

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ 15 (GDF15)' İN YAYGIN DEĞİŞKEN
İMMÜN YETMEZLİK (COVID) HASTALARINDA TANISAL DEĞERİNİN VE
OTOİMMÜNİTE BELİRTECİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. GÖNÜL KARATOPUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. FATİH ÇÖLKESEN

KONYA 2025

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ 15 (GDF15)' İN YAYGIN DEĞİŞKEN
İMMÜN YETMEZLİK (COVID) HASTALARINDA TANISAL DEĞERİNİN VE
OTOİMMÜNİTE BELİRTECİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. GÖNÜL KARATOPUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. FATİH ÇÖLKESEN

KONYA 2025

TEŐEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrubesini paylaşan, yol gösteren tez danışmanı sayın hocam Doç. Dr. Fatih ÇÖLKESEN'e,

Tezimi hazırlarken desteklerini her daim yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. şevket ARSLAN'a, Doç. Dr. Eray YILDIZ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Selin UĞRAKLI'ya, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve sekreterlerimize,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşarak rehberlik eden başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tezimin yürütölmesi için 24TU18013 no'lu projemize vermiş olduğu desteklerden dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum uzmanlarıma, sayın meslektaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her daim yanımda olan değerli aileme, desteklerini esirgemeyen kardeşim Tülin KARATOPUK ve Dr. Çiğdem ATEŐ başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma sonsuz teőkükür ederim.

ÖZET

Büyüme Farklılaşma Faktörü 15 (GDF15)' in Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik(CVID) Hastalarında Tanısal Değerinin Ve Otoimmünite Belirteci Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması

Dr. Gönül KARATOPUK, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

Amaç: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) tekrarlayan enfeksiyonlar, malignite, otoimmünite gibi heterojen klinik tablolarla prezente olabilen bir hastalıktır. Otoimmün komplikasyonlar CVID hastalarının büyük çoğunluğuna eşlik etmektedir. Büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15), TGF- β süper ailesine ait bir sitokindir. Hipoksi, doku hasarı, inflamasyon, miyokardiyal iskemi ve malignite gibi çeşitli hücrel stres faktörlerine yanıt olarak ekspresyonu artan GDF15'in, psöriyazis, romatoid artrit, multiple skleroz (MS), tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM) gibi çeşitli hastalıklardaki rolü incelenmiştir. Mevcut çalışmada CVID hastalarında GDF15'in tanısal değeri ve otoimmünite için biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Otoimmün komplikasyonların erken tespiti ile klinik yönetimin kolaylaşması, hastaların yaşam kalitesi ve süresinin uzatılması ile sağlık maliyetlerinin azaltılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin İmmünoloji ve Alerji kliniğinde Nisan 2024 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında takipli olan 18-70 yaş aralığındaki 80 CVID hastası ve 40 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. CVID hastaları otoimmün hastalık bulunanlar ve bulunmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. CVID hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum GDF15 düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca GDF15'in, CVID tanısını koymada kullanılabilirliği ve CVID hastalarında otoimmünite belirteci olarak kullanılabilirliği araştırıldı.

Bulgular: CVID hastalarının %52,5(n=42)'inde otoimmün hastalık bulunmaktaydı. CVID(+) otoimmün hastalığı olanların %61,9(n=26)'u, CVID(+) otoimmün hastalığı olmayanların %55,3(n=21)'ü, kontrol grubunun ise %52,5(n=21)'i kadın cinsiyetti. CVID otoimmün hastalığı bulunan kişilerin yaş ortalaması 38,2 \pm 13,6 , CVID otoimmün hastalığı bulunmayan kişilerin yaş ortalaması 39,6 \pm 13,1 , kontrol grubunun yaş ortalaması 39,1 \pm 3,8 idi ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0,701). CVID(+) otoimmün hastalığı olan grubun GDF15 değerleri, otoimmün hastalığı olmayan CVID hastaları ve kontrol grubunun GDF15 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir (**p<0,001**; GDF15 değerleri sırasıyla 2205, 1526 ve 1083 pg/ml). CVID hastalığı tanısında biyobelirteç olarak GDF15 düzeyleri için AUC (eğri altında alan) değeri 0,769, % 95 güven aralığı 0,687-0,852, kesim noktası 1651 pg/ml ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p<0,001**'dir. Sensivitesi % 52,5, spesifitesi % 87,5'dir. Pozitif prediktif değeri %89,36; negatif prediktif değeri %52,04'tür. CVID hastalarında otoimmünite belirteci olarak GDF15 düzeyleri için ROC analizinde AUC (eğri altında alan) değeri 0,683, % 95 güven aralığı 0,581-0,785, kesim noktası 1564 pg/ml ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p<0,001**'dir. Sensitivitesi % 67,9, spesifitesi % 64,3'dir. Multivariate lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre serum GDF15 değeri normalden yüksek olan CVID hastalarında, normal veya düşük olan CVID hastalarına göre

otoimmünite gelişme riskinin yaklaşık 5 kat arttığı gösterilmiştir (OR:5,164, %95 güven aralığı 1,386-19,241, **p=0,014**).

