliği RHOH eksikliği STK4 eksikliği TCR-alfa eksikliği LCK eksikliği ITK eksikliği MALT1 eksikliği CARD11 eksikliği BCL10 eksikliği

IL-21 eksikliği
IL-21R eksikliği
OX40 eksikliği
IKBKB eksikliği
NIK eksikliği
RelB eksikliği
RelA haploinsüfisyan
Moesin eksikliği
TFRC eksikliği
c-Rel eksikliği
FCHO1 eksikliği
PAX1 eksikliği
ITPKB eksikliği
SASH3 eksikliği
MAN2B2 eksikliği
COPG1 eksikliği
HELIOS eksikliği
IKK-alfa eksikliği

Tablo 4. Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler

a. Konjenital Trombositopeni
Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)
WIP eksikliği
Arp2/3 aracılı filament dallanma kusuru
b. DNA onarım defektleri
Ataksi - Telenjiektazi
Nijmegen Breakage sendromu
Bloom sendromu
Sentromerik instabilite ve yüz anomalileri olan immün yetmezlik (ICF tipleri 1, 2, 3, 4)
PMS2 eksikliği

RNF168 eksikliği (radyosensitivite, immün yetmezlik, dismorfik özellikler, öğrenme güçlüğü sendromu) MCM4 eksikliği X'e bağlı retiküle pigment bozukluğu (POLA1 eksikliği) Polimeraz epsilon alt birim 1 (POLE1) eksikliği (FILS sendromu) Polimeraz epsilon alt birim 2 (POLE2) eksikliği Ligaz I eksikliği NSMCE3 eksikliği ERCC6L2 (Hebo) eksikliği GINS1 eksikliği MCM10 eksikliği
c. Ek konjenital anomalileri olan timus defektleri DiGeorge / velokardiyofasiyal sendromu kromozom 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2DS) DiGeorge / velokardiyofasiyal sendromu TBX1 eksikliği CHARGE sendromu Winged Helix Eksikliği FOXN1 haploinsüfisyansı Kromozom 10p13-p14 delesyon sendromu (10p13-p14DS) Kromozom 11q delesyon sendromu (Jacobsen sendromu)
d. İmmünoosseöz displaziler Kıkırdak - saç hipoplazisi Schimke immünosseöz displazisi MYSM1 eksikliği MOPD1 eksikliği (Roifman sendromu) Nörogelişimsel anormalliklere sahip immünoskeletal displazi (EXTL3 eksikliği)
e. Hiper-IgE sendromları (HIES) AD-HIES STAT3 eksikliği (Job sendromu) IL-6 reseptör eksikliği IL-6 sinyal dönüştürücü (IL6ST) eksikliği (kısmi)

IL6ST eksikliği (tam) ZNF341 eksikliği (AR-HIES) ERBİN eksikliği Loeys-Dietz sendromu (TGFBR eksikliği) Comel-Netherton sendromu PGM3 eksikliği CARD11 eksikliği
f. B12 vitamini ve folat metabolizmasındaki bozukluklar Transkobalamin 2 eksikliği Kalıtsal folat malabsorbsiyonuna neden olan SLC46A1/PCFT eksikliği MTHFD1 eksikliği
g. İmmün yetmezlikli anhidrotik ektodermodisplazi NEMO/IKBKG etkinliğine bağlı EDA-ID (ektodermal displazi, immün yetmezlik) IKBA GOF mutasyonuna bağlı EDA-ID IKBKB GOF mutasyonuna bağlı EDA-ID
h. Kalsiyum kanal defektleri ORAI-1 eksikliği STIM1 eksikliği ÇRACR2A
i. Diğer PNP eksikliği Çoklu intestinal atrezilerin eşlik ettiği immün yetmezlik Triko-hepato-enterik sendrom İmmün yetmezlikli hepatik veno-oklüzif hastalık BCL11B eksikliği EPG5 eksikliği (VICI sendromu) HOIL1 eksikliği HOIP eksikliği Hennekam-lenfanjiektazi-lenfödem sendromu Nükleer faktör, eritroid 2 benzeri (NFE2L2) de novo mutasyonların aktive edilmesi

STAT5b eksikliği
KMT2A eksikliği (Wiedemann-Steiner sendromu)
DIAPH1 eksikliği
AIOLOS eksikliği
CD28 eksikliği

Tablo 5. Antikor Eksikliklerine Bağlı İmmün Yetmezlikler

a. B hücrelerinin yokluğu veya ciddi azlığıyla birlikte tüm serum immünglobilin izotiplerinin ciddi düşüklüğü
BTK eksikliği, XL agammaglobulinemi
μ ağır zincir eksikliği
λ5 eksikliği
Ig α eksikliği
Ig β eksikliği
BLNK eksikliği
p110 delta eksikliği
p85 eksikliği
E47 transkripsiyon faktörü eksikliği
SLC39A7 (ZIP7) eksikliği
Hoffman sendromu/TOP2B eksikliği
FNIP1 eksikliği
PU1 eksikliği
b. B hücresi sayısının normal veya düşük olması ile birlikte en az 2 serum immünoglobulin izotipinde ciddi azalma
Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)
Aktifleştirilmiş p110 delta sendromu
PTEN eksikliği
CD19 eksikliği
CD81 eksikliği

CD20 eksikliği

CD21 eksikliği

TACI eksikliği

BAFF reseptör eksikliği

TWEAK eksikliği

TRNT1 eksikliği

NFKB1 eksikliği

NFKB2 eksikliği

IKAROS eksikliği

IRF2BP2 eksikliği

ATP6AP1 eksikliği

ARHGEF1 eksikliği

SH3KBP1 (CIN85) eksikliği

SEC61A1 eksikliği

RAC2 eksikliği

Mannosil-oligosakkarit glukozidaz eksikliği

PIK3CG eksikliği

BOB1 eksikliği

c. Serum IgG ve IgA'da ciddi azalma ile birlikte normal/yükselmiş IgM ve normal sayıda B hücresi

AID eksikliği

UNG eksikliği

INO80 eksikliği

MSH6 eksikliği

CTNNBL1 eksikliği

APRIL eksikliği

d. Genellikle normal sayıda B hücresi bulunan izotip, hafif zincir veya fonksiyonel eksiklikler

İmmünoglobulin ağır zincir mutasyonları ve delesyonları

Kappa zinciri eksikliği
İzole IgG alt sınıf eksikliği
IgA eksikliği olan IgG alt sınıf eksikliği
Seçici IgA eksikliği
Normal immünoglobulin düzeyleri ve normal B hücreleri ile spesifik antikor eksikliği
Bebeklik döneminde geçici hipogamaglobulinemi
KART11 GOF
Selektif IgM eksikliği

Tablo 6. İmmün Disregülasyon Hastalıkları

a- Ailevi hemofagositik lenfohistiyositoz (FHL sendromları)
Perforin eksikliği (FHL2)
UNC13D/Munc13-4 eksikliği (FHL3)
Sintaksin 11 eksikliği (FHL4)
STXBP/Munc18-2 eksikliği (FHL5)
FAAP24 eksikliği
SLC7A7 eksikliği
RHOG eksikliği
b- Hipopigmentasyonlu FHL sendromları
Chediak-Higashi sendromu
Griscelli sendromu, tip 2
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 2
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 10
CEBPE neofonksiyonu
c- Regülatuar T hücre Kusurları
Bağışıklık düzensizliği, poliendokrinopati, enteropati X bağlantılı (IPEX)
CD25 eksikliği
C122 eksikliği
CTLA4 haploinsüfisyan (ALPS-V)
LRBA eksikliği

DEF6 eksikliği STAT3 GOF mutasyonu BACH2 eksikliği FERMT1 eksikliği IKAROS GOF
d- Lenfoproliferasyonun eşlik ettiği veya eşlik etmediği otoimmünite Kandidiyazis ve ektodermal distrofi ile otoimmün poliendokrinopati (APECED; APS-1) ITCH eksikliği Tripeptidil-peptidaz II eksikliği JAK1 GOF Prolidaz eksikliği SOCS1 haploinsüfisyansı PD-1 eksikliği
e- Kolitin eşlik ettiği immün disregülasyon IL-10 eksikliği IL-10R eksikliği NFAT5 haploinsüfisansı TGFB1 eksikliği RIPK1 ELF4 eksikliği
f- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom ALPS-FAS ALPS-FASLG ALPS-caspase 10 ALPS-caspase 8 FADD eksikliği
g- EBV ve lenfoproliferatif durumlara duyarlılık SAP eksikliği (XLP1) XIAP eksikliği (XLP2)

CD27 eksikliği
CD70 eksikliği
CTPS1 eksikliği
CD137 eksikliği (41BB)
RASGRP1 eksikliği
RLTPR eksikliği
PRKCD eksikliği
TET2 eksikliği

Tablo 7. Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozuklukları

a - Konjenital nötropeniler
Elastaz eksikliği (SCN1)
GFI1 eksikliği (SCN2)
HAX1 eksikliği (Kostmann hastalığı; SCN3)
G6PC3 eksikliği (SCN4)
VPS45 eksikliği (SCN5)
Glikojen depolama hastalığı tip 1b
X'e bağlı nötropeni/miyelodisplazi
P14/LAMTOR2 eksikliği
Barth sendromu (3-metilglutakonik asidüri tip II)
Cohen sendromu
Clericuzio sendromu (nötropeni ile poikiloderma)
JAGN1 eksikliği
3-metilglutakonik asidüri
G-CSF reseptör eksikliği
SMARCD2 eksikliği
Spesifik granül eksikliği
Schwachman-Diamond sendromu
HYOU1 eksikliği
SRP54 eksikliği

CXCR2 eksikliği
b – Motilite Defektleri Lökosit adezyon defekti tip 1 (LAD1) Lökosit adezyon defekti tip 2 (LAD2) Lökosit adezyon defekti tip 3 (LAD3) Rac2 eksikliği Beta aktin eksikliği Lokalize juvenil periodontitis Papillon-Lefèvre sendromu WDR1 eksikliği Kistik fibrozis MKL1 eksikliğine bağlı kombine immün yetmezlikli nötropeni
c - Oksidatif Burst defektleri X'e bağlı kronik granülmatöz hastalık Otozomal resesif kronik granülomatöz hastalık G6PD eksikliği class I
d - Diğer lenfoid olmayan defektler GATA2 eksikliği Pulmoner alveoler proteinozis

Tablo 8. Doğal İmmün Sisteme Ait Bozukluklar

a. Mikobakteriyel Hastalığa Mendelian Duyarlılık (MSMD) IL-12 ve IL-23 reseptör beta 1 zincir eksikliği IL-12p40 (IL-12 ve IL-23) eksikliği IL-12 reseptör beta 2 eksikliği IL-23R eksikliği IFN-gama reseptör 1 eksikliği IFN-gama reseptör 2 eksikliği

STAT1 eksikliği Makrofaj gp91 phox eksikliği IRF8 eksikliği SPPL2a eksikliği Tyk2 eksikliği P1104A TYK2 homozigotluğu ISG15 eksikliği ROR-gamma-t eksikliği JAK1 eksikliği T-bet eksikliği IFN-gama eksikliği
b- Epidermodysplasia verruciformis (HPV) EVER1 eksikliği EVER2 eksikliği CIB1 eksikliği WHIM (siğiller, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, miyelokateksis) sendromu
c- Şiddetli viral enfeksiyona yatkınlık STAT1 eksikliği STAT2 eksikliği IRF9 eksikliği IRF7 eksikliği IFNAR1 eksikliği IFNAR2 eksikliği CD16 eksikliği MDA5 eksikliği NOS2 eksikliği ZNFX1 eksikliği RNA polimeraz III eksikliği
d- Herpes simpleks ensefaliti (HSE) TLR3 eksikliği UNC93B1 eksikliği

TRAF3 eksikliği TRIF eksikliği TBK1 eksikliği IRF3 eksikliği DBR1 eksikliği SNORA31 eksikliği ATG4A eksikliği MAP1LC3B2 eksikliği
e- İnvaziv mantar henfeksiyonlarına yatkınlık CARD9 eksikliği
f- Mukokutanöz kandidiyazise yatkınlık IL-17RA eksikliği IL-17RC eksikliği IL-17F eksikliği STAT1 GOF ACT1 eksikliği
f- Bakteriyel duyarlılıkla TLR sinyal iletim yolağı defekti IRAK4 eksikliği MyD88 eksikliği IRAK1 eksikliği TIRAP eksikliği TLR7 eksikliği TLR8 GOF
g-hematopoetik olmayan dokularla ilişkili immünitenin diğer doğuştan hataları İzole konjenital aspleni (ICA) Tripanosomiyazis NBAS eksikliğine bağlı akut karaciğer yetmezliği Akut nekrotizan ensefalopati

Osteopetrozis Hidradenitis süpüratif
h- Lökositlerle ilgili immünitenin diğer doğuştan hataları IRF4 haploinsüfisyan IL-18BP eksikliği

Tablo 9. Otoinflamatuvar Hastalıklar

a. Tip I İnterferon Bozukluğu ile İlişkili Hastalıklar
OD STING ile ilişkili vaskülopati, infantil başlangıçlı (SAVI)
OR STING ile ilişkili vaskülopati, infantil başlangıçlı (SAVI)
ADA2 eksikliği
TREX1 eksikliği, AGS1
RNASEH2B eksikliği, AGS2
RNASEH2C eksikliği, AGS3
RNASEH2A eksikliği, AGS4
SAMHD1 eksikliği, AGS5
ADAR1 eksikliği, AGS6
AGS7
DNAse II eksikliği
LSM11 eksikliği
RNU7-1 eksikliği
DNASE1L3 eksikliğine bağlı pediatrik SLE
DNASE1L3 eksikliğine bağlı pediatrik SLE
X'e bağlı retiküle pigment bozukluğu
USP18 eksikliği
OAS1 eksikliği
CDC42 eksikliği
STAT2 R148 LOF/düzenleme
ATAD3A eksikliği

b. İnflamazomu etkileyen defektler
Ailevi Akdeniz Ateşi
Mevalonat kinaz eksikliği (hiper-IgD sendromu)
Muckle-Wells sendromu
Ailevi soğuk otoinflamatuar sendromu 1
Ailevi soğuk otoinflamatuar sendromu 2
Ailevi soğuk otoinflamatuar sendromu 3 veya APLAID (c2120A>C)
Ailevi soğuk otoinflamatuar sendromu 4
NOMID(neonatal başlangıçlı multisistem enflamatuvar hastalık)
NLRC4-MAS
PLC-gamma-2 ile ilişkili antikor eksikliği ve bağışıklık düzensizliği (PLAID)
NLRP1 eksikliği
NLRP1 GOF
RIPK1 eksikliği
c. İnflamazomdan bağımsız durumlar
TNF reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
PAPA sendromu(pyojenik steril artrit, pyoderma gangrenosum, akne)
Blau sendromu
ADAM17 eksikliği
Kronik tekrarlayan multifokal osteomiyelit ve konjenital diseritropoietik anemi (Majeed sendromu)
IL-1 reseptör antagonisti (DIRA) eksikliği
IL-36 reseptör antagonisti (DITRA) eksikliği
SLC29A3 mutasyonu
CARD14 aracılı sedef hastalığı (CAMPS)
Cherubism
Lipodistrofi ile kronik atipik nötrofilik dermatit (CANDLE)
COPA kusuru
Otulipenia/OTULIN ile ilişkili otoinflamatuar sendrom (ORAS)
A20 eksikliği
AP1S3 eksikliği
ALPI eksikliği

TRIM22 eksikliği
ciltaltı pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (TIM3 eksikliği)
C2orf69 eksikliği
NCKAP1L eksikliği
SYK GOF
HCK GOF
PSMB9 GOF
IKBKG (NEMO ekzon 5 delesyonu)
TBK1 eksikliği

Tablo 10. Kompleman Eksiklikleri

C1q eksikliği (C1QA, C1QB, C1QC defektine bağlı)
C1r eksikliği
C1r periodontal Ehlers-Danlos
C1s eksikliği
C1s periodontal Ehlers-Danlos
C4 eksikliği
C2 eksikliği
C3 eksikliği (LOF)
C3 GOF
C5 eksikliği
C6 eksikliği
C7 eksikliği
C8 alfa eksikliği
C8 gama eksikliği
C8 beta eksikliği
C9 eksikliği
MASP2 eksikliği
Ficolin 3 eksikliği
C1 inhibitör eksikliği
Faktör B GOF

Faktör B eksikliği
Faktör D eksikliği
Properdin eksikliği
Faktör I eksikliği
Faktör H eksikliği
Faktör H ile ilişkili protein eksiklikleri
Trombomodulin eksikliği
Membran kofaktör proteini (CD46) eksikliği
Membran atak kompleksi inhibitörü (CD59) eksikliği
CD55 eksikliği (CHAPLE hastalığı)

Tablo 11. Kemik İliği Yetmezlikleri

Fanconi anemisi tip A
Fanconi anemisi tip B
Fanconi anemisi tip C
Fanconi anemisi tip D1
Fanconi anemisi tip D2
Fanconi anemisi tip E
Fanconi anemisi tip F
Fanconi anemisi tip G
Fanconi anemisi tip I
Fanconi anemisi tip J
Fanconi anemisi tip L
Fanconi anemisi tip M
Fanconi anemisi tip N
Fanconi anemisi tip O
Fanconi anemisi tip P
Fanconi anemisi tip Q
Fanconi anemisi tip R
Fanconi anemisi tip S

Fanconi anemisi tip T
Fanconi anemisi tip U
Fanconi anemisi tip V
Fanconi anemisi tip W
MIRAGE (miyelodisplazi, enfeksiyon, büyüme kısıtlaması, adrenal hipoplazi, genital fenotipler, enteropati)
Ataksi pansitopeni sendromu
Diskeratoz konjenita, XL (DKCX1)
Diskeratoz konjenita, AD 1 (DKCA1)
Diskeratoz konjenita, AD 2 (DKCA2)
Diskeratoz konjenita, AD 3 (DKCA3)
Diskeratoz konjenita, AD 4 (DKCA4)
Diskeratoz konjenita, AD 5 (DKCA5)
Diskeratoz konjenita, AD 6 (DKCA6)
Diskeratoz konjenita, AR 1 (DKCB1)
Diskeratozis konjenita, AR 2 (DKCB2)
Diskeratoz konjenita, AR 3 (DKCB3)
Diskeratozis konjenita, AR 4 (DKCB4)
Diskeratozis konjenita, AR 5 (DKCB5)
Diskeratozis konjenita, AR 6 (DKCB6)
Diskeratozis konjenita, AR 7 (DKCB7)
Kemik iliği yetmezliği sendromu 1 (BMFS1; SRP72 eksikliği)
Kemik iliği yetmezliği sendromu 2 (BMFS2)
Kemik iliği yetmezliği sendromu 5 (BMFS5)
Coats plus sendromu
MECOM eksikliği

Tablo 12. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

a-Somatik mutasyonlarla ilişkili
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS-SFAS)
RAS ile ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD)

Kriyopirinopati (Muckle-Wells/CINCA/NOMID benzeri sendrom) STAT5b'deki somatik mutasyonlara bağlı hipereozinofilik sendrom VEXAS (vakuoller, E1 enzimi, XL, otoinflamatuvar, somatik) sendromu TLR8 GOF
b- Otoantikorlarla ilişkili Kronik mukokutanöz kandidiyazis Mikobakterilere duyarlılık gösteren erişkin başlangıçlı immün yetmezlik Tekrarlayan cilt enfeksiyonu Pulmoner alveoler proteinozis Edinilmiş anjiyoödem Atipik hemolitik üremik sendrom Hipogamaglobulinemili timoma (Good sendromu) Şiddetli COVID-19

2.1.4 Klinik

Primer İmmün Yetmezlikler klasik olarak sık tekrarlayan, tedaviye dirençli ve ağır seyreden enfektif durumlarla karakterizedir. Fakat bu hastalık grubu esas olarak izole bağışıklık yetmezliğinden ziyade bağışıklık düzensizliği ile seyreden inflamasyon, otoimmünite, lenfoproliferosyon, malignite ve atopinin eşlik ettiği heterojen bir tablodur (19). “Doğuştan bağışıklık kusurları” terimi bu nedenle daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

Tekrarlayan enfeksiyonların sıklığı, şiddeti ve tedaviye yanıtının takip edilmesi oldukça önemlidir. Enfeksiyon bölgeleri de immünolojik patoloji hakkında yol gösterici olabilir. Örneğin; tekrarlayan gingivit veya stomatitlerde fagositik defekt veya nötropeni düşünülebilir. Cilt enfeksiyonları hem fagositik defektleri olan hastalarda hem de antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde görülebilir. Tekrarlayan septisemiler opsonizasyon bozukluklarını düşündürür. Yenidoğan döneminde göbek kordonunun geç düşmesi (6-8 haftadan sonra) ve yaranın kötü iyileşmesi lökosit adezyon defektleri ile ilişkili olabilir. Canlı aşılar sonrası olumsuz reaksiyonlar da immün yetmezlik ilişkili olabilmektedir. Örneğin canlı oral polio aşısı sonrası

poliomyelit gelişmesi, şiddetli kombine immün yetmezliği olan hastalarda; BCG aşılaması sonrası mikobakteriyel enfeksiyonlar interferon gama ve interlökin-12 eksikliğinde görülebilir (20).

Jeffrey Modell Vakfı tarafından sık enfeksiyon geçiren şüpheli hastalarda PİY düşündürecek ve ileri araştırma gerektirecek 10 bulgu tanımlanmıştır. Bu bulgular tablo 13'de gösterilmiştir (21).

Tablo 13. PİY için 10 Uyarıcı Bulgu

Jeffrey Modell Vakfı Uyarıcı Bulgular	
1	Bir yılda 4 veya daha fazla yeni kulak enfeksiyonu
2	Bir yılda 2 veya daha fazla yeni sinüs enfeksiyonu
3	İki ay veya daha uzun süreli antibiyotik kullanımı
4	Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni
5	Büyüme ve gelişme geriliği
6	Tekrarlayan derin cilt veya organ abseleri
7	Ağızda veya ciltte tekrarlayan mantar enfeksiyonları
8	Enfeksiyon tedavisi için damar içi antibiyotik tedavisi ihtiyacı
9	2 veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon
10	Ailede immnü yetmezlik öyküsü

PİY hastalarında otoimmünite yatkınlığının arttığı bilinmektedir. PİY hastalarında en sık görülen otoimmünite bulguları anemi, trombositopeni, nötropeni ve Evans sendromu (anemi ve trombositopeni) gibi sitopenilerdir. Bunun dışında otoimmün endokrinopatiler (Tip 1 Diabetes Mellitus, Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalıkları gibi), Sistemik Lupus Eritematozus, romatoid artrit, büllöz pemfigoid, atrofik gastrit, inflamatuar bağırsak hastalığı, otoimmün enteropatiler görülebilmektedir (22). Fischer ve arkadaşlarının 2183 PİY hastasıyla yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların %26,2'sine bir veya daha fazla otoimmünite tablosunun eşlik ettiği; otoimmün sitopeni riskinin genel popülasyona göre en az 120 kat artmış olduğu ve diğer otoimmünite bulgularının da yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur (23). Özellikle erken yaşta saptanan ve/veya aynı anda birden

fazla organ sistemini etkileyen ve tek bir tanı altında toplanamayan otoimmün süreçler saptandığında özellikle enfeksiyöz durumlar da eşlik ediyorsa PİY açısından şüphelenmek gerekir (24).

PİY'de alerjik bulgular, enfeksiyonlar ve otoimmün olaylarla birlikte görülebildiği gibi tek başına da görülebilir. Bu tablo ürtiker, gıda allerjisi, ilaçlara ve/veya çevresel allerjenlere karşı artmış duyarılık, astım, atopik dermatit, eozinofili veya serum IgE düzeyi artışı olarak ortaya çıkabilir. Bunlar gerçek alerjik reaksiyonlar olabileceği gibi immün sistem defektleri nedeniyle Th 2 mekanizmaların aktivasyonunu da yansıtabilir (22).

PİY hastalarında malignite gelişme riski genel popülasyona göre artmıştır. PİY'de kanser gelişim mekanizmasında onkojenik virüslere karşı vücudun yetersiz yanıtının, premalign ve malign hücrelere karşı yetersiz bağışıklık yanıtının, bozulmuş genetik stabilitenin, kronik inflamasyonun ve iatrojenik sebeplerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (25). Tüm PİY hastaları için yaklaşık 2 kat artmış kanser riski ve yaşa göre eşleştirilmiş genel popülasyona göre Non-Hodgkin lenfoma, lösemi, mide kanseri ve timoma için artmış risk olduğu gözlenmiştir (26). Bu konuda yapılmış en geniş çaplı çalışmalardan birinde, 2003-2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklık Yetmezliği Ağı'na (USIDNET) Kayıtlı 3658 PİY hastası çalışmaya dahil edilmiş ve hastalarda %4,7 oranında malignite saptanmıştır. Saptanan malignitelerin en sık lenfoma (%48) ve cilt kanseri (%15) olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada en sık görülen PİY türünün CVID (%35) olduğu ve bunu kronik granülamatöz hastalığın izlediği (%13) gözlenmiştir. Malignite de en çok CVID tanılı hastalarda görülmüştür (27). Resnick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 473 CVID hastası 40 yıl boyunca takip edilmiş, %8,2 hastada lenfoma, %7 hastada diğer kanserler saptanmış ve lenfomanın kohort çalışmasında 2. en sık ölüm nedeni olduğu gözlenmiştir (28).

PİY hastaları sıklıkla gastrointestinal sistem bulguları ile karşımıza gelebilir. PİY alt tipine bağlı olarak değişmekle birlikte sıklığı %5-50 arasında değişmektedir. Hastaların diğer sistem enfeksiyonlarıyla eş zamanlı olabileceği gibi, bazen izole gastrointestinal sistem bulguları olarak da ortaya çıkabilir. Akut ishal, kronik ishal, karın ağrısı, malabsorbsiyon şeklinde bir

klinik tablo görülebilir. Gastronitestinal sistemin bağışıklık sistemine ait en büyük lenfoid organ olduğu düşünüldüğünde bağırsak hastalıklarının PİY'de yaygın olması normaldir. Gastrointestinal sistem hastalıklarının etyolojileri farklı olabilir; enfeksiyonlar, inflamatuar süreçler, otoimmün hastalıklar ve malignite altta yatan sebep olabilir. Enfektif tablolara bakıldığında en sık karşılaşılan ajanlar rotavirüs, pikarnovirüs, parvovirüs, enterovirüs, Haemophilus influenzae tip b, Giardia, Campylobacter, Cryptosporidium, Salmonella olarak karşımıza çıkar. Ailede PİY öyküsü, akraba evliliği öyküsü, eşlik eden farklı sistemlere ait sık enfeksiyon öyküsü olan hastalarda, nadir görülen ajanlara bağlı gelişen enfeksiyonlarla karşılaşıldığında PİY açısından değerlendriilmesi önemlidir (29,30).

2.1.5 Laboratuar ve Tanı

Şüpheli hastalarda ilk tarama testi olarak tam kan sayımı, periferik yayma ve biyokimya parametreleri değerlendirilmelidir. Lenfopeni T hücre yetmezliklerinin ilk göstergesi olarak karşımıza çıkabilir. Nötropeni olan hastalarda konjenital nötropeni akla gelebilir. Enfektif süreçler dışında devam eden nötrofili durumunda ise lökosit adezyon defektleri düşünülebilir. Bazı PİY hastalıklarında ve eşlik eden atopik bozukluklarla ilişkili olarak eozinfoili görülebilir. Otoimmün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi de PİY'e eşlik edebilecek otoimmün durumlar açısından anlamlı olabilir. Ayrıca trombositopeni Wiskott Aldrcih Sendromu'na da eşlik edebilir. Chediak-Higashi Sendromu'nda periferik kanın morfolojik incelemesinde dev granülositler görülebilir. Ayrıca iki yönlü akciğer grafisi timik görüntülemenin değerlendirilmesi açısından önemlidir (1,13,31).

Sonraki aşamada antikor eksiklikleri açısından serum Ig G, A, M, E düzeyleri ölçülebilir. Immünoglobülin düzeyi referans aralığın altında olan değerler daha ileri incelemeyi gerektirir. İmmünoglobülin seviyesi normal olsa bile klinik şüphe varsa sonraki aşamada Ig G subgrupları incelenir. Bu aşamada hastanın aşılama yanıtı da değerlendirilmelidir. Ig G subgrup eksikliğinde tedaviye başlamak için spesifik antikor üretmindeki anormalliğin gösterilmesi gerekir. Bunun için en uygun tetkikler kendiliğinden oluşan spesifik antikorlar olan izohemaglutininler ve aşılara karşı oluşan antikorların

değerlendirilmesidir. Difteri, tetanoz, H. İnfluenza tip b ve S. Pneumoniae aşıları gibi protein ve polisakkarit antijenlere karşı antikor titreleri ölçülebilir. T hücre sayımı ve alt kümeleri flow sitometri ile ölçülür. T hücreleri AKİY'de bulunmaz. B hücrelerinin ve NK hücrelerin olup olmamasına göre AKİY'in farklı genetik etyolojileri araştırılır. Flow sitometri in vitro fonksiyonel testler (örneğin proliferasyon ve sitokin üretim testleri) yoluyla T hücrelerinin immünofenotiplendirilmesi yapılır. AKİY düşünülen bir hastada immünofenotipleme hem tanı koymaya hem de altta yatan genetik kusuru işaret etmeye yardımcı olur. Fagositik hücre defektleri de flow sitometri ile değerlendirilebilir. LAD 1 tanısında lökositlerde azalmış veya olmayan CD 11b/C18 flow sitometrik değerlendirmesi saptanır. LAD 2 hastalarında ise CD 15 (Sialyl-Lewis X) ekspresyonu yoktur. Kronik granülamatoz hastalıkta, nitroblue tetrazolium testi ve dihidrorodamin 123 testi yapılır. Kompleman eksikliği düşünülüyorsa klasik yol için CH 50, alternatif yol için AP50/AH50 seviyesi bakılır (13,31,32).

PİY tanısında temel tarama testleri veya immünolojik testler her zaman tanı koymada yeterli olmayabilir. Farklı gen defektleri benzer klinik fenotipler ortaya koyabilir. Doğuştan gelen bağışıklık hatalarını en kapsamlı şekilde ortaya koymak, bağışıklık yetmezliği ve eşlik edebilecek otoinflamatuar durumlara özgü tedavi ve takip stratejileri belirlemek için moleküler etyolojiyi anlamak önemlidir. Bunun yanında taşıyıcıların tespiti, genetik danışmanlık verilmesi, prenatal tanı imkânı açısından da moleküler etyolojinin saptanması önemlidir (33). İlerleyen yıllarla birlikte NGS (next generation sequencing) ve WES (whole exomesequencing) gibi genetik çalışmaların kullanımı yaygınlaşmıştır (34).

2.1.6 Tedavi

Tedavi yaklaşımı tanı konulan PİY türüne göre farklılık gösterir. Genel yaklaşım olarak bakıldığında proflaktik antimikrobiyal kullanımı ile ilgili standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Proflaktik tedavilere başlamadan önce hastaların klinik değerlendirmesi yapılmalı, aktif enfeksiyon varlığı açısından mutlaka taranmalıdır. IV (intravenöz) veya SC (subkutan) immünglobülin tedavisi antikor üretiminin olmadığı veya yetersiz olduğu

durumlarda hayat kurtarıcı tedavidir. Replasman yolu, immünglobulin seviyelerinin hızla yükseltilmesini gerektiren bir durum bulunmuyorsa hasta tercihine bağlıdır. IVIG (intra venöz immünoglobulin) replasman dozu 400mg/kg/doz ile 800 mg/kg/doz arasında değişir ve üç dört haftada bir replasman uygulanır. Dip immünglobulin seviyelerinin izlenmesi gerekir ve >1000 mg/dL olarak korunması önerilir. Subkutan immünglobulin replasmanında ise replasman dozu 100-200 mg/kg/dozdur ve 7 günde bir uygulanması gerekir (35,36).

Hematopoietik kök hücre nakli uzun yıllardır küratif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (37). Genetik tanı kök hücre nakli için yardımcıdır fakat şart değildir. Ataksi Telenjektazi gibi radyosensivite içeren bozukluklar açısından genetik tanı konmuş olması önemlidir çünkü kullanılan alkilleyici ajanlarla ilişkili toksisite riski bu hastalık grubunda artmıştır. Genetik tanı ile greft reddi gibi inflamatuar komplikasyonlar da dahil olmak üzere transplantasyon riskleriyle ilişkli olabilecek immündisregülasyon bozuklukların belirlenmesi faydalı olabilir. Kök hücre nakli ile ilgili optimum HLA (human leucocyte antigen) uyumlu donör bulmanın zorluğu, GVHD (Graft Versus Host Disease) gelişimine bağlı mortalite ve morbidite riski, toksisite ve enfeksiyon açısından riskler nedeniyle monogenik PİY hastalıklarında gen tedavisi seçeneği dikkat çekmektedir (38). Bu yöntemde hastadan elde edilen kök hücrelerde genetik düzeltme yapılıp elde edilen düzeltilmiş gen ürününü içeren bir vektörle otolog transplantasyon gerçekleştirilir. Gen tedavisi özellikle GVHD gibi komplikasyon riski barındıran allojenik hematopoietik kök hücre nakli tedavisine iyi bir alternatif oluşturmuştur (39).

2.2. Sarkopeni

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Sarkopeni; kelime olarak ilk kez Yunanca “sarx” (et) ve “penia” (kayıp) kelimlerinin bir araya getirilmesiyle 1989 yılında Irvin H. Rosenberg tarafından kullanılmış ve “yaşa bağlı kas kütlesinin azalması” şeklinde tanımlamıştır (40). Baumgartner ise sarkopeniyi “apendiküler iskelet kas kütlesi/boy² (kg/ m²) ‘nin genç bir referans grubunun ortalamasının iki

standart sapmadan daha az altında olması" olarak tanımlamıştır (41). Yıllar içinde sarkopeni ile ilgili çalışmalar devam ederek yeni tanımlamalar yapılmış olup 2009 yılında Avrupa Birliği Geriatrik Tıp Derneği (EUGMS) klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere, sarkopeni için operasyonel tanımlar ve tanı kriterleri geliştirecek bir Sarkopeni Çalışma Grubu oluşturmaya karar vermiştir. Böylece dört katılımcı kuruluş olarak Avrupa Geriatri Tıp Derneği, Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği, Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Derneği - Avrupa Bölgesi ve Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Derneği'nin katılımıyla Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) kurulmuştur ve 2010 yılında sarkopeni üzerine bir uzlaşı raporu yayınlanmıştır (42). Bu rapora göre sarkopeni "fiziksel engellilik, yaşam kalitesinde bozulma ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara sebep olabilen, iskelet kas kütlesinin ve gücünün ilerleyici kaybıyla seyreden sendrom" şeklinde tanımlanmıştır (42–44). 2018'de aynı grup EWGSOP2 olarak tekrar bir araya gelerek sarkopeni ile ilgili güncellemeleri değerlendirmiştir. 2018'de yayınlanan güncel rapora göre sarkopeninin operasyonel tanımı ve evreleri tablo 14 'de gösterilmiştir (5).