Sonuç: Mevcut çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde serum GDF15 düzeyi, COVID hasta grubunu sağlıklı bireylerden ayırmada ve COVID hasta grubunda otoimmün komplikasyonları öngörmeye yardımcı bir biyobelirteç olabilir. Ancak GDF15'in COVID hasta gruplarındaki rolünü inceleyen, tedavi hedefi olarak kullanılabilirliğinin araştırılacağı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: yaygın değişken immün yetmezlik, GDF15, otoimmünite, belirteç, biyobelirteç

ABSTRACT

Investigation of the Diagnostic Value and Usability of Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) as a Marker of Autoimmunity in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID)

Dr. Gönül KARATOPUK, Specialist Thesis, Konya, 2025

Objective: Common Variable Immunodeficiency (CVID) is a disease that can present with heterogeneous clinical manifestations such as recurrent infections, malignancy, and autoimmunity. Autoimmune complications accompany the majority of CVID patients. Growth differentiation factor 15 (GDF15) is a cytokine belonging to the TGF- β superfamily. The expression of GDF15 increases in response to various cellular stress factors such as hypoxia, tissue damage, inflammation, myocardial ischemia, and malignancy, and its role has been investigated in several diseases including psoriasis, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis (MS), and type 1 diabetes mellitus (type 1 DM). In the present study, it was aimed to evaluate the diagnostic value of GDF15 in CVID patients and its usability as a biomarker for autoimmunity. With the early detection of autoimmune complications, it is targeted to facilitate clinical management, improve patients' quality of life and survival, and reduce healthcare costs.

Method: At Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Adult Immunology and Allergy Clinic, between April 2024 and May 2025, 80 CVID patients aged between 18-70 years and a control group of 40 individuals were included in the study. CVID patients were divided into two groups as those with and without autoimmune diseases. Serum GDF15 levels were compared between the CVID patient group and the control group. In addition, the usability of GDF15 in diagnosing CVID and its usability as a biomarker for autoimmunity in CVID patients was investigated.

Results: Autoimmune disease was present in 52.5% (n=42) of CVID patients. Of those with CVID(+) autoimmune disease, 61.9% (n=26) were female, 55.3% (n=21) of those with CVID(+) without autoimmune disease were female, and 52.5% (n=21) of the control group were female. The mean age was 38.2 \pm 13.6 years in CVID patients with autoimmune disease, 39.6 \pm 13.1 years in CVID patients without autoimmune disease, and 39.1 \pm 3.8 years in the control group, with no statistically significant difference between them (p=0.701). GDF15 values of the CVID(+) autoimmune disease group were found to be statistically significantly higher compared to the GDF15 values of CVID patients without autoimmune disease and the control group (p<0.001; GDF15 values were 2205, 1526, and 1083 pg/ml, respectively). For GDF15 levels as a biomarker in the diagnosis of CVID, the AUC (area under the curve) value was 0.769, 95% confidence interval 0.687–0.852, cut-off value 1651 pg/ml, and the level of statistical significance was p<0.001. Sensitivity was 52.5%, specificity was 87.5%. Positive predictive value was 89.36%; negative predictive value was 52.04%. For GDF15 levels as a biomarker of autoimmunity in CVID patients, in ROC analysis the AUC (area under the curve) value was 0.683, 95% confidence interval 0.581–0.785, cut-off value 1564 pg/ml, and the level of statistical significance was p<0.001. Sensitivity was 67.9%, specificity was 64.3%. According to the results of multivariate logistic regression analysis, in CVID patients with serum GDF15 values higher than normal, the risk of developing autoimmunity was shown to

be approximately 5 times higher compared to CVID patients with normal or low values (OR: 5.164, 95% confidence interval 1.386–19.241, p=0.014).

Conclusion: When the results of our present study are evaluated, serum GDF15 level may be a helpful biomarker in distinguishing the CVID patient group from healthy individuals and in predicting autoimmune complications in the CVID patient group. However, more comprehensive studies are needed to investigate the role of GDF15 in CVID patient groups and to evaluate its usability as a treatment target.