Tablo 14. EWGSOP2 sarkopeni operasyonel tanımı

1.Düşük kas gücü
2.Düşük kas miktarı veya kalitesi
3.Düşük fiziksel performans
• *1.kriterin sağlanması 'olası sarkopeni'* • *2.kriterin dökümante edilmesi 'sarkopeni'* • *Her 3 kriterin de sağlanması 'şiddetli sarkopeni' olarak kabul edilir.*

Toplumda sarkopeni prevelansı ile ilgili yapılmış çalışmalarda literatürde farklı veriler mevcuttur. EWGSOP tarafından önerilen sarkopeni konsensüs tanımını kullanan çalışmaların tarandığı sistematik bir incelemede, EWGSOP kriterlerine göre belirlenen sarkopeni prevelansı 50 yaş üstü bireylerde %1-29, uzun süreli bakım gören kişilerde %14-33, hastanede akut bakım almakta olan grupta ise %10 olarak saptanmıştır (45). Baumgartner ve arkadaşlarının

New Mexico'da yaptığı çalışmada 70 yaş altı bireylerde sarkopeni yaygınlığı %13-24 iken 80 yaş üstündeki bireylerde bu oran %50'ye çıktığı görülmüştür (41). Kore'de yapılan geniş katılımlı bir çalışmada 50 yaş altı grupta sarkopeni prevalansının %9, 50 yaş üstü grupta ise %21,5 olduğu saptanmıştır (46). Bahat ve arkadaşlarının Türkiye'de bir huzurevindeki yaş ortalaması 73 olan 157 erkek hastayla yaptığı bir çalışmada sarkopeni prevalansı %85,4 olarak belirlenmiştir (47). Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre sarkopeni prevalansındaki değişkenliklerin araştırılan popülasyonlardaki ırk, cinsiyet, yaş grubu, demogrofik özellikler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi uygulanan teknik, tanı yöntemleri ve ölçümlerle ilgili farklı referans noktaları ile de ilişkili olabileceğine dair görüşler mevcuttur (45).

2.2.2 Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri

Sarkopeni sadece geriatrik hasta grubunu ilgilendiren bir durum değildir. 40 yaşından itibaren sağlıklı yetişkin bireyler her on yılda kas kütlesinin yaklaşık %8'ini kaybetmektedirler. 70 yaş üzerinde ise bu oran her on yılda bir %15'e çıkar. Ek risk faktörlerinin olması sarkopeni gelişimine katkıda bulunur (48). Sarkopeni etiyolojisinde pek çok faktörden söz edilebilir. Yaşlanmaya ek olarak düşük fiziksel aktvite, azalmış kalori alımı, hormonal değişiklikler, kas metabolizmasında değişiklikler, kronik inflamatuar durumlar, oksidatif stres ve nöromusküler bağlantı dejenerasyonu gibi birçok durumun sarkopeni sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (49).

İskelet kası boyutundaki değişiklikler kas protein sentezi ve yıkımı arasındaki sürekli devam eden etkileşimlerle şekillenir. Güncel veriler kas protein yıkımına kıyasla kas protein sentezinin daha dinamik ve duyarlı bir süreç olduğu yönündedir. Özellikle beslenme ve egzersizin, iskelet kası protein sentezinin önemli uyaranları olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (50).

Yaşlanma ile beraber vücudun kas protein döngüsünü etkileyen hormonların düzeyinde de değişiklikler gözlenir. Testosteron kas yenilenmesini ve protein sentezini artıran anabolik etkisi güçlü bir hormondur.

Bu etkisini androjen reseptörü sinyalleri yoluyla miyositler, uydu hücreleri ve fibroblastar üzerinden gerçekleştirir (51). Yaşla beraber serum testosteron düzeyinin azalmasıyla kas dokusu artışının uyarılmasının da azaldığı bilinmektedir ve sarkopeni ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (52,53). Bunun dışında büyüme hormonunun (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) de protein sentezini, miyofibroblast proliferasyonunu artırarak kas dokusu üzerine anabolik etkisi olduğu bilinmektedir (54). Azalmış östrojen seviyelerinin de kas kütlesi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Östrojenin de, inflamasyonu azaltıcı etkiyle iskelet kası üzerinde koruyucu olduğu düşünülmektedir (51). Östrojen düzeyinin azalmasıyla, kas protein dengesi bozulur ve protein sentezinden protein yıkımına doğru kayma olur. Östrojenin satellit hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve protein sentezini desteklediği bilinmektedir (55). Tiroid hormonu kas dokusu üzerinde hem anabolik hem de katabolik etkiye sahiptir. Tiroid hormonunun kas protein sentezi için uyarıcı etkisi bilinmekle birlikte hipertiroidili hastalarda da kas dokusu kaybı gelişmektedir (56). Glukokortikoidler kas dokusu üzerinde belirgin katabolik etkiye sahiptir. Aminoasitlerin kas içine taşınmasını inhibe eder, myositlerden myostatin üretimini atırır. Ayrıca ubikitin-proteazom sistemini, lizozomal sistemi (katepsinler) ve kalsiyum bağımlı sistemi (kalpainler) aktive ederek kas proteolizini uyarır. Tüm bu mekanizmalarla kas atrofisini tetikler (57). D vitaminin kemik dokusuna olduğu gibi kas dokusuna da etkili olduğu gösterilmiştir. Aktif D vitamini formunun, kalsiyum ve fosfat homeostazında, proliferasyonunda, fosfolipid metabolizmasında, kas hücresi farklılaşmasını etkileyen genlerin ve sinyal yolaklarının düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca miyostatin ekspesyonunu baskılayarak kas dejenerasyonunu da önler (58).

Yaşlanmayla birlikte kas kütlesinde azalma olurken yağ dokusunda da artış olur ve bu durum “sarkopenik obezite” olarak da adlandırılır. Visseral yağ kütlesinin artışı ve insülin direnci ile metabolik işlev bozukluğu gelişir. İnsülinin iskelet kas dokusundaki anti-proteolitik özellikleri bozulur (53,59).

Yaşlanmayla gelişen nörodejenerasyonun alfa motor nöron azalmasına, periferik sinir liflerinde kayıp gelişmesine ve nöromusküler bağlantı sayısının azalmasına eşlik ederek sarkopenide etkili olduğu düşünülmektedir (60).

Sarkopeni patogenezinde bir diğer önemli faktör inflamasyondur. İnflamasyonun direkt katabolik etkisi ve ilişkili olduğu diğer mekanizmalar ile kas dokusu üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (61). Literatürde inflamatuar süreçlerde plazmada düzeyi artan interlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α) düzeyleri ve azalmış kas gücü ve kas kütlesi ilişkisini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (62,63). Konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrom), kanser dahil olmak üzere çeşitli inftamatuar süreçlerde kas katabolizması TNF-α'ya atfedilmiştir (64). TNF-α, katabolik etkisi iyi bilinen bir sitokin olması nedeniyle 'kaşektin' olarak da adlandırılmıştır. TNF-α 'nın protein kaybını artırmak için kas hücreleri üzerine doğrudan etki gösterdiği düşünülmektedir. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB), ubikitin/proteazom yolunun aktivasyonunu artırarak kas proteinlerinin bozunmasını hızlandırır (65). TNF- α nın etki mekanizması ile ilgili yapılan çalışmalarla elde edilen bir diğer görüş de oksidatif stresi artırarark kasılma disfonksiyonuna sebep olabileceği şeklindedir (64,66). Bir başka proinflamtuar sitokin olan IL-6'nın da sarkopeni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6'nın iskelet kas kasılması ve egzersiz sırasında salgılanan bir myokin olarak görev yaptığı, kas lifi metabolizmasını düzenlediği ve kas dokusu onarımını desteklediği düşünülmekle beraber; sürekli ve yüksek seviyelerde IL-6 maruziyetinin iskelet kaslarında katabolik süreci başlatabildiği görüşü vardır. Bu alanda yapılan kesitsel çalışmalarda sarkopenik hastalarda IL-6 düzeyi anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (67,68).

Sarkopeni patogenezi tüm bu faktörlere rağmen kesin olarak ortaya koyulabilmiş değildir. Birden çok faktör ilişkili olabileceği gibi bazen altta yatan patoloji belirlenemeyebilir. Etiyolojiye göre sarkopeni temel olarak "Primer sarkopeni" ve "Sekonder sarkopeni" olarak sınıflandırılabilir. Tablo 15 'de sarkopeni sınıflandırmasına yer verilmiştir (42).

Tablo 15. Sarkopeni Sınıflandırması

Primer Sarkoepni	
Yaşa bağlı sarkopeni	Yaşlanma dışında başka bir sebep yok
Sekonder Sarkopeni	
Aktiviteye bağlı sarkopeni	Yatak istirahati, hareketsiz yaşam tarzı
Hastalıkla ilişkili sarkopeni	İleri organ yetmezlikleri, inflamatuar hastalıklar, malignite, endokrin hastalıklar
Beslenmeyle ilişkili sarkopeni	Diyet ile yetersiz protein/kalori alımı, malabsorbsiyon, anaoreksiya vb.

2.2.3 Sarkopeni Taraması ve Tanısı

Sarkopeni gelişen hastalarda hareket kısıtlılığında, düşme riskinde, dışa bağımlılıkta, depresyon gelişim riskinde, hastaneye yatış oranında, bakım maliyetlerinde ve mortalite riskinde artma; yaşam kalitesinde bozulma gözlenebildiğinden dolayı önleyici tedbirler almanın, taramanın, erken tanı koymanın ve erken müdahalede bulunma stratejilerinin önemi artmıştır (5,69,70).

2.2.3.1 Sarkopeni Taraması

Sarkopeni taraması için EWGSOP2, SARC-F anketininin kullanılmasını önermektedir. SARC-F klinik şartlarda kolaylıkla uygulanabilecek 5 soruluk bir ankettir. Bu anket hastanın gücü, yürüme kabiliyeti, sandalyeden veya yataktan kalkma, merdiven çıkma deneyimlerindeki kısıtlılıklar ve düşme öyküsüne dayanmaktadır (71). Yapılan çalışmalarda SARC-F anketinin düşük kas gücünü öngörmede düşük-orta düzeyde duyarlılığa ve çok yüksek düzeyde özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (72). SARC-F anketini çeşitli

dillere çevirmek ve doğrulamakla ilgili çalışmalar devam etmektedir (73). SARC-F anketinin Türkçe için uyarlanmış versiyonu Tablo 16'da verilmiştir (74).

Tablo 16. SARC-F anketi

BİLEŞENLER	SORU	PUANLAMA
Kuvvet	4,5 kg'lık bir ağırlığı kaldırmakta ve taşımakta ne kadar zorlanırsın?	Hiç zorlanmam=0 Biraz zorlanırım=1 Çok zorlanırım, yapamam=2
Yürümede yardım	Odanın bir ucundan diğer ucuna yürüken ne kadar zorlanırsınız?	Hiç zorlanmam=0 Biraz zorlanırım=1 Çok zorlanırım,yardım alırı, yapamam=2
Sandalyeden kalkma	Sandalye veya yataktan kalkarken ne kadar zorlanırsınız?	Hiç zorlanmam=0 Biraz zorlanırım=1 Çok zorlanırım, yardımsız yapamam=2
Merdiven çıkma	10 basamağı çıkarken ne kadar zorlanırsınız?	Hiç zorlanmam=0 Biraz zorlanırım=1 Çok zorlanırım, yapamam=2
Düşme	Geçmiş yıllarda kaç kere düştünüz?	Hiç düşmedim=0 1-3 kere=1 4 veya daha fazla=2

SARC-F anketi sonucunda toplam puanın 4 ve üzeri olması durumunda SARC-F pozitif kabul edilir ve hasta sarkopeni için “şüpheli” kabul edilir (5,71). Tarama testi tanıya yönelik ileri testlere gerek olup olmadığı konusunda fikir vermesi için yapılır. Tanı için tarama testinin yapılması şart değildir. Klinik uygulamada hastada sarkopeni semptomlarının ve bulgularının olması halinde tarama testi yapılmaksızın tanıya yönelik testler yapılabilir (75).

2.2.3.2 Sarkopeni Tanısı

EWGSOP2 tarafından önerilen güncel yaklaşıma göre kas gücü değerlendirilen ve “olası sarkopeni” olarak kabul edilen hastalarda kas kütlesi ölçülmelidir. Düşük kas kütlesi saptanan hastalara “kesin sarkopeni” tanısı konulur. Bu süreçte etiyolojiye yönelik araştırmaların yapılması ve uygun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilir. Kesin sarkopeni olarak değerlendirilen hastalarda kas fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kas fonksiyonları etkilenmiş fiziksel performansı düşük olduğu tespit edilen hastalar “şiddetli sarkopeni” olarak kabul edilir. (tablo 14) Kas gücü, kas kütlesi ve kas fonksiyonunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcut olup klinik şartlar ve uygulanabilirlik durumuna göre uygun yöntemler seçilmelidir (5).

2.2.3.2.1 Kas Gücü Değerlendirmesi

Kas gücü düşüklüğü dışa bağımlılık, azalmış fonksiyonel kapasite, uzamış hastanede kalış süresi, düşük yaşam kalitesi ve ölüm riski ile yakından ilişkili bulunmuştur (76–78). Sarkopeni tanısında ilk basamak test kas gücü değerlendirilmesidir. Klinikte en sık kullanılan test EWGSOP2 tarafından da önerilen ‘‘el sıkma gücü testi’’ ya da ‘‘hand grip strength’’ testidir. Klinikte pek kullanılmasa da araştırmalarda ‘‘diz fleksiyon/ekstansiyon’’ ve ‘‘tepe ekspiratuvar akım’’ testleri de kullanılmaktadır. El sıkma gücünü ölçmek için, kalibrasyonu yapılmış olan el kavrama dinamometresi kullanılır. Ölçüm; oturur pozisyonda, omuz ve el bileği nötral pozisyonunda, dirsek ise 90° fleksiyonda iken yapılır. Ardından hastanın dinamometreyi maksimum kuvvette sıkması istenir. Her el için 30 saniye ara verilerek yapılan üç

ölçümün ortalaması veya en yüksek değeri alınır (79). El sıkma gücü için EWGSOP2 eşik değerleri olarak erkeklerde <27 kg, kadınlarda <16 kg olmasını sarkopeni açısından anlamlı olarak kabul etmiştir. Ancak farklı ülkelere göre ölçümler yapılarak, popülasyona ait uygun eşik değerlerin belirlenmesi önerilmiştir (5). Türkiye'de Bahat G. ve arkadaşlarının yayaptığı çalışmaya göre erkeklerde <32 kg, kadınlarda <22 kg eşik değer olarak anlamlı kabul edilmiştir (80). Kas gücü ölçmede kullanabilen diğer yöntemlerden birisi olan diz fleksiyon testi de araştırma çalışmaları için uygundur ancak klinik pratikte kullanımı için özel ekipman ve eğitim gereksinimi vardır ve portatif olmayan cihaz kullanılması nedeniyle uygulanması sınırlı kalmaktadır. Bir diğer yöntem olan pik ekspiratuvar akım testi, akciğer hastalığı olmayan kişilerde solunumsal kasların kuvvetini ölçer. Ancak kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır ve bu nedenle tek başına kullanımı önerilmez (42).

2.2.3.2.2 Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Sarkopeni tanısında ikinci aşama kas kütlesinin değerlendirilmesidir. Kas kütlesini değerlendirmek için kullanılan yöntemler BIA (biyoelektrik impedans analizi), DEXA (Dual enerji X-ışını absorbsiyometri), BT (bilgisayarlı tomografi), MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ve antropometrik ölçümlerdir. BT ve MRG altın standart olarak kabul edilir ancak maliyetinin yüksek oluşu, erişim zorlukları ve BT ile radyasyon maruziyeti olması gibi nedenlerle ön planda tercih edilmez (5,81). Halihazırda yapılmış MRG veya BT görüntülemesi olan hastalarda bu yöntemler tercih edilebilir. MRG veya BT görüntülemelerde L3 vertebra düzeyindeki iskelet kası ölçümlerinin tüm vücut kas kütlesi ile korele olduğu gösterilmiştir (82).

EWGSOP kas kütlesi değerlendirilmesinde mevcut yöntemler içinden biyoelektrik impedans analizini, birinci basamak yöntem olarak önermektedir. Bu konuda yapılmış farklı çalışmlar da bu öneriyi destekler niteliktedir (42,83,84). BIA, vücut kompozisyonunu ölçmek için noninvaziv, taşınabilir, hızlı ve düşük maliyetli bir yöntemdir. BIA dokulara zayıf bir alternatif akım uygulanmasıyla kemik, kas, yağ gibi kompartımanların elektrik akımına farklı seviyede iletkenlik ve direnç yanıtı vermesi esasına dayanarak ölçüm yapar.

Sıvı ve elektrolit açısından zengin yumuşak dokular, sıvı içeriği düşük kemik dokuya kıyasla oldukça iletkendir. BIA direkt olarak kas kütlesini ölçmeyip bu iletkenlik farklılıklarını kullanarak kas kütlesini tahmin eder (8). Kas kütlesi, vücut boyutuyla ilişkilidir bu nedenle apendiküler kas kütlesi ve tüm vücut iskelet kası kütlesi (İKK) vücut boyutuna göre farklı şekillerde hesaplanabilir. İKK/boy² veya İKK/vücut kitle indeksi (VKİ) şeklinde hesaplanabilmekte olup EWGSOP2 bu ayarlamalardan herhangi birinin kullanımı için öneride bulunmamıştır. EWGSOP2 boya göre ayarlanmış eşik değerlerini (İKK/boy²) erkeklerde <7 kg/m², kadınlarda <5,5 kg/m² olarak belirtmiş olup her toplumda sağlıklı popülasyonun verileri değerlendirilerek eşik değer belirlenmesini önermektedir (5,85). Türkiye'de Bahat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İKK/boy² hesaplaması için erkeklerde <9,2 kg/m² ve kadınlarda <7,4 kg/m² eşik değer olarak belirtilmiştir (86). Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada eşik değerler erkek ve kadınlarda sırasıyla, İKK/boy² için 10,8-8,9 kg/m² ve İKK/VKİ için 1,049-0,823 olarak belirtilmiştir (87). Bahat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük kas kütlesini belirlemede İKK/boy² hesaplamasına göre İKK/VKİ hesaplamasının fonksiyonel durum ve sakatlık durumları ile daha ilişkili olduğunu göstermiş ve en iyi hesaplama yöntemi olarak İKK/VKİ hesaplamasını önermiştir (88).

Dual enerji X-ışını absorbsiyometri (DEXA), iki farklı enerji spektrumu verilen dokuların bu enerjiyi farklı miktarda absorbe etmesi esasına dayanarak farklı dokuları birbirinden ayıran bir yöntemdir. Avantajı çok düşük seviyede radyasyon maruziyeti olması, BT ve MRG ile kıyaslandığında nispeten ucuz non-invaziv bir yöntem olmasıdır. Hızlı sonuç elde edilebilir. Dezavanatajı taşınabilir olmaması ve farklı yaşlarda, farklı patolojilerde, farklı cihazlarla elde edilen sonuçların değişkenlik gösterebiliyor olmasıdır. DEXA ile toplam vücut kas kütlesi ve apendiküler yağsız kütle hesaplanabilir (89,90).

Antropometrik ölçümler, bir başka kas kütlesi ölçüm yöntemidir ve başka bir tanı yöntemine ulaşılamadığında kullanılabilir. Deri kıvrım kalınlığı, üst kol çevresi ve baldır kalınlığı bu ölçümlerden bazılarıdır. Deri kıvrım kalınlığı ölçümünde, işaret ve başparmak ile deri katlantısı oluşturulup bu kalınlık bir

kaliper ile ölçülür. Baldır çevresi ölçümünde ise hastanın sedyeye veya sandalyeye oturması ve bacaklarını sarkıtması istenir ardından en geniş çap alanında mezura ile bacak çevresi ölçülür. Kas kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilen baldır çevresi ölçümüdür. EWGSOP2'de <31 cm eşik değer olarak belirtilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise bu eşik değer <33 cm olarak belirtilmiştir. Bu ölçümlerde kas doku içindeki yağ komponenti ayırt edilemediği ve ölçümün bu yağ komponentlerinden etkilenmesi nedeniyle tek başına sarkopeni belirteci olarak kullanılmaması önerilmektedir (5,87,91).

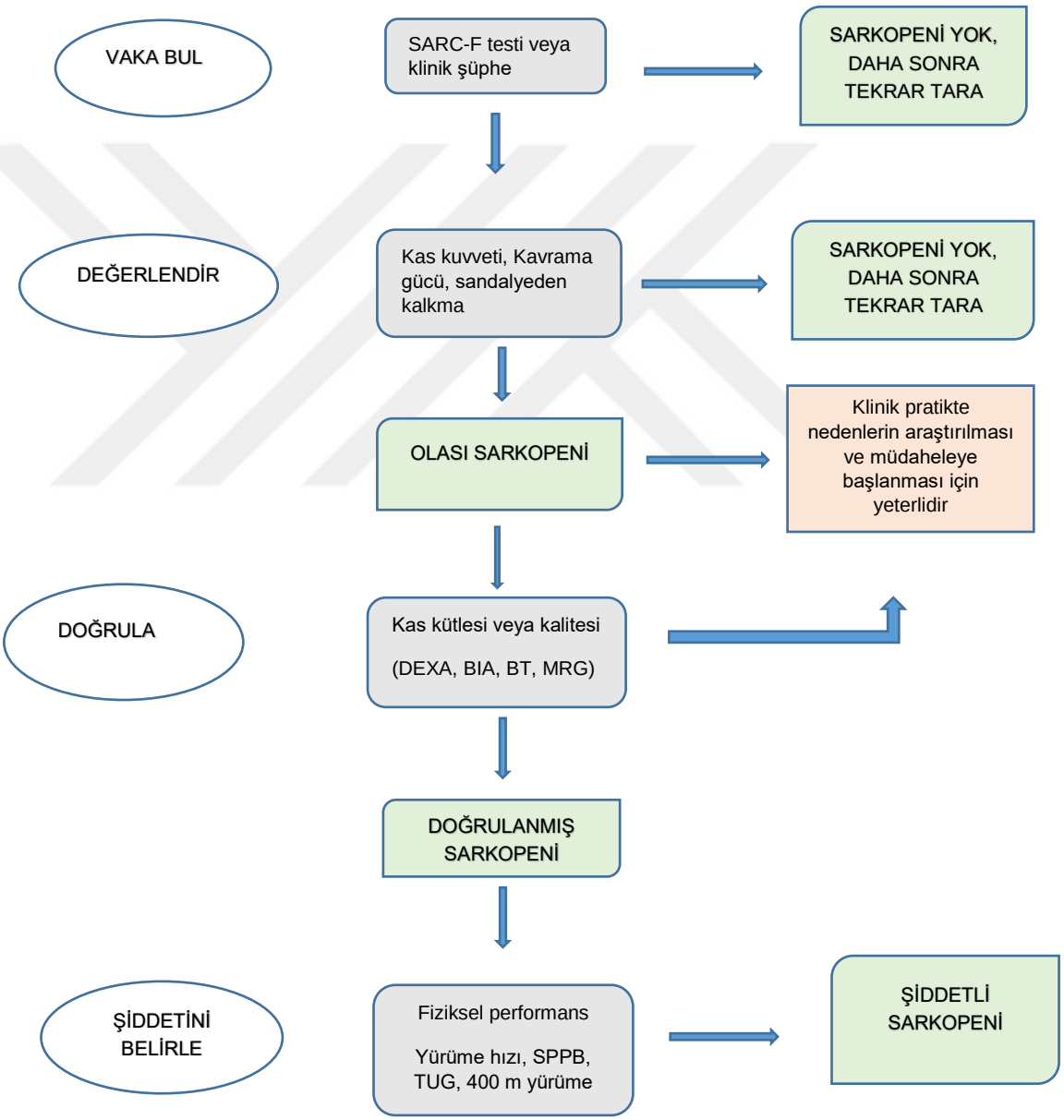
Ultrason ile deneyimli klinisyenler tarafından gastrocnemius medialis, rectus femoris, rectus abdominis, eksternal oblik, transversus abdominus ve diyafram gibi çeşitli kasların kalınlıkları ölçülebilir (92,93).

2.2.3.2.3 Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Kas kütlesi ölçümü ile sarkopeni tanısı konulduktan sonra fiziksel performans ölçülerek sarkopeni şiddeti belirlenir. Fiziksel performansın değerlendirilmesi için "yürüme hızı testi", "kısa fiziksel performans bataryası [Short Physical Performance Battery (SPPB)]", "zamanlı kalk ve yürü testi [Timed-Up and Go test (TUG)]", "merdiven tırmanma testi" en çok kullanılan yöntemlerdir. Yürüme hızı ölçümünde hastanın 4 metrelik mesafeyi ne kadar sürede yürüdüğü m/sn cinsinden ölçülür ve kaydedilir. EWGSOP2 düşük yürüme hızı için eşik değeri ≤0,8 m/sn olarak belirtmiştir (94). TUG'da hastanın sandalyeden ayağa kalkıp, 3 metre yürüyüp geriye dönerek tekrar sandalyeye oturması için gereken süre ölçülür; >20 saniye olması düşük fiziksel performans olarak değerlendirilir (95). SPPB testi ise; ''denge, yürüme, güç ve dayanıklılık ölçme'' üstüne kurgulanan bir testtir ve yaşlılarda kırılganlığın fonksiyonel sonuçlarının ölçümünde kullanılması önerilen bir testtir (96). Merdiven tırmanma gücü testi de daha çok klinik araştırmalarda kullanılan alternatif bir yöntemdir. Fiziksel performans testleri alt ekstremite fonksiyonuna odaklanır ve düşme, fiziksel engellilik, bilişsel bozukluklar, hastaneye yatış ve mortalite gibi sarkopeninin olumsuz sonuçları ile ilişkilidir (81).

EWGSOP2, güncellenmiş sarkopeni tanımı doğrultusunda toplumda vakaları tarama, tanı koyma ve sarkopeni şiddetini belirlemeye yönelik algoritmalar geliştirmiştir. Bu güncel algoritmaların klinik kullanımının yaygınlaştırılması hedeflenmektedir. Tablo 17'de Find (Bul)- Assess (Değerlendir)- Confirm (Doğrula)- Severity (Şiddet) (F-A-C-S) olarak adlandırılan bu algoritma gösterilmiştir (5).

Tablo 17. EWGSOP2 Tanı Algoritması



2.2.4 Sarkopeni ve Primer İmmün Yetmezlik

PİY hastalarında sarkopeniye neden olabilecek birkaç faktör bulunmaktadır. Bu faktörleden en önemlisi PİY nedenli tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı gelişen inflamatuar süreçlerdir. Kronik inflamasyon, proinflamatuar sitokinlerin serum seviyelerinin yüksekliğinin sarkopeniye sebep olacak mekanizmaları tetiklediği bilinmektedir. Çeşitli kronik hastalıklar, maligniteler ve AIDS gibi hastalıklarda iskelet kası katabolizması doğrudan TNF-α ile ilişkilendirilmiştir (97). TNF-α'nın kas dokusu üzerine hem doğrudan etkiyle hem de çeşitli dolaylı meknazimalarla katabolik etkisi vardır. İnflamatuar sitokinlerin kas dokusu kaybıyla ilişkisini gösterir literatürde pek çok çalışma mevcuttur (63,98).

PİY hastalarında gastrointestinal sistem bulguları klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Bu bulgular enfeksiyonlara sekonder olabileceği gibi gastrointestinal sistemde eşlik edebilecek inflamatuar, otoimmün hastalıklar veya maligniteler ile de ilişkili olabilir. Hastaların karın ağrısı, kronik ishal gibi bulguları olabilmektedir. Bu hastalarda farklı seviyelerde malabsorbsiyon görülebilmekle birlikte, şiddetli malabsorbsiyon olan vakalarda önemli miktarda temel besin maddesi kaybının (kalsiyum, vitamin A, E, D) kemik dokusu kaybına ve nörolojik bozulmalara neden olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (99–101). Benzer şekilde gelişebilecek emilim bozukluğu kaynaklı protein, elektrolit malabsorbsiyonu sarkopeni gelişiminde de etkili olabilir.

PİY hastalarında sık tekrar eden enfeksiyonlara, bazı hastalarda eşlik edebilen bronşektazi tablosuna veya kronik akciğer hastalıklarına bağlı olarak egzersiz ve mobilizasyon kapasitesinde azalma olmasının da sarkopeni gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada CVID tanılı hasta grubunun %27'sinin bronşiektazi veya obstruktif akciğer hastalığı olduğu gösterilmiştir. Bir başka kohort çalışmasında ise CVID tanılı hasta grubunun %54'ünde bronşiektazi saptanmıştır (102,103). Eşlik eden bu klinik tablolar ve tekrar eden enfektif süreçlerin sebep olduğu egzersiz kapasitesinde azalma sarkopeni gelişim riskini artırabilir.

2.2.5 Sarkopeniden Korunma ve Tedavi

Sarkopenini patogenezinde birçok faktör bulunması nedeniyle sarkopeni tedavisinde de çoklu tedavi planları mevcuttur. Sarkopeni tedavisinde birinci basamak tedavi olarak fiziksel aktivite önerilmektedir. Haftada iki kez orta şiddette aerobik egzersiz yapılacak şekilde önerilerde bulunulabilir. Belli bir ağırlığa karşı güç uygulayarak veya ağırlık kaldırılarak yapılan direnç egzersizleri de aerobik egzersizler gibi kas kasılmasıyla kas protein sentezinin artırılması, kas kütlesi ve fiziksel performansta iyileşmeye katkıda bulunur ve sarkopeni oluşumunu önler (104–106).

Sarkopeninin tedavisi ve önlenmesinde diğer önemli etken beslenmedir. Beslenme ile yüksek kaliteli protein alınması önemlidir. Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği [European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)] sağlıklı yaşlılar için 1-1,2 gr/kg/gün, malnütrisyonlu veya eşlik eden hastalıkları nedeniyle malnütrisyon açısından riskli kişiler için ise 1,2-1,5 gr/kg/gün dozunda önermektedir (107). Başka bir çalışmada ise katabolik süreçlerde protein alımında 2 gr/kg/gün'e kadar çıkılabileceği belirtilmiştir (108). D vitamini düşük olanlarda, fiziksel egzersize ek olarak günde 700-1000 IU D vitamini kullanımının, kas gücünü arttırma ve düşmeleri azaltma konusunda anlamlı sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (109).

İlerleyen yaşla beraber serum seviyeleri azalan testosteron, östrojen, GH gibi hormonların replase edilmesi fikri tartışmalıdır. Bu tedavilerle ilgili yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir (110,111). Olası yan etkileri nedeniyle rutin olarak bu tedaviler uygulanmamaktadır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) olan perindoprilin yaşlı hastalarda egzersiz kapasitesini iyileştirdiğine dair yapılmış çalışmalar mevcuttur. ACE inhibitörlerinin endotel fonksiyonunu iyileştirmesi, kas kan akışını ve glukoz iletimini artırması ve iskelet kası mitokondriyal fonkisyonunu iyileştirmesinin olası etkili mekanizmalar arasında olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kan akımının artışı eşlik edebilecek inflamatuar sürecin iyileştirilmesine de katkısı olabilir (112,113).

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 11/09/2024 tarih ve 20.478.486/2623 numara ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışmamız tek merkezli ve prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 2024 Eylül ve 2024 Aralık tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Allerji ve İmmünoloji Hastalıkları polikliniğine başvuran ve uygun klinik değerlendirme ve tetkikler ile Primer İmmün Yetmezlik tanısı almış 19 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı tarihlerde Allerji ve İmmünoloji Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç Hastalıkları polikliniklerine başka nedenlerle başvuran, kronik hastalığı olmayan, Primer İmmün Yetmezlik tanısı olmadığı bilinen, hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet özelliklerinde 38 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Allerji ve İmmünoloji, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları veya Genel Dahiliye polikliniklerine en az 1 kez başvurmuş olmak
- Hasta grubu için Primer İmmün Yetmezlik tanısı almış olmak
- Kontrol grubu için; hasta grubu ile benzer cinsiyet, yaş, boy, kilo özelliklerine sahip olmak
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak

3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- Solid organ malignitesi tanısı olması
- Kötü kontrollü Diyabetes Mellitus olması
- Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi organ yetmezliği bulunması
- Edinsel immün yetmezlik tanısı olması
- Yürümeyi etkileyecek alt ekstremiteyi ilgilendiren nörolojik, ortopedik, vasküler, romatolojik hastalığa sahip olması
- El kuvvetini etkileyecek nörolojik, ortopedik, vasküler, romatolojik hastalığa sahip olması
- Aktif gebelik durumu olması

Tüm hastalar araştırmanın konusu, amacı ve yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi, çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar çalışmaya dahil edildi ve aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandığı ilaçları, sigara ve alkol kullanma bilgisi sorgulandı. Boy uzunluğu ve vücut ağırlıkları ölçüldü, vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m^2) bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Hastaların üst kol çevresi, baldır çevresi, bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri elastik olmayan fakat esnek bir mezura ile alındı ve değerleri kaydedildi. Bel çevresi, en alt kaburga ile iliak krest arasındaki orta noktadan ölçüldü. Üst kol çevresi, kol eleve ve iç rotasyonda iken, akromion ile olekranon çıkıntısı arasındaki orta noktadan ölçüldü. Baldır çevresi ise katılımcı ayakta iken en geniş baldır seviyesinden ölçüldü.

Bu çalışmada sarkopeninin değerlendirilmesi için EWGSOP2' nin 2018 yılında yayınlanan güncel sarkopeni tanımlaması esas alınmıştır. Bu tanımlamaya göre hastalara ilk yapılan SARC-F anketinde 4 puan ve üzeri alan hastalar sarkopeni açısından "şüpheli", kas gücünde azalma olan hastalar ''olası sarkopeni'', kas gücündeki azalmayla beraber kas kütlesinde azalma olan hastalar ''kesin sarkopeni'', bu iki kritere ek olarak fiziksel performansta azalma saptanan hastalar ''şiddetli sarkopeni'' olarak gruplandırıldı(5). SARC-F anketi; kuvvet, desteksiz yürüme,

sandalye/yataktan kalkma, merdiven çıkma ve son bir yıldaki düşme sayısı ile ilişkili toplam 5 soru içermektedir. Bu ankete Tablo- 16'da yer verilmiştir. Her biri en fazla iki puan değerinde olan 5 sorudan oluşan ankette, sonucu 4 ve üzeri puan alan hastalar sarkopeni açısından şüpheli olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada kas gücünün değerlendirilmesi, el sıkma gücü testi (handgrip strength test) ile yapıldı. El sıkma gücü testi için, ''Baseline® hidrolik el dinamometresi'' kullanıldı. Hastalardan sandalyede otururken, dirsekler gövdeye yakın olacak şekilde ve 90° fleksiyonda ve el bileği nötr pozisyonda iken el dinamometresini sıkabileceği maksimum kuvvette sıkması istendi. Test üç kez tekrarlandı ve üç ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Her ölçüm arasında 30 saniye dinlenmeye izin verildi. Ülkemizde Bahat G. ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışma baz alındı ve kadınlarda <22 kg, erkeklerde <32 kg olan hastalar kas gücü düşük kabul edildi (114).