Keywords: common variable immun deficiency, GDF15, autoimmunity, marker, biomarker

İÇİNDEKİLER

ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR	xi
TABLolar.....	xiv
ŞEKİLLER	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)	3
2.1.1. Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanım ve epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. CVID patogenezi.....	3
2.1.3. CVID'nin klinik prezantasyonu ve komplikasyonları	5
2.1.4. CVID tanısı ve laboratuvar bulguları	12
2.1.5. Tedavi.....	14
2.2. Growth Differentiation Factor 15 (GDF15).....	16
2.2.1. GDF15 ve metabolizma üzerindeki rolü	16
2.2.2. Gebelikte GDF15'in rolü	18
2.2.3. Kanser patogenezinde GDF15'in rolü.....	19
2.2.4. Nörodejeneratif hastalıklarda GDF15'in rolü	20
2.2.5. GDF15 ve otoimmün hastalıklar	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklemin Belirlenmesi.....	25
3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi	25
3.3. Çıkar Çatışması	26
4.BULGULAR	27

5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	50
8.1. Ek-1: Hasta Onam Formu	50
8.2. Ek-2: Kontrol Grubu Onam Formu	51
.....	51

KISALTMALAR

ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
AMA	: Anti mitokondriyal antikor
ANA	: Antinükleer antikor
Anti-dsDNA	: Anti double strand DNA
ASMA	: Anti smooth muscle antikor
AZA	: Azatioprin
BAFF	: B hücre aktive edici faktör
BCR	: B hücresi reseptörü
BDNF	: beyinden türetilen nörotrofik faktör
CH	: Crohn hastalığı
CMV	: sitomegalovirüs
CRP	: C reaktif protein
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
DM	: Diabetes Mellitus
ESID	: Avrupa Bağışıklık Yetmezlikleri Derneği
GDF15	: Büyüme Farklılaşma Faktörü 15
GDNF	: Glial Hücreden Türeyen Nörotrofik Faktör
GFRAL	: GDNF ailesi reseptör alfa benzeri protein
GLILD	: Granümatöz ve Lenfositik İntertisyel Akciğer Hastalıkları
Gr:	: gram
HCV	: Hepatit C virüsü
HHV-8	: Human Herpes Virus- 8
HİV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IgA	: immünoglobulin A
IgE	: immünoglobulin E
IgG	: immünoglobulin G

IgG1	: immüoglobulin IgG1
IgG2	: immüoglobulin IgG2
IgG3	: immüoglobulin IgG3
IgG4	: immüoglobulin IgG4
IgM	: immüoglobulin IgM
IL-2	: interlökin-2
IL-7	: interlökin-7
IL-10	: intrelökin-10
IL-12	: interlökin-12
IL-17	: interlökin-17
IL-23	: interlökin-23
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
IVIG	: intravenöz immüoglobulin
İBH	: inflamatuvar bağırsak hastalıkları
kg:	: kilogram
LKM	: Liver kidney microsomal antibody
ml	: mililitre
MMF	: mikofenolat mofetil
MS	:Multiple Skleroz
NAFLD	: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Alkolik olmayan steatohepatit
NRH	: Nodüler rejeneratif hiperplazi
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
PAH	: Pulmoner arteryel hipertansiyon
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
PBK	: Primer Biliyer Kolanjit
PD-1	: Programmed Death-1
PD-L1	: Programmed Death Ligand-1
Pg	: pikogram

SD	: standart sapma
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
Tgab	: Antitiroglobulin antikoru
TGF beta	: Doku Büyüme Faktörü beta
Th1	: T helper 1
TH17	: T helper 17
Treg	: Regülatör T hücreleri
TLR	: Toll benzeri reseptör
Tmab	: tiroglobulin mikrozomal antikoru
TNF α	: tümör nekroz faktör α
USIDNET	: Amerika Birleşik Devletleri İmmün Yetmezlik Ağı
ÜK	: Ülseratif kolit