Kas kütlesi ölçümü için BIA yöntemi kullanıldı. Bu ölçümler için çift frekans (50 kHz ve 6,25 kHz) teknolojisi ile dört ekstremiteden (sağ el, sol el, sağ ayak, sol ayak) vücut kompozisyonunu ölçen ''RD-545; Tanita dijital vücut analiz baskülü'' kullanıldı. Ölçüm doğruluğu açısından hastanın testten en az 8 saat öncesine kadar hiçbir şey tüketmemiş olmasına, yoğun su tüketimi olmamasına, egzersiz yapmamış olmasına dikkat edildi. Ölçüm sırasında hastaların üzerine herhangi bir metal aksesuar (saat, kolye gibi) olmamasına ve ağır kıyafetlerini çıkarmış olmasına dikkat edildi ve ölçüm sırasında oda sıcaklığı 20-25 °C tutulmaya çalışıldı. Hastaların elleri ve ayakları çıplak, dizleri ekstansiyonda, dirsekleri 90° fleksiyonda olacak şekilde ölçümleri yapıldı. Cihaz ölçüm sonucunda otomatik olarak dört ekstremite kas kütlesinin toplamı olan iskelet kas kütlesi (İKK) ve yağsız kütle değerlerini verdi. Kas kütlesi miktarı vücut büyüklüğüne göre değiştiğinden dolayı İKK, metre cinsinden boyun karesine ve VKİ'ye göre indekslendi. İKK'nin metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile İKK-İ (boy²) (kg/ m²) elde edildi. İKK-İ (boy²) kesme değeri olarak Bahat ve arkadaşlarının 2016 yılında ülkemizde yayınladığı çalışma baz alındı ve erkeklerde <9,2 kg/ m², kadınlarda ise <7,4 kg/ m² değerler düşük olarak değerlendirildi (114). İKK'nin, VKİ'ye bölünmesi

İKK-İ (VKİ) (kg/(kg/m²)) elde edildi. İKK-İ (VKİ) kesme değeri olarak Bahat ve arkadaşlarının 2020 yılında ülkemizde yayınladığı çalışma baz alındı ve erkeklerde <1,049, kadınlarda <0,823 değerler düşük olarak değerlendirildi (87).

Bu çalışmada kas fonksiyonlarını ölçmek amacıyla hastalara kalk ve yürü testi ‘‘Timed Up and Go’’ (TUG) testi uygulandı. Bu test, sarkopeni tanısı doğrulanmış hastalarda ciddi sarkopeni varlığını belirlemek için kullanıldı. Teste başlamadan önce hastalara kısa bir video ile testin nasıl yapılacağı anlatıldı. Hasta, standart bir sandalyeye oturtularak, sandalyeden ayağa kalkması, üç metre uzaktaki işarete yürümesi, geri yürümesi ve oturması istendi ve geçen süre saniye cinsinden kaydedildi. Hastanın testi, 20 saniyeden kısa sürede tamamlaması beklendi, 20 saniye üstünde tamamlayan hastalar ciddi sarkopeni olarak kabul edildi (95).

Kas kalitesi nispeten yeni bir terimdir ve kas kütlesi birimi başına sağlanan kas fonksiyonu, kas kalitesinin bir göstergesidir (5). Bu çalışmada kas kalitesini değerlendirmek için el sıkma gücünün (ESG), İKK’ye bölünmesi kullanıldı (ESG/İKK).

Hastalardan rutin istenmiş olan hemogram, üre, kreatinin, GFR (Glomerüler filtrasyon hızı), ürik asit, glukoz, potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P,) magnezyum (Mg), alkalen fosfataz (ALP), AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransfeaz), albümin, total protein, CRP (C-reaktif protein), sedimantasyon, ferritin değerleri ve hasta grubu için Ig G, Ig A, Ig M, Ig E değerleri ve son 1 yılda antibiyotik kullanarak geçirdikleri enfeksiyon sayısı bilgileri kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz R sürüm 4.4.2 ile gerçekleştirildi. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal verilerde, veri normal dağılıyorsa bağımsız iki grubu karşılaştırmak için T-testleri, ikiden fazla grubu karşılaştırmak için ise ANOVA kullanıldı. Veri normal dağılmadığında, iki grup için Wilcoxon sıralama testi veya daha fazla grup için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler için Ki-kare testleri ve Fisher'ın kesin testi

uygulandı. Korelasyon analizleri, Spearman rank korelasyonu ve Kendall Tau korelasyon katsayısı kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV.BULGULAR

Çalışmaya 19 primer immün yetmezlik hastası (%33,33) ve kontrol grubu olarak 38 (%66,67) sağlıklı gönüllü dahil edildi. Grupların yaş ortalaması PİY grubunda 45,74 ± 13,87, kontrol grubunda 45,34 ± 13,15 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

PIY tanılı hastalar; bir kombine immün yetmezlik, bir sendromik kombine immün yetmezlik (Hermansky-Pudlak sendromu tip 5), bir immün disregülasyon ile seyreden immün yetmezlik (CTLA-4 eksikliği) ve 16 yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) vakasından oluşmaktaydı.

Katılımcıların demografik verileri ve sarkopeni parametreleri, Tablo 18'de gösterilmiştir. Antropometrik ölçümler açısından PİY ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SARC-F skoru için PİY grubunda medyan değer 3 (1-5), kontrol grubunda medyan değer 1 (1-4) olarak gözlendi. PİY ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu saptandı. (W=545,5, p=0,000). El sıkma gücü, iskelet kası kütlesi, yağsız kas kütlesi PİY grubunda daha düşük, TUG testinin PİY grubunda daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak PİY ve kontrol grubu arasından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18. Tüm olguların demografik verileri ve sarkopeni parametrelerinin karşılaştırılması

		Overall (n = 57)	PIY (n = 19)	Kontrol (n = 38)	P
Yaş	Ortalama	45,47 ± 13,27	45,74 ± 13,87	45,34 ± 13,15	0,845
	Ortanca	45 (25 - 76)	44 (25 - 76)	45,5 (27 - 71)	
Cinsiyet	Ortalama	30 (52,63%)	10 (52,63%)	20 (52,63%)	>0,999
	Ortanca	27 (47,37%)	9 (47,37%)	18 (47,37%)	
Boy (cm)	Ortalama	168,72 ± 8,34	166,79 ± 8,16	169,68 ± 8,37	0,220
	Ortanca	168 (149 - 186)	165 (149 - 183)	170 (150 - 186)	
Kilo (kg)	Ortalama	66,28 ± 11,05	64,52 ± 12,78	67,16 ± 10,14	0,400
	Ortanca	66,05 (43,4 – 85,65)	63,15 (43,4 – 85,5)	66,6 (48,5 – 85,65)	
VKİ (Kg/m²)	Ortalama	23,27 ± 3,47	23,09 ± 3,69	23,36 ± 3,4	0,792
	Ortanca	22,9 (17,2 – 31,8)	22,6 (17,2 – 31,8)	22,95 (17,2 – 31,6)	
Üst kol çevresi (cm)	Ortalama	28,3 ± 3,59	27,11 ± 3,56	28,89 ± 3,49	0,075
	Ortanca	28 (21 - 39)	28 (21 - 33)	29 (22 - 39)	
Baldır çevresi (cm)	Ortalama	35,39 ± 3,53	34 ± 3,48	36,08 ± 3,39	0,068
	Ortanca	35 (26 - 48)	34 (26 - 39)	35 (30 - 48)	

Bel çevresi (cm)	Ortalama	85,02 ± 9,74	85,58 ± 9,12	84,74 ± 10,14	0,761
	Ortanca	86 (67 - 106)	84 (74 - 106)	86,5 (67 - 105)	
SARC-F	Ortalama	1,82 ± 1,15	2,63 ± 1,34	1,42 ± 0,79	<0,001
	Ortanca	1 (1 - 5)	3 (1 - 5)	1 (1 - 4)	
ESG (kg)	Ortalama	34,75 ± 11,95	33,47 ± 13,28	35,39 ± 11,36	0,572
	Ortanca	32 (12 - 60)	30 (14 - 58)	32 (12 - 60)	
İKK-İ (Boy²)	Ortalama	9,73 ± 0,98	9,53 ± 1,04	9,84 ± 0,95	0,260
	Ortanca	9,78 (7,86 – 11,67)	9,48 (7,86 – 11,5)	9,93 (8,01 – 11,67)	
İKK-İ (VKİ)	Ortalama	1,22 ± 0,22	1,17 ± 0,22	1,24 ± 0,23	0,299
	Ortanca	1,23 (0,82 – 1,64)	1,2 (0,82 – 1,54)	1,25 (0,82 – 1,64)	
TUG Testi (sn)	Ortalama	9,19 ± 1,88	9,89 ± 2,28	8,84 ± 1,56	0,128
	Ortanca	8,92 (5,78 – 14,7)	9,09 (7,27 – 14,48)	8,81 (5,78 – 14,7)	
İskelet kası kalitesi (ESG/İKK)	Ortalama	1,23 ± 0,3	1,23 ± 0,34	1,23 ± 0,29	0,990
	Ortanca	1,24 (0,44 – 1,95)	1,22 (0,53 – 1,95)	1,24 (0,44 – 1,72)	
İKK (kg)	Ortalama	27,89 ± 4,7	26,76 ± 5,23	28,45 ± 4,37	0,236
	Ortanca	26,54 (18,94 – 37,64)	26,1 (18,94 – 37,64)	27,74 (22,02 – 36,5)	
Yağsız kütle (kg)	Ortalama	49,26 ± 8,29	47,28 ± 9,24	50,25 ± 7,71	0,205
	Ortanca	46,88 (33,47 – 66,5)	46,1 (33,47 – 66,5)	48,99 (38,9 – 64,5)	

Yağ oranı (%)	Ortalama	25,11 ± 8,98	26,04 ± 9,38	24,65 ± 8,87	0,587
	Ortanca	23,6 (5,6 – 46,1)	23,6 (10,5 – 46,1)	24,05 (5,6 – 43,2)	

Tüm katılımcıların eşlik eden komorbiditeleri tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Tüm olguların eşlik eden komorbiditeleri

		Overall (n = 57)	PIY (n = 19)	Kontrol (n = 38)	P
Hipertansiyon	Yok	51 (89,47%)	16 (84,21%)	35 (92,11%)	0,389
	Var	6 (10,53%)	3 (15,79%)	3 (7,89%)	
Diyabetes Mellitus	Yok	56 (98,25%)	18 (94,74%)	38 (100,00%)	0,333
	Var	1 (1,75%)	1 (5,26%)	0 (0,00%)	
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Yok	54 (94,74%)	16 (84,21%)	38 (100,00%)	0,333
	Var	3 (5,26%)	3 (15,79%)	0 (0,00%)	
Osteoporoz	Yok	55 (96,49%)	17 (89,47%)	38 (100,00%)	0,107
	Var	2 (3,51%)	2 (10,53%)	0 (0,00%)	
Karaciğer Hastalığı	Yok	56 (98,25%)	18 (94,74%)	38 (100,00%)	0,333
	Var	1 (1,75%)	1 (5,26%)	0 (0,00%)	
Tiroid Hastalığı	Yok	52 (91,23%)	15 (78,95%)	37 (97,37%)	0,038
	Var	5 (8,77%)	4 (21,05%)	1 (2,63%)	
Akciğer Hastalığı	Yok	47 (82,46%)	10 (52,63%)	37 (97,37%)	<0,001
	Var	10 (17,54%)	9 (47,37%)	1 (2,63%)	

Kadın katılımcıların demografik verileri ve sarkopeni parametreleri, Tablo 20'de karşılaştırıldı. Antropometrik ölçümler açısından PİY ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SARC-F Skoru PİY grubunda medyan değeri 3,5 (2-5), kontrol grubunda medyan değeri 1 (1-4)

olarak gözlendi. PİY ve kontrol grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptandı. (W=175, p=0,001).

Tüm olgular içinde PİY grubu ve kontrol grubu arasında SARC-F skoru açısından saptanan farkın kadın subgrupta korunduğu görüldü. El sıkma gücü, iskelet kası kütlesi ve yağsız kütle değerlerinin PİY grubunda daha düşük, TUG testinin PİY grubunda daha yüksek olduğu görüldü ancak PİY ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 20. Kadın olguların demografik verileri ve sarkopeni parametrelerinin karşılaştırılması

		Overall (n = 30)	PIY (n = 10)	Kontrol (n = 20)	P
Yaş	Ortalama	46,13 ± 12,94	46,4 ± 14,3	46 ± 12,6	0,938
	Ortanca	46 (25 - 76)	45 (25 - 76)	46 (27 - 71)	
Boy (cm)	Ortalama	163,57 ± 6,31	161,5 ± 5,19	164,6 ± 6,68	0,210
	Ortanca	164 (149 - 177)	163 (149 - 166)	164,5 (150 - 177)	
Kilo (kg)	Ortalama	63,25 ± 11,21	61,54 ± 13,64	64,11 ± 10,06	0,563
	Ortanca	63,67 (43,4 - 85,5)	58,33 (43,4 - 85,5)	64,35 (48,5 - 84,85)	
VKİ (Kg/m²)	Ortalama	23,65 ± 4,05	23,5 ± 4,56	23,73 ± 3,89	0,886
	Ortanca	23,05 (17,2 - 31,8)	23,75 (17,2 - 31,8)	23,05 (17,2 – 31,6)	

Üst kol çevresi (cm)	Ortalama	27,73 ± 3,74	27,1 ± 4,12	28,05 ± 3,61	0,522
	Ortanca	28 (21 - 35)	27,5 (21 - 33)	28 (22 - 35)	
Baldır çevresi (cm)	Ortalama	35,17 ± 3,71	33,6 ± 3,92	35,95 ± 3,44	0,103
	Ortanca	35 (26 - 44)	34,5 (26 - 39)	35,5 (30 - 44)	
Bel çevresi (cm)	Ortalama	82 ± 10,12	85 ± 10,07	80,5 ± 10,06	0,258
	Ortanca	80 (67 - 106)	83,5 (74 - 106)	78 (67 - 97)	
SARC-F	Ortalama	2,3 ± 1,24	3,4 ± 0,97	1,75 ± 0,97	<0,001
	Ortanca	2 (1 - 5)	3,5 (2 - 5)	1 (1 - 4)	
ESG (kg)	Ortalama	26,3 ± 6,79	25,2 ± 8,01	26,85 ± 6,25	0,540
	Ortanca	28 (12 - 42)	24 (14 - 42)	29 (12 - 36)	
İKK-İ (Boy²)	Ortalama	9,14 ± 0,77	8,92 ± 0,75	9,25 ± 0,78	0,270
	Ortanca	9,13 (7,86 - 10,91)	8,78 (7,86 - 10,06)	9,24 (8,01 – 10,91)	
İKK-İ (VKİ)	Ortalama	1,05 ± 0,14	1,01 ± 0,15	1,07 ± 0,14	0,280
	Ortanca	1,03 (0,82 – 1,34)	0,99 (0,82 – 1,23)	1,07 (0,82 – 1,34)	
TUG Testi (sn)	Ortalama	9,34 ± 2,3	10,3 ± 2,62	8,86 ± 2,02	0,153
	Ortanca	9,01 (5,78 – 14,7)	9,13 (7,38 - 14,48)	8,63 (5,78 – 14,7)	

İskelet kası kalitesi (ESG/İKK)	Ortalama	1,08 ± 0,26	1,08 ± 0,29	1,08 ± 0,26	0,984
	Ortanca	1,13 (0,44 – 1,53)	1,1 (0,53 – 1,53)	1,13 (0,44 – 1,39)	
İKK (kg)	Ortalama	24,45 ± 2,38	23,33 ± 2,91	25,01 ± 1,91	0,067
	Ortanca	25,09 (18,94 – 30,04)	22,64 (18,94 – 27,4)	25,3 (22,02 - 30,04)	
Yağsız kütle (kg)	Ortalama	43,2 ± 4,2	41,22 ± 5,13	44,19 ± 3,36	0,067
	Ortanca	44,28 (33,47 – 53,07)	40,03 (33,47 – 48,4)	44,66 (38,9 - 53,07)	
Yağ oranı (%)	Ortalama	30,56 ± 7,88	31,48 ± 9,35	30,1 ± 7,26	0,660
	Ortanca	32,7 (14,2 – 46,1)	33,95 (14,2 - 46,1)	30,85 (17,4 – 43,2)	

Erkek katılımcıların demografik verileri ve sarkopeni parametreleri, Tablo 21'de karşılaştırıldı. Erkek katılımcılarda el sıkma gücü, iskelet kası kütlesi ve yağsız kütle değerlerinin PİY grubunda daha düşük, TUG testinin PİY grubunda daha yüksek olduğu görüldü ancak PİY ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SARC-F skoru açısından tüm olgular ve kadın subgrupta devam eden istatistiksel farkın erkek subgrupta devam etmediği görüldü.

Tablo 21. Erkek olguların demografik verileri ve sarkopeni parametrelerinin karşılaştırılması

		Overall (n = 20)	PIY (n = 9)	Kontrol (n = 18)	P
Yaş	Ortalama	44,74 ± 13,83	45 ± 14,2	44,61 ± 14,06	0,817
	Ortanca	37 (30 - 69)	37 (31 - 67)	37 (30 - 69)	
Boy (cm)	Ortalama	174,44 ± 6,38	172,67 ± 6,75	175,33 ± 6,19	0,315
	Ortanca	176 (160 - 186)	172 (165 - 183)	176 (160 - 186)	
Kilo (kg)	Ortalama	69,65 ± 10,02	67,83 ± 11,6	70,56 ± 9,35	0,516
	Ortanca	71,5 (52,5 – 85,65)	72,7 (52,5 – 80,9)	71,22 (52,8 – 85,65)	
VKİ (Kg/m²)	Ortalama	22,84 ± 2,7	22,64 ± 2,6	22,94 ± 2,81	0,795
	Ortanca	22,9 (17,2 – 27,6)	22,1 (19,3 – 26,6)	22,95 (17,2 – 27,6)	
Üst kol çevresi (cm)	Ortalama	28,93 ± 3,36	27,11 ± 3,06	29,83 ± 3,2	0,045
	Ortanca	29 (23 - 39)	28 (23 - 31)	30 (24 - 39)	
Baldır çevresi (cm)	Ortalama	35,63 ± 3,36	34,44 ± 3,09	36,22 ± 3,42	0,136
	Ortanca	35 (31 - 48)	34 (31 - 39)	35 (34 - 48)	
Bel çevresi (cm)	Ortalama	88,37 ± 8,24	86,22 ± 8,5	89,44 ± 8,14	0,348
	Ortanca	88 (74 - 105)	91 (76 - 96)	88 (74 - 105)	

SARC-F	Ortalama	1,3 ± 0,78	1,78 ± 1,2	1,06 ± 0,24	0,050
	Ortanca	1 (1 - 4)	1 (1 - 4)	1 (1 - 2)	
ESG (kg)	Ortalama	44,15 ± 9,05	42,67 ± 12	44,89 ± 7,46	0,558
	Ortanca	44 (24 - 60)	44 (24 - 58)	44 (32 - 60)	
İKK-İ (Boy²)	Ortalama	10,39 ± 0,74	10,2 ± 0,91	10,49 ± 0,65	0,350
	Ortanca	10,39 (8,92 – 11,67)	10,02 (8,92 – 11,5)	10,4 (9,21 – 11,67)	
İKK-İ (VKİ)	Ortalama	1,4 ± 0,14	1,35 ± 0,12	1,42 ± 0,15	0,231
	Ortanca	1,38 (1,08 – 1,64)	1,31 (1,18 – 1,54)	1,41 (1,08 – 1,64)	
TUG Testi (sn)	Ortalama	9,02 ± 1,29	9,44 ± 1,87	8,81 ± 0,86	0,571
	Ortanca	8,87 (7,27 – 13,1)	8,96 (7,27 – 13,1)	8,86 (7,39 – 10,4)	
İskelet kası kalitesi (ESG/İKK)	Ortalama	1,39 ± 0,26	1,39 ± 0,34	1,4 ± 0,22	0,966
	Ortanca	1,33 (0,95 – 1,95)	1,26 (0,96 – 1,95)	1,33 (0,95 – 1,72)	
İKK (kg)	Ortalama	31,7 ± 3,53	30,57 ± 4,58	32,27 ± 2,86	0,247
	Ortanca	31,64 (24,88 – 37,64)	31,68 (24,88 – 37,64)	31,62 (28,2 – 36,5)	
Yağsız kütle (kg)	Ortalama	56 ± 6,22	54,02 ± 8,09	57 ± 5,04	0,249
	Ortanca	55,91 (43,97 – 66,5)	55,98 (43,97 – 66,5)	55,86 (49,8 – 64,5)	
Yağ oranı (%)	Ortalama	19,06 ± 5,67	19,99 ± 4,61	18,59 ± 6,2	0,837
	Ortanca	20,3 (5,6 – 25,5)	19,9 (10,5 – 25,3)	20,3 (5,6 – 25,5)	

Her iki grubun laboratuar değerleri karşılaştırıldı. Tablo 22'de her iki grubun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları gösterilmiştir.

Tablo 22. Tüm olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

		Overall (n = 57)	PIY (n = 19)	Kontrol (n = 38)	P
Lökosit (WBC - 10^3/µL)	Ortalama	8,18 ± 2,86	8,59 ± 4,01	7,97 ± 2,11	0,806
	Ortanca	7,83 (2,63 – 18,63)	7,75 (2,63 – 18,63)	7,95 (3,98 – 12,52)	
Hemoglobin (g/dL)	Ortalama	13,88 ± 1,7	13,66 ± 1,68	13,98 ± 1,72	0,510
	Ortanca	14,2 (9,7 – 16,8)	14,2 (10,1 – 16,5)	14,2 (9,7 – 16,8)	
Trombosit (PLT - 10^3/µL)	Ortalama	260,82 ± 81,09	257,89 ± 110,11	262,29 ± 63,63	0,849
	Ortanca	264 (109 - 501)	240 (109 - 501)	266 (121 - 443)	
Nötrofil (10^3/µL)	Ortalama	4,89 ± 1,76	5,23 ± 2,1	4,72 ± 1,57	0,303
	Ortanca	4,61 (1,51 – 10,43)	5,25 (1,85 – 10,43)	4,3 (1,51 – 8,6)	
Lenfosit (10^3/µL)	Ortalama	2,51 ± 1,29	2,6 ± 1,96	2,46 ± 0,81	0,379
	Ortanca	2,4 (0,46 – 8,43)	2,05 (0,46 – 8,43)	2,44 (0,91 – 4,79)	

Nötrofil/Lenfosit Oranı	Ortalama	2,27 ± 1,26	2,52 ± 1,14	2,15 ± 1,31	0,101
	Ortanca	1,89 (0,72 – 7,16)	2,45 (0,91 – 4,76)	1,83 (0,72 – 7,16)	
Trombosit/Lenfosit Oranı	Ortalama	120,18 ± 49,92	130,79 ± 62,49	114,88 ± 42,26	0,594
	Ortanca	106,4 (55,5 - 259)	108,3 (55,5 - 259)	104,45 (58,45 – 253,1)	
Üre (mg/dL)	Ortalama	23,44 ± 6,78	21,92 ± 6,96	24,21 ± 6,65	0,198
	Ortanca	21,6 (12 - 38)	20,5 (12 – 37,9)	22,6 (12,8 - 38)	
Kreatinin (mg/dL)	Ortalama	0,7 ± 0,17	0,68 ± 0,18	0,71 ± 0,17	0,500
	Ortanca	0,71 (0,24 - 1)	0,68 (0,37 - 1)	0,72 (0,24 - 1)	
GFR (ml/dk)	Ortalama	108,4 ± 18,81	110,16 ± 23,49	107,53 ± 16,27	0,623
	Ortanca	110 (60 - 161)	113 (60 - 161)	108,5 (64 - 148)	
AST (IU/L)	Ortalama	21,49 ± 5,71	24,89 ± 6,42	19,79 ± 4,52	0,003
	Ortanca	20 (11 - 38)	23 (14 - 38)	19 (11 - 32)	

ALT (IU/L)	Ortalama	20,6 ± 13,65	23,95 ± 20,61	18,92 ± 8,16	0,308
	Ortanca	17 (8 - 105)	19 (14 - 105)	16 (8 - 42)	
Fosfor (mg/dL)	Ortalama	3,43 ± 0,69	3,38 ± 0,79	3,46 ± 0,64	0,953
	Ortanca	3,5 (1,1 – 5,4)	3,5 (1,1 - 5)	3,55 (1,7 – 5,4)	
Kalsiyum (mg/dL)	Ortalama	9,61 ± 0,55	9,41 ± 0,76	9,71 ± 0,38	0,135
	Ortanca	9,7 (7,7 – 10,5)	9,3 (7,7 – 10,5)	9,8 (9 – 10,4)	
Magnezyum (mg/dL)	Ortalama	1,98 ± 0,17	1,97 ± 0,18	1,98 ± 0,17	0,869
	Ortanca	1,99 (1,46 – 2,4)	1,97 (1,6 – 2,4)	2 (1,46 – 2,3)	
Alkalen Fosfataz (ALP - U/L)	Ortalama	80,98 ± 45,07	109,11 ± 63,29	66,92 ± 22,73	0,012
	Ortanca	73 (5 - 253)	95 (32 - 253)	68 (5 - 132)	
Albümin (g/dL)	Ortalama	4,49 ± 0,44	4,34 ± 0,64	4,56 ± 0,29	0,184
	Ortanca	4,6 (2,8 – 5,2)	4,4 (2,8 – 5,2)	4,6 (3,6 – 5,2)	
Total Protein (g/dL)	Ortalama	7,22 ± 0,59	7,01 ± 0,84	7,32 ± 0,4	0,197
	Ortanca	7,3 (5,3 – 8,7)	7,1 (5,3 – 8,7)	7,35 (6,6 – 8,5)	

CRP (mg/L)	Ortalama	0,64 ± 1	1,2 ± 1,39	0,36 ± 0,57	0,054
	Ortanca	0,2 (0,01 – 4,4)	0,71 (0,01 – 4,4)	0,2 (0,01 – 3,31)	
Glukoz (mg/dL)	Ortalama	88,96 ± 16,34	94,84 ± 22,98	86,03 ± 10,98	0,246
	Ortanca	88 (56 - 155)	91 (63 - 155)	86,5 (56 - 115)	
Ferritin (ng/mL)	Ortalama	39,82 ± 34,16	37,86 ± 31,78	40,8 ± 35,66	0,906
	Ortanca	29 (2 - 134)	25 (5 - 118)	34 (2 - 134)	
Sedimentasyon (mm/saat)	Ortalama	14,81 ± 11,09	17,84 ± 14,27	13,29 ± 8,93	0,342
	Ortanca	12 (2 - 45)	12 (2 - 45)	12 (2 - 37)	

El sıkma gücüne göre toplamda 7 olguda (%12,3) olası sarkopeni saptandı. PİY grubunda 4 (%21), kontrol grubunda 3 (%7) olgu olası sarkopeni olarak değerlendirildi. PIY grubunda 4 olgunun 3'ü kadın iken, kontrol grubundaki tüm olgular kadındı.

Tüm olgular sarkopeni sıklığına göre karşılaştırıldı. Sarkopeni hesabında; İKK-İ /(boy²) hesaplaması ile 1 (%1,75) olguda, İKK-İ /(VKİ) hesaplaması ile 3 (%5,26) olguda sarkopeni saptandı. İKK-İ /(boy²) hesaplamasının sayısal olarak zayıf ve anlamsız sonuç vermesinden dolayı, sarkopeni tanısında kas kütlesi hesaplamasında İKK-İ/(VKİ) kullanıldı. PİY grubu ile kontrol grubu arasında sarkopeni varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. (p=0,255). Tablo 23'te grupların sarkopeni sıklığı karşılaştırılmıştır. Sadece iki PİY olgusunda sarkopeni saptandığı için sarkopeni alt grup analizleri yapılamadı.

Tablo 23. Grupların sarkopeni sıklığına göre karşılaştırılması

		Tüm Hastalar (n=57)	PIY (n = 19)	Kontrol (n=38)	P
Sarkopeni Varlığı	Yok n(%)	54 (94,74%)	17 (89,47%)	37 (97,37%)	0,255
	Var n(%)	3 (5,26%)	2 (10,53%)	1 (2,63%)	

Bu çalışmada iskelet kası kalitesi (ESG/İKK) ile laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi yapıldı. İskelet kası kalitesi, albümin (r=0,452, p=0,000), kreatinin (r=0,297, p=0,025) ile pozitif, sedimantasyon (r=-0,405, p=0,002)) ve TUG testi ile negatif (r=-0,455, p=0,000) korelasyon gösterdiği saptandı. Tablo 24'te iskelet kası kalitesi ile laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi gösterilmiştir.

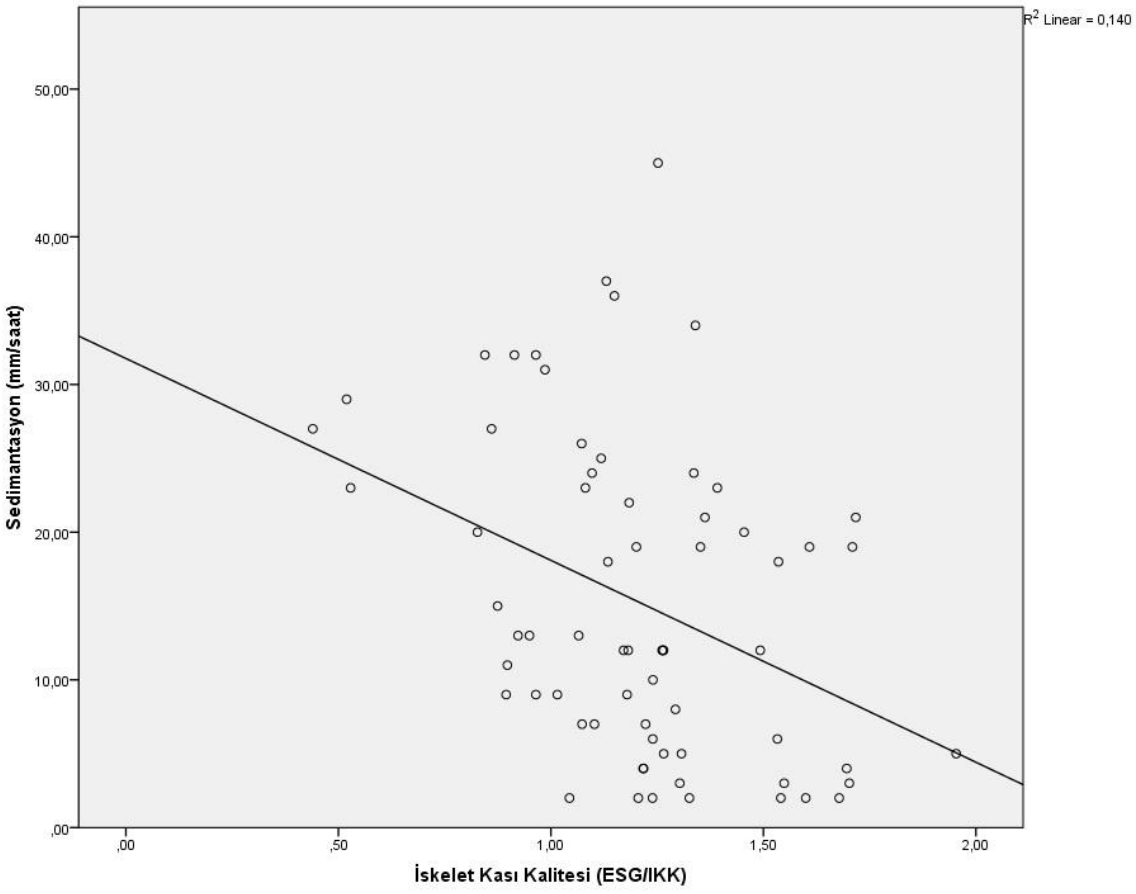
Tablo 24. İskelet kası kalitesi (ESG/İKK) ile laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi

	r	p
Prokalsitonin (µg/L)	0,224	0,717
Kalsiyum (mg/dL)	0,170	0,206
IgG (mg/dL)	-0,066	0,789
Albümin (g/dL)	**0,452**	**0,000**
Kreatinin (mg/dL)	**0,297**	**0,025**
Glukoz (mg/dL)	-0,225	0,093
GFR (ml/dk)	0,165	0,219
IgA (mg/dL)	0,151	0,536
Sedimentasyon (mm/saat)	**-0,405**	**0,002**
AST (IU/L)	-0,168	0,211
TUG Testi (s)	**-0,455**	**0,000**

Son 1 Yılda Geçirilen Enfeksiyon Sayısı	-0,299	0,214
CRP (mg/L)	0,047	0,728
Fosfor (mg/dL)	-0,092	0,498
ALT (IU/L)	-0,101	0,456
IgM (mg/dL)	-0,354	0,137

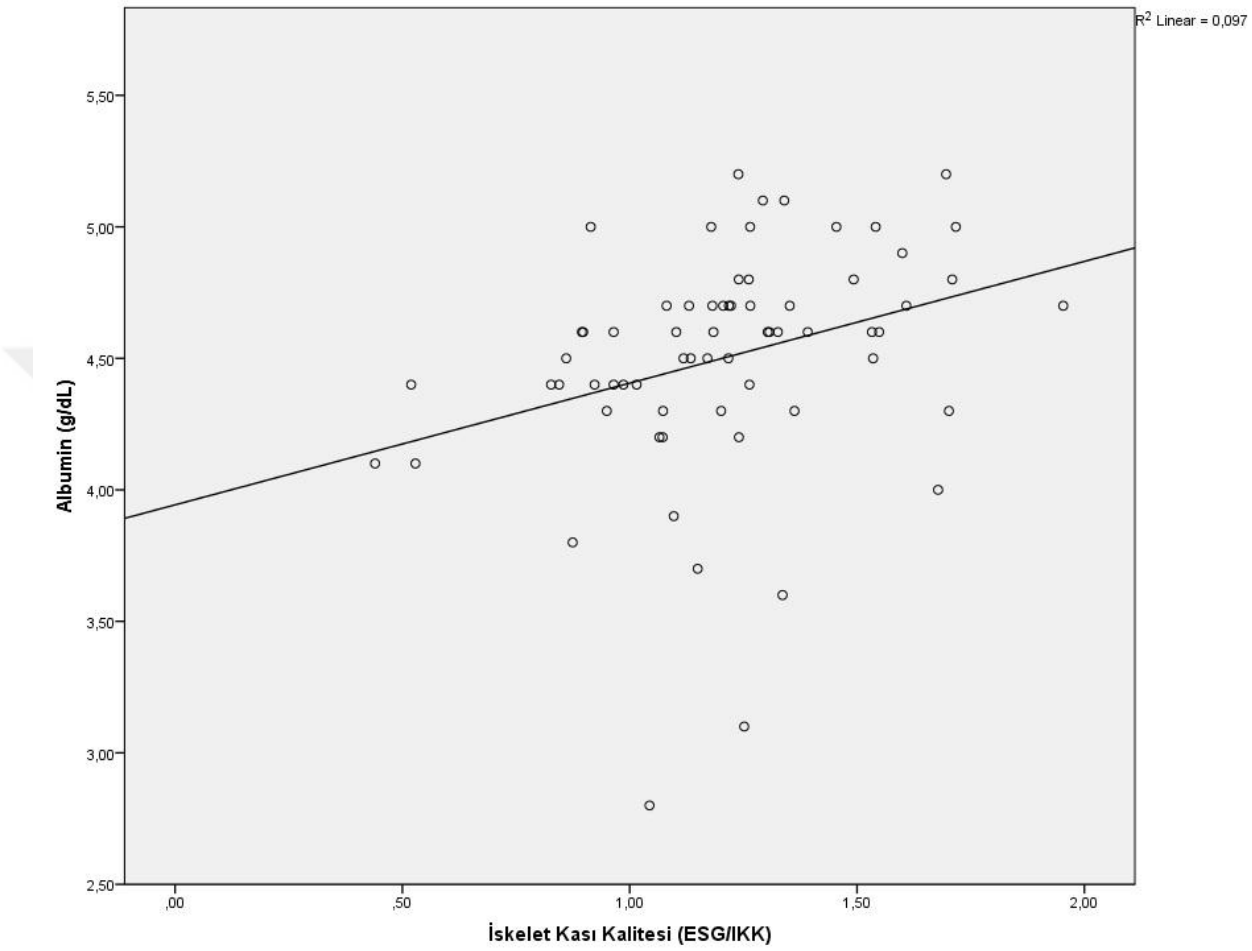
İskelet kası kalitesi (ESG/İKK) ile sedimentasyon arasındaki negatif korelasyon Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. ESG / İKK ile sedimantasyon arasındaki negatif korelasyon



İskelet kası kalitesi (ESG/İKK) ile albümin arasındaki pozitif korelasyon Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. ESG / İKK ile albümin arasındaki pozitif korelasyon



V.TARTIŞMA

Bu çalışmada; PİY hastaları ve kronik hastalığı olmayan kontrol grubu, sarkopeni parametreleri açısından karşılaştırıldı. EWGSOP2 sarkopeni tanı algoritmasına göre sarkopeni taramasında kullanılan SARC-F skoru karşılaştırıldığında PIY grubunda sarkopeni olasılığının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). El sıkma gücü, iskelet kası kütlesi, yağsız kas kütlesinin PİY grubunda daha düşük; TUG testinin PİY grubunda daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak PİY ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. PİY grubunda sarkopeni parametrelerindeki bu değerlerin daha düşük çıkmasının, tekrar eden enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklara bağlı inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünüldü. İstatiksel olarak fark saptanmayışı olguların yaş ortalamasının genç oluşu ve çalışmadaki vaka sayısının az oluşu ile ilişkilendirildi.

BIA; farklı vücut kompartmanlarında elektrik akımına karşı direncin farklı oluşu esasına dayanır ve klinikte sık kullanılmaktadır. BIA yöntemi ile vücuda yerleştirilen iletkenlerle yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız kas kütlesi ve diğer parametreler hesaplanır (115,116). Literatürde saptayabildiğimiz kadarıyla BIA yöntemi ile PİY hasta grubunda sarkopeniye yönelik yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. BIA ile edinsel immün yetmezlik hastalarında sarkopeni sıklığına yönelik yapılan bir çalışmada HIV (Human İmmunodeficiency virüs) ile enfekte olmayan kontrol grubunda (yaş ortalaması 70±7) sarkopeni sıklığı %6,7, HIV ile enfekte olan (yaş ortalaması 59±7) grupta sarkopeni sıklığı %24,2 ve sarkopeni riski, HIV ile enfekte bireylerde HIV ile enfekte olmayan kontrol grubuna kıyasla 4,95 kat daha yüksek olarak saptanmıştır (117). Yine BIA ile kas kütlesi ölçülerek HIV ile enfekte hastalarda sarkopeni sıklığını araştırmaya yönelik yaş ortalaması 51,8±8,3 olan 218 hasta ile yapılan bir çalışmada sarkopeni prevalansı %8,7 olarak saptanmıştır (118).

CVID tanılı hastalarda (yaş ortalaması 37,3±10,8) kas kütlesinin DEXA ile ölçüldüğü bir çalışmada %27,7 hastada düşük kas kütlesi indeksi saptanmıştır (119). Her ne kadar bazı çalışmalarda daha yüksek sarkopeni prevalansları saptanmış olsa da bu çalışmalardaki hasta grubunun yaş ortalamasının daha yüksek oluşu prevalansın yüksek oluşuyla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda PİY grubu yaş ortalaması 45,74±13,87, kontrol grubu yaş ortalaması 45,34±13,15 olarak hesaplandı. PİY grubundaki olguların %68,42'sinin, kontrol grubu olgularının da % 73,68'inin 50 yaş ve altı olduğu görüldü. PİY grubunda sarkopeni prevalansı %10,53, kontrol grubunda sarkopeni prevalansı %2,63 olarak saptandı. Literatürdeki HIV ile enfekte bireylerde saptanan sarkopeni prevalansı ve bu çalışmalardaki yaş ortalamaları dikkate alındığında, elde edilen sonuçlar ile bizim çalışmamızdaki PİY grubunda saptanan sarkopeni prevalansı paralellik göstermektedir. Ayrıca bu yaş grubunda kadın olgularda premenapozal dönemde östrojenin koruyucu etkisi, erkek olgularda da testoteronun koruyucu etkisi olduğu düşünüldü ve olgularda sarkopeni parametreleri açısından istatiksel fark saptanmayışı bu durumla ilişkilendirdi.

Sarkopeni tanısında kas kütlesi hesaplanmasında İKK-İ /(boy²) hesaplaması ile 1 (%1,75) olguda, İKK-İ /(VKİ) hesaplaması ile 3 (%5,26) olguda sarkopeni saptandı. EWGSOP2 bu ayarlamalardan herhangi birinin kullanımı için öneride bulunmamıştır (5). Bahat ve arkadaşları, bir çalışmada düşük kas kütlesini belirlemede İKK/boy² hesaplamasına göre İKK/VKİ hesaplamasının fonksiyonel durum ve sakatlık durumları ile daha ilişkili olduğunu göstermiş ve İKK/VKİ hesaplamasının kullanımını önermiştir (88). Bizim çalışmamızda da İKK/VKİ hesaplamasının sarkopeni tanısında duyarlılığının daha yüksek olduğu görüldü.

TUG testi sarkopeni tanısı doğrulanmış hastalarda ciddi sarkopeni varlığını belirlemek için kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda hem PİY grubunda hem de kontrol grubunda sarkopeni tanısı konulan hastalarda "ciddi sarkopeni" saptanmadı. Kear ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; daha uzun TUG sürelerinin daha düşük sosyokültürel düzey, daha yüksek

VKİ ve daha fazla sayıda eşlik eden hastalık ile ilişkili olduğunu ve TUG testinin birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları açısından hastaların fiziksel performansını izlemede iyi bir ölçüm olabileceğini belirtmiştir (120). Bizim çalışmamızdaki PİY grubunun VKİ ortalaması 23,09 ± 3,69, kontrol grubunun VKİ ortalaması 23,36 ± 3,4 olarak hesaplandı. PİY grubunun yaş ortalaması 45,74 ± 13,87, kontrol grubunun yaş ortalaması 45,34 ± 13,15 idi. TUG testinin yüksek saptanmamasının nispeten genç yaş grubu ve yüksek olmayan VKİ ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda iskelelet kası kalitesi açısından PİY grubu ve kontrol grubu arasında istatiksel fark saptanmadı. Korelasyon testlerinde elde ettiğimiz sonuçlara göre iskelet kası kalitesinin albümin, kreatinin ile pozitif; sedimantasyon ve TUG testi ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Serum kreatininin kaynağının esas olarak iskelet kasları olduğu bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde kreatinin düzeyi ile iskelet kası kalitesi arasındaki pozitif korelasyon, kreatinin kaynağının iskelet kası olduğu düşünüldüğünde beklenen bir sonuçtur. Sedimantasyon değerinin enfeksiyon, inflamasyon, travma, malignite, ileri yaş, anemi, kadın cinsiyet durumlarıyla arttığı bilinmektedir (121). Albumin negatif bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyon belirteci olarak kabul edilmekle birlikte yetersiz beslenmeyle de ilişkilidir. Düşük albümin seviyesine sahip yaşlı bireylerde düşük kas kütlesi olduğu saptanmıştır (122). PİY hastalarında tekrar eden enfeksiyonlar, eşlik eden otoimmün süreçler ve kronik inflamasyonlara bağlı TNF-α, IL-6 gibi sitokinlerin serum düzeyi artar. TNF-α'nın kas hücreleri üzerine doğrudan etki gösterdiği düşünülmektedir. TNF-α, ubikitin/proteazom yolunun aktivasyonunu artırarak kas proteinlerinin bozunmasını hızlandırır. TNF-α, tip 1 TNF-α reseptörüne (TNFR1) bağlanır, mitokondriyal elektron taşıma sistemiyle reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu artar; bu da NF-kB aktivasyonunu sağlar. NF-kB, ubiquitin/proteazom yolunun aktivasyonunu artırarak protein katabolizmasını hızlandırır (65). Literatürde inflamatuar sitokinlerden IL-6'nın artmış seviyelerinin kas kütlesi kaybı ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (64,68). Van atteveld ve arkadaşlarının 442 hasta ile yaptığı bir çalışmada artmış eritrosit sedimantasyon hızının

daha düşük yürüme hızı, daha uzun süreli TUG testi ve daha uzun süreli sandalyeden kalkma testi, daha düşük el kavrama gücü ve daha düşük iskelet kası kütlesi ile ilişkili olduğu; daha düşük albümin düzeylerinin de daha düşük yürüyüş hızı, daha düşük el kavrama gücü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz iskelet kası kalitesi ile albümin ile pozitif, sedimantasyon ile negatif korelasyon bu veriyi destekler niteliktedir. Ayrıca literatürde yaygın olarak belirtildiği şekilde inflamatuar süreçlerin sarkopeni patogenezinde rol oynadığı görüşü ile de uyumludur.

Subgruplar incelendiğinde SARC-F skoru açısından PİY grubu ve kontrol grubu arasındaki istatiksel olarak anlamlı farkın kadın olgularda anlamlılığını koruduğu, erkek subgrupta bu farkın devam etmediği görüldü. Yaşlanma ve/veya hastalık nedeniyle cinsiyet hormonu düzeylerinde değişiklikler kas kaybıyla yakından ilişkilidir. Testosteronun myositler üzerinden iskelet kası üzerine anabolik etkisi belirgindir, protein sentezini ve kas yenilenmesini artırır. Çalışma grubundaki erkek hastalarda gruplar arasında fark olmayışı, hasta grubunun yaş ortalamasının genç oluşu ve bu yaş grubunda testosteronun koruyucu etkisinin devam edişi ile ilişkilendirildi. Diğer yandan, östrojenin de kas kütlesini ve fonksiyonunu korumada koruyucu olduğu bilinmektedir. Postmenapozal kadınlarda sarkopeninin österojen eksikliğiyle daha çok ilişkili olduğu düşünülmektedir. İlerleyen yaş ve hastalığa bağlı cinsiyet hormonu düzeylerindeki değişiklikler kas kaybıyla yakından ilişkilidir; erkek ve kadın hastalar farklı hormon profilleri nedeniyle katabolik durumlara farklı yanıt verebilirler (51). Ayrıca bu veriler SARC-F anketinin duyarlılığını ve sarkopeni tarama testi için kullanılabilir olduğunu desteklemektedir.

Çalışmada olguların eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde PİY grubunda eşlik eden akciğer hastalığı (astım, bronşektazi), gastrointestinal sistem hastalığı (Crohn hastalığı, çölyak, protein kaybettiren enteropati) ve hipotioridi (Hashimato tiroiditi) kliniklerinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. PİY hastalarında otoimmün hastalıklar, gastriointestinal sistem tutulumu ve bronşiektazi gibi klinik tablolar görülmesi beklenen bir durumdur. Bu vakalarda eşlik eden bu tablolara sekonder kronik

inflamasyonda artış, malabsorbsiyon, akciğer problemlerine bağlı egzersiz kapasitesinde kısıtlılık gelişmesinin sarkopeni parametrelerinde bozulmayla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmanın kısıtlı yönlerinden biri, hasta popülasyonunun tek merkezli 3. basamak hastane ile sınırlı olmasıdır. Primer İmmün Yetmezlik prevalansının toplumda yüksek olmaması, hastalığın nadir hastalık grubunda yer alması ve merkezimizce takipli hasta sayısının fazla olmayışı sınırlayıcı faktör olmuştur. Bir diğer kısıtlayıcı yönü araştırma popülasyonundaki hastaların yaş ortalamasının nispeten genç olmasıdır. Sarkopeni sadece ileri yaşla ilgili değil eşlik eden inflamatuar süreçlerle ilişkili olsa da genç yaş grubunda muhtemelen hormonal koruyucu mekanizmalarla ilişkili olarak hasta grubu ve kontrol grubu arasında sarkopeni parametreleri açısından istatiksel olarak belirgin fark saptanmamıştır ve az sayıda hastada sarkopeni saptanmıştır. Bu çalışmanın bir başka kısıtlayıcı yönü kas kütlesi ölçümü için BIA yöntemi kullanılmış olmasıdır. BIA kolay ulaşılabilirliği ve taşınabilirliği, uygun fiyatlı oluşu, kolay uygulanabilir oluşu ve radyasyon riski olmayışı nedeniyle klinik pratikte ve araştırmalarda kullanım için uygun görülse de EWGSOP2 tarafından altın standart olarak belirtilen yöntemler MRG ve BT'dir. Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, literatürde PİY hasta grubu ve sarkopeni ile ilişkili yapılmış çalışma olmamasıdır. Benzer etyopatogenez mekanizmaları ile ilişkilendirilirelerek edinsel immün yetmezlik hastalarında sarkopeniye yönelik yapılmış çalışmalar mevcuttur. Çalışmamız bu yönden literatüre katkı sağlayacaktır. Hastaların sadece kas kütlesi yönünden değil kas fonksiyonlarının ve kas kalitelerinin de değerlendirilmiş olması ve sarkopeni tanısında en güncel ve geniş kılavuzlardan EWGSOP2 tanı kriterleri ve algoritmasının referans alınıp kullanılmış olması çalışmanın diğer güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

VI.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada PİY hastaları ve kronik hastalığı olmayan kontrol grubu hastaları sarkopeni parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Sarkopeni tarama testi olarak kullanılan, sonucuna göre hastaların sarkopeni açısından şüpheli kabul edildiği SARC-F testi sonucu PİY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. El sıkma gücü, iskelet kası kütlesi, yağsız kas kütlesi gibi diğer sarkopeni parametreleri PİY grubunda daha düşük; TUG testi PİY grubunda daha yüksek çıkmış ancak gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İskelet kas kalitesinde, artmış sedimantasyon ve düşük albümin değeri ile azalma olduğu saptanmıştır. İnflamasyonun sarkopeni için önemli risk faktörlerinden birisi olduğu bilinmekte olup, PİY grubunda eşlik eden enfeksiyonlar, malabsrobsiyonlar, otoimmün tablolar bu riski daha da artırır. Sarkopeni parametreleri arasında istatiksel fark olmayışı hasta popülasyonunun yaş ortalamasının genç oluşu ve araştırmadaki vaka sayısının az oluşu ile ilişkilendirilmiştir. Ancak elde edilen veriler PİY hastalarında sarkopeni tablosunun beklenenden daha erken yaşlarda ortaya çıkabileceğini düşündürtmüştür, bu hastalarda sarkopeni açısından tarama ve takip programlarına daha erken yaşta başlanması uygun olacaktır. Eşlik eden enfeksiyonlar, bronşiektazi, gastrointestinal sistem tutulumu gibi olası ek patolojiler bu hasta grubunda sık görüldüğünden ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğundan, sarkopeninin de bu tabloya eklenmesi PİY hastaları için prognozu olumsuz etkileyecek bir faktör olacaktır. Bu nedenle sarkopenik bireylerin erken teşhisi ve kontrolü oldukça önemlidir. Olası sarkopeni gelişimi için öncesinde önlemler alınmasının, hastaların bilgilendirilmesinin, doğru beslenme ve uygun egzersizler açısından hastaların yönlendirilmelisinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu alanda

daha geniş hasta popülasyonu ile çalışmalar yapılması, elde edilecek verilerin genelleştirilmesi için faydalı olacaktır.

VII.ÖZET

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARINDA SARKOPENİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Primer İmmün Yetmezlikler (PİY); bağışıklık sisteminin gelişimini ve fonksiyonunu etkileyerek enfeksiyonların görülme sıklığında ve şiddetinde artışa yol açan ve ek olarak otoimmün, otoinflamatuar durumlar ve malignitelerin eşlik ettiği multisistemik hastalıklardır. Sarkopeni, genellikle geriatrik yaş grubunun hastalığı olarak görülse de birçok kronik hastalıkta görülme sıklığının arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ve patogeneze yönelik çeşitli mekanizmalar ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada PİY hastalarında sarkopeni parametrelerini değerlendirmek ve sarkopeni görülme sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya PİY tanısıyla takipli 19 hasta ve 38 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Antropometrik ölçümleri, dinamometre ile el sıkma gücü ölçümü, (SARC-F) anketi, Biyoelektrik İmpedans Analizi (BIA) ölçümü ve Timed-Up and Go test (TUG) testi yapıldı.

Bulgular: PİY grubunun yaş ortalaması 45,74 ± 13,87, kontrol grubunun 45,34 ± 13,15'ti. SARC-F skoruyla PIY grubunda sarkopeni olasılığının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). PİY grubunda 2 (%10,53), kontrol grubunda 1 (%2,63)) vakada sarkopeni saptandı. İskelet kası kütlesi, el sıkma gücü, yağsız kas kütlesi değerlerinin PİY grubunda kontrol grubuna göre daha düşük TUG testinin PİY grubunda daha yüksek ölçüldü ancak istatiksel olarak iki grup arasında fark saptanmadı. Korelasyon analizinde iskelet kası kalitesinin albümin ve kreatinin ile pozitif, sedimentasyon ve TUG testi ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü.

Sonuç: Elde edilen verilerle, PİY hastalarında sarkopeni tablosunun beklenenden daha erken yaşlarda ortaya çıkabileceğini saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Primer İmmün Yetmezlik, Sarkopeni, İnflamasyon

VIII.ABSTRACT

EVALUATION OF SARCOPENIA PARAMETERS IN PRIMARY IMMUNODEFICIENCY PATIENTS

Introduction and Objective: Primary Immunodeficiencies (PIDs) are multisystemic diseases that impair the development and function of the immune system, leading to increased frequency and severity of infections. Additionally, they are often accompanied by autoimmune, autoinflammatory conditions, and malignancies. Although sarcopenia is commonly considered a disease of the geriatric population, various studies have demonstrated an increased prevalence of sarcopenia in numerous chronic diseases, and several mechanisms underlying its pathogenesis have been identified. This study aims to evaluate sarcopenia parameters in patients with PID and investigate the prevalence of sarcopenia in this population.

Materials and Methods: Nineteen patients diagnosed with PID and 38 healthy volunteers were included in the study. Anthropometric measurements, handgrip strength using a dynamometer, the SARC-F questionnaire, Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), and the Timed-Up and Go (TUG) test were performed.

Results: The mean age was 45.74 ± 13.87 years in the PID group and 45.34 ± 13.15 years in the control group. The SARC-F score indicated a statistically significant higher probability of sarcopenia in the PID group compared to the control group ($p<0.001$). Sarcopenia was detected in 2 (10.53%) cases in the PID group and in 1 (2.63%) case in the control group. Although skeletal muscle mass, handgrip strength, and lean body mass values were lower in the PID group compared to the control group, and the TUG test results were higher in the PID group, the differences were not statistically significant. Correlation analysis revealed a positive correlation between skeletal muscle

quality and albumin and creatinine levels, while a negative correlation was observed with sedimentation rate and TUG test results.

Conclusion: The findings suggest that sarcopenia may develop at an earlier-than-expected age in patients with PID.

Keywords: Primary Immunodeficiency, Sarcopenia, Inflammation

IX.KAYNAKLAR

1. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2018 Sep 12;14.
2. Primary immunodeficiency and autoimmunity A comprehensive review.
3. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalances and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkeytwo centers study. J Clin Immunol. 2013 Jan 1;33(1):74–83.
4. Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. J Korean Med Sci [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 21];37(18). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35535373/
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Vol. 48, Age and Ageing. Oxford University Press; 2019. p. 16–31.
6. Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Ferreira S, Amaral TF. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. European Journal of Clinical Nutrition 2016 70:9 [Internet]. 2016 May 11 [cited 2025 Jan 21];70(9):1046–51. Available from: https://www.nature.com/articles/ejcn201673
7. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Savera G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. Aging Clin Exp Res [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Jan 21];29(1):19–27. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-016-0717-0

8. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: Evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. In: Proceedings of the Nutrition Society. Cambridge University Press; 2015. p. 355–66.

9. Oliveira VHF, Borsari AL, Webel AR, Erlandson KM, Deminice R. Sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition 2020 74:7 [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2025 Jan 21];74(7):1009–21. Available from: https://www.nature.com/articles/s41430-020-0637-0

10. SeyedAlinaghi SA, Ghayomzadeh M, Mirzapour P, Maroufi SF, Pashaei Z, Ali Z, et al. A systematic review of sarcopenia prevalence and associated factors in people living with human immunodeficiency virus. J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Jan 21];14(3):1168. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10235901/

11. Dudgeon WD, Phillips KD, Carson JA, Brewer RB, Durstine JL, Hand GA. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. HIV Med [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2025 Jan 21];7(5):299–310. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-1293.2006.00380.x

12. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. Vol. 5, Science Immunology. American Association for the Advancement of Science; 2020.

13. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. Allergy Asthma Proc. 2019 Nov 1;40(6):465–9.

14. Agammaglobulinemia o c bruton.

15. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018 Jan 1;38(1):96–128.

16. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Oct 1;42(7):1473–507.

17. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. Immunol Res. 2018 Jun 1;66(3):367–80.

18. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Vol. 16, Expert Review of Clinical Immunology. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 717–32.

19. Goudouris ES. Immunodeficiencies: non-infectious manifestations. Vol. 97, Jornal de Pediatria. Elsevier Editora Ltda; 2021. p. S24–33.

20. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. Vol. 34, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2008. p. 129–40.

21. WHIM_10_Warning_Signs_Flyer_FINAL_188c5dd074.

22. Goudouris ES. Immunodeficiencies: non-infectious manifestations. Vol. 97, Jornal de Pediatria. Elsevier Editora Ltda; 2021. p. S24–33.

23. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, Adoue D, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Nov 1;140(5):1388-1393.e8.

24. Hoyt KJ, Chatila TA, Notarangelo LD, Hazen MM, Janssen E, Henderson LA. The immunologic features of patients with early-onset and polyautoimmunity. Clinical Immunology. 2020 Feb 1;211.

25. Hauck F, Voss R, Urban C, Seidel MG. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Jan 1;141(1):59-68.e4.

26. Kebudi R, Kiykim A, Sahin MK. Primary Immunodeficiency and Cancer in Children; A Review of the Literature. Curr Pediatr Rev. 2019 Sep 17;15(4):245–50.

27. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Mar 1;141(3):1028–35.

28. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood [Internet]. 2012;119(7):1650–7. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/119/7/1650/1356365/zh800712001650.pdf

29. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009 Oct;124(4):658–64.

30. Kobrynski LJ, Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. Clinical Immunology. 2011 Jun 1;139(3):238–48.

31. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010 Feb;125(2 SUPPL. 2).

32. Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. Vol. 111, Journal of Allergy and Clinical Immunology. Mosby Inc.; 2003.

33. Notarangelo LD, Sorensen R. Is it necessary to identify molecular defects in primary immunodeficiency disease? Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008 Dec;122(6):1069–73.

34. Platt CD, Zaman F, Bainter W, Stafstrom K, Almutairi A, Reigle M, et al. Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 Feb 1;147(2):723–6.

35. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. Clin Exp Immunol. 2012 Aug;169(2):172–81.

36. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clinical Immunology. 2010 Oct 1;137(1):21–30.

37. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: Recognition, diagnosis, and management. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;124(6).

38. Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. Vol. 22, Nature Reviews Genetics. Nature Research; 2021. p. 216–34.

39. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. Vol. 28, Human Molecular Genetics. Oxford University Press; 2019. p. R15–23.

40. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. J Nutr. 1997 May 1;127(5):990S-991S.

41. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymstleld SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico [Internet]. Vol. 147. 1998. Available from: http://aje.oxfordjournals.org/

42. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2010 Apr 13;39(4):412–23.

43. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative Definitions of Sarcopenia, Lower Extremity Performance, and Functional Impairment with Aging in Older Men and Women. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2007 May 1 [cited 2025 Jan 6];55(5):769–74. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x

44. Goodpaster BH, Study for the HA, Park SW, Study for the HA, Harris TB, Study for the HA, et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. The Journals of Gerontology: Series A [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2025 Jan 6];61(10):1059–64. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/gerona/61.10.1059

45. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing. 2014 Nov 1;43(6):48–759.

46. Cho YJ, Lim YH, Yun JM, Yoon HJ, Park M. Sex- and age-specific effects of energy intake and physical activity on sarcopenia. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1).

47. Bahat G, Saka B, Tufan F, Akin S, Sivrikaya S, Yucel N, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and

nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. Aging Male. 2010 Sep;13(3):211–4.

48. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. Aging Clin Exp Res. 2017 Feb 1;29(1):11–7.

49. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A contemporary health problem among older adult populations. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020.

50. Dickinson JM, Volpi E, Rasmussen BB. Exercise and nutrition to target protein synthesis impairments in aging skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev. 2013 Oct;41(4):216–23.

51. Anderson LJ, Liu H, Garcia JM. Sex differences in muscle wasting. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 29];1043:153–97. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-70178-3_9

52. Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, et al. Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. Sci Rep. 2013;3.

53. Ardeljan AD, Hurezeanu R. Sarcopenia. StatPearls [Internet]. 2023 Jul 4 [cited 2025 Jan 9]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560813/

54. Bianca Maria Scicchitano ER, AM. Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases the critical role of IGF-1.

55. Lu L, Tian L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen. Journal of Endocrinology. 2023 Oct 1;259(1).

56. Nappi A, Moriello C, Morgante M, Fusco F, Crocetto F, Miro C. Effects of thyroid hormones in skeletal muscle protein turnover. Journal of

Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. Walter de Gruyter GmbH; 2024.

57. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. Vol. 197, Journal of Endocrinology. 2008. p. 1–10.

58. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. Vol. 11, Nutrients. MDPI AG; 2019.

59. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. Vol. 11, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2008. p. 693–700.

60. Kwon YN, Yoon SS. Sarcopenia: Neurological Point of View. J Bone Metab. 2017;24(2):83.

61. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. Vol. 2012, International Journal of Endocrinology. 2012.

62. Ferrucci L, Penninx BWJH, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in Muscle Strength Explains Accelerated Decline of Physical Function in Older Women With High Interleukin-6 Serum Levels. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2025 Jan 11];50(12):1947–54. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1532-5415.2002.50605.x

63. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-α With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women: The Health ABC Study. The Journals of Gerontology: Series A [Internet]. 2002 May 1 [cited 2025 Jan 11];57(5):M326–32. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/gerona/57.5.M326

64. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons:

Associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2009;64(11):1183–9.

65. Tumor necrosis factor-α and muscle wasting a cellular perspective.

66. Li X, Moody MR, Engel D, Walker S, Clubb FJ, Sivasubramanian N, et al. Cardiac-Specific Overexpression of Tumor Necrosis Factor-Causes Oxidative Stress and Contractile Dysfunction in Mouse Diaphragm [Internet]. 2000. Available from: http://www.circulationaha.org

67. Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, Kashiabara JA, Vannier E. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. Vol. 5, SpringerPlus. SpringerOpen; 2016.

68. Ding J, Yang G, Sun W, Li Y, Wang N, Wang J, et al. Association of interleukin-6 with sarcopenia and its components in older adults: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. Ann Med. 2024;56(1).

69. Atmis V, Yalcin A, Silay K, Ulutas S, Bahsi R, Turgut T, et al. The relationship between all-cause mortality sarcopenia and sarcopenic obesity among hospitalized older people. Aging Clin Exp Res. 2019 Nov 1;31(11):1563–72.

70. Beaudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017 Apr 1;8(2):238–44.

71. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016 Mar 1;7(1):28–36.

72. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. J Nutr Health Aging. 2018 Oct 1;22(8):898–903.

73. Bahat G, Yilmaz O, Oren MM, Karan MA, Reginster JY, Bruyère O, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the SARC-F to assess sarcopenia: methodological report from European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group. Eur Geriatr Med [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Jan 11];9(1):23–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34654275/

74. Kis HC. SARC-F scale adapting Turkish and validity of over the age of 65 individulas (Thesis publication number:554204) [Master's thesis, Acıbadem Mehmet Ali Aydinlar University]. National thesis center [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 11]. Available from: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=rEMtOx2_EOGGx-ZRCnWtyw&no=6rI7LjIE23JjVPPLZIRe5A

75. Yilmaz O, Bahat G. Important points to consider during practical application and in the validation studies of SARC-F tool to screen sarcopenia [letter]. Vol. 15, Clinical Interventions in Aging. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 877–8.

76. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. The Lancet. 2015 Jul 18;386(9990):266–73.

77. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): Study protocol. Pilot Feasibility Stud. 2016 Sep 23;2(1).

78. Snih S Al, Markides KS, Ray L, Ostir G V., Goodwin JS. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. J Am Geriatr Soc

[Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 12];50(7):1250–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12133020/

79. Liu C ju, Marie D, Fredrick A, Bertram J, Utley K, Fess EE. Predicting hand function in older adults: evaluations of grip strength, arm curl strength, and manual dexterity. Aging Clin Exp Res. 2017 Aug 1;29(4):753–60.

80. Bahat G, Aydin CO, Tufan A, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Muscle strength cutoff values calculated from the young reference population to evaluate sarcopenia in Turkish population. Aging Clin Exp Res. 2021 Oct 1;33(10):2879–82.

81. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. BMC Geriatr. 2016;16(1):1–10.

82. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. https://doi.org/101139/H08-075 [Internet]. 2008 Oct [cited 2025 Jan 12];33(5):997–1006. Available from: https://cdnsciencepub.com/doi/10.1139/H08-075

83. Buckinx F, Reginster JY, Dardenne N, Croisiser JL, Kaux JF, Beaudart C, et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: A cross-sectional study Epidemiology of musculoskeletal disorders. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16(1).

84. Yilmaz O, Bahat G. Suggestions for assessment of muscle mass in primary care setting. Vol. 20, Aging Male. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 168–9.

85. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and

women: The Geelong osteoporosis study. Calcif Tissue Int. 2014;94(4):363–72.

86. Bahat G, Cruz-Jentoft A. Putting Sarcopenia at the Forefront of Clinical Practice. Vol. 1, European Journal of Geriatrics and Gerontology. Galenos Publishing House; 2019. p. 43–5.

87. Bahat G, Tufan A, Kilic C, Aydın T, Akpinar TS, Kose M, et al. Cut-off points for height, weight and body mass index adjusted bioimpedance analysis measurements of muscle mass with use of different threshold definitions. Aging Male. 2021;23(5):382–7.

88. Bahat G, Kilic C, Ilhan B, Karan MA, Cruz-Jentoft A. Association of different bioimpedanciometry estimations of muscle mass with functional measures. Geriatr Gerontol Int [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jan 13];19(7):593–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ggi.13668

89. Morgan MY, Madden AM. The assessment of body composition in patients with cirrhosis. Vol. 23, Eur J Nucl Med. 1996.

90. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Apr 1;9(2):269–78.

91. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley J, Cesari M, Onder G, et al. Author manuscript; available in PMC. Vol. 12, J Nutr Health Aging. 2014.

92. Galindo Martín CA, Monares Zepeda E, Lescas Méndez OA. Bedside Ultrasound Measurement of Rectus Femoris: A Tutorial for the Nutrition Support Clinician. J Nutr Metab. 2017;2017.

93. Eşme M, Karcıoğlu O, Öncel A, Ayçiçek GŞ, Deniz O, Ulaşlı SS, et al. Ultrasound Assessment of Sarcopenia in Patients With Sarcoidosis. Journal of Ultrasound in Medicine [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jan

13];41(4):951–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jum.15780

94. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. JAMA [Internet]. 2011 Jan 5 [cited 2025 Jan 13];305(1):50–8. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/644554

95. Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. Age Ageing [Internet]. 2003 May 1 [cited 2025 Jan 13];32(3):315–20. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/ageing/32.3.315

96. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMC Med [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2025 Jan 13];14(1):215. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5178082/

97. Dudgeon WD, Phillips KD, Carson JA, Brewer RB, Durstine JL, Hand GA. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. HIV Med [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2025 Jan 14];7(5):299–310. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-1293.2006.00380.x

98. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2020 Dec 1;64:101185.

99. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Patients With Primary Immunodeficiency. Vol. 11, Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013. p. 1050–63.

100. Schwimmer D, Glover S. Primary Immunodeficiency and the Gut. Gastroenterol Clin North Am. 2019 Jun 1;48(2):199–220.

101. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. Blood [Internet]. 2010 Jul 8 [cited 2025 Jan 14];116(1):7. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2904582/

102. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol [Internet]. 2007 May 14 [cited 2025 Jan 14];27(3):308–16. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-007-9075-1

103. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. Clinical Immunology. 1999 Jul 1;92(1):34–48.

104. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. J Nutr Health Aging. 2018 Dec 1;22(10):1148–61.

105. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Jan 13];43(6):748. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4204661/

106. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. Age Ageing [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Jan 13];51(2):afac003. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8840798/

107. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Jan 13];33(6):929. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4208946/

108. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jan 13];10(5):956. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6818450/

109. Bischoff-Ferrari HA. Validated treatments and therapeutic perspectives regarding nutritherapy. J Nutr Health Aging. 2009 Oct 1;13(8):737–41.

110. Papanicolaou DA, Ather SN, Zhu H, Zhou Y, Lutkiewicz J, Scott BB, et al. A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. J Nutr Health Aging [Internet]. 2013 [cited 2025 Jan 13];17(6):533–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732550/

111. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet]. 2011 [cited 2025 Jan 13];2(3):153–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031847/

112. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo MET. ACE inhibitors as a therapy for sarcopenia — Evidence and possible mechanisms. J Nutr Health Aging. 2008 Sep 1;12(7):480–5.

113. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo MET. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. CMAJ : Canadian Medical Association Journal [Internet]. 2007 Oct 9 [cited 2025 Jan 13];177(8):867. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1995143/

114. Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpinar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. Clinical Nutrition. 2016 Dec 1;35(6):1557–63.

115. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr [Internet]. 1988 [cited 2025 Jan 26];48(1):16–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3389323/

116. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. American Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 1996 [cited 2025 Jan 26];64(3 SUPPL.). Available from: https://www.researchgate.net/publication/14423192_Why_bioelectrical_impedance_should_be_used_for_estimating_adiposity

117. Pinto Neto LF da S, Sales MC, Scaramussa ES, da Paz CJC, Morelato RL. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. The Brazilian Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Jan 26];20(1):99. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9425396/

118. Martins LC, Oliveira e Silva MP, dos Santos ACO, da Silveira VM, de Araújo PSR. Prevalence and associated factors related to sarcopenia in people living with HIV/AIDS. BMC Infect Dis [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jan 27];24(1):933. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11385512/

119. Melo DB de, Pereira RMR, Sini B, Levy D, Takayama L, Kokron CM, et al. Bone Mineral Density is Related to CD4+ T Cell Counts and Muscle Mass is Associated with B Cells in Common Variable Immunodeficiency Patients. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets [Internet]. 2023 Aug 23 [cited 2025 Jan 27];24(2):242–54. Available from: https://www.eurekaselect.com/article/133911

120. Kear BM, Guck TP, McGaha AL. Timed Up and Go (TUG) Test: Normative Reference Values for Ages 20 to 59 Years and Relationships With Physical and Mental Health Risk Factors. J Prim Care Community Health [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Jan 28];8(1):9. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5932649/

121. BRIGDEN ML. Clinical Utility of the Erythrocyte Sedimentation Rate. Am Fam Physician [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2025 Jan 28];60(5):1443–50. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/1999/1001/p1443.html

122. Jiang Y, Yang Z, Wu Q, Cao J, Qiu T. The association between albumin and C-reactive protein in older adults. Medicine [Internet]. 2023 Aug 25 [cited 2025 Jan 28];102(34):e34726. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10470798/

123. Van Atteveld VA, Van Ancum JM, Reijnierse EM, Trappenburg MC, Meskers CGM, Maier AB. Erythrocyte sedimentation rate and albumin as markers of inflammation are associated with measures of sarcopenia: a cross-sectional study. BMC Geriatr [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2025 Jan 29];19(1):233. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6712841/