TABLolar

Tablo 1: CVID'ye eşlik eden klinik komplikasyonlar ve dağılımları [11]	5
Tablo 2: USIDNET kayıt defterinden alınan verilere göre CVID hastalarında intestinal hastalıkların dağılımı [34]	8
Tablo 3: Hipogamaglobulineminin sekonder sebepleri [65].....	13
Tablo 4: ESİD 2019 tanı kriterleri [66].....	13
Tablo 5: CVID(+) Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun Cinsiyet Özellikleri	27
Tablo 6: CVID(+) Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun Antikor Özellikleri	28
Tablo 7: CVID (+) Otoimmün Hastalığı Olan Hastalarda Hastalıkların Görülme Durumları	29
Tablo 8: CVID(+) Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun Sayısal Parametrelerin Özelliklerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 9: CVID(+) Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun İmmüoglobulin ve İmmüoglobulin Subgrup Değerlerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 10: Cinsiyet ve Hastalık Durumuna Göre GDF15 Düzeylerinin Karşılaştırılması... 32	
Tablo 11: Antikor Sonuçlarına Göre GDF15 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 12: GDF15, İmmüoglobulinler, TMAB ve TGAB Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	34
Tablo 15: CVID Hastalık Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcılarda GDF-15 Düzeylerinin ROC Analizi.....	34
Tablo 16: GDF15 Düzeyine Göre CVID Hastalık Tanısı Olan Hastalarla İlgili Pozitif /Negatif Prediktif Değerin Hesaplanması	35
Tablo 13: Otoimmün Hastalık Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcıların GDF15 Düzeylerinin ROC Analizi.....	35
Tablo 14: GDF15 Düzeyine Göre Otoimmün Hastalık Tanısı Olan Hastalarla İlgili Pozitif /Negatif Prediktif Değerin Hesaplanması	36
Tablo 17: Otoimmün Hastalık Tanısında Etkili Değerlerin Belirlenmesine İlişkin Kurulan Lojistik Regresyon Regresyon Analizi	36

ŞEKİLLER

Şekil 1: CVID hastalarında B hücre gelişiminin disregülasyonu, enfektif ajanların tekrarlayan uyarımı ile olası CD21düşük B hücre üretimi [16]	4
Şekil 2: 68 yaş erkek, sarkoidoz (a, c) akciğer orta-üst alanlarda tutulum (beyaz oklar nodüller). 38 yaş, kadın GLILD’li CVID (b, d) akciğer alt alanlarda tutulum (siyah oklar retikülasyon) [28]	7
Şekil 3: USIDNET in CVID kohortunda otoimmün hastalıkların dağılımı [44]	10
Şekil 4: otoimmünitede B ve T hücre disregülasyonu [1].....	11
Şekil 5: GDF15 ekspresyonu [78].....	16
Şekil 6: GDF15’in metabolizma üzerindeki olası etkileri [82]	18
Şekil 7: CVID tanısı olan hastalarda ROC eğrisi	34
Şekil 8: Otoimmün tanısı olan hastalarda GDF15 ROC eğrisi	35

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) hastalığı bozulmuş B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünoglobulinlerin sentezinde yetersizlik ile karakterizedir. Tahmini insidansı 1:25.000-1:50.000 olup semptomatik primer immün yetmezliklerin (PID) %50'sinden fazlasını oluşturur [1]. Serum IgG düzeyinde azalma ile birlikte serum IgA ve/veya IgM düzeylerinde yaşa göre <-2 SD azalma, aşılara zayıf yanıt ve/veya izohemaglutininlerin olmaması ve hipogamaglobulineminin malignite ve ilaç etkisi gibi diğer nedenlerinin dışlanmış olması ile tanı konur.

CVID hastalığı tekrarlayan enfeksiyonların yanında granüloamatöz hastalıklar, malignite ve otoimmün hastalıklarla prezente olabilen heterojen bir hastalık grubudur. Otoimmünite CVID hastalarının yaklaşık %30'una eşlik eder [2]. Otoimmün sitopeniler görülen en yaygın komplikasyonlardandır. İmmün trombositik purpura (ITP) ve hemolitik anemi Evans sendromuyla beraber veya ayrı olarak görülebilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, vitiligo, sjögren, skleroderma, psoriasis, alopesi areata, otoimmün tiroidit, tip 1 diabetes mellitus, Behçet, multiple skleroz (MS), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), otoimmün enteropati eşlik edebilen diğer otoimmün komplikasyonları oluşturur.

Büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15) başlangıçta makrofaj inhibitör sitokin 1(MIC1) olarak keşfedilen dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) süper ailesine ait bir sitokindir. GDF15'in glial hücreden türetilmiş nörotrofik faktör (GDNF) ailesi reseptörü a-benzeri (GFRAL) yoluyla sinyal verdiği; GFRAL'in insan beyin sapında eksprese edildiği ve GDF15 aracılı anoreksiden sorumlu olduğu bulunmuştur [3].

Doğum öncesi gelişim için fizyolojik koşullarda GDF15 eksprese eden primer doku plasentadır ve 3.trimesterin başında en yüksek konsantrasyona ulaştığı bilinmektedir. Prostat, kalp, kolon, pankreas, karaciğer ve böbrekte de GDF15 ekspresyonu gözlenmiştir. Hipoksi, metformin, doku hasarı, inflamasyon, miyokardiyal iskemi ve malignite gibi çeşitli hücrel stres faktörlerine yanıt olarak GDF15 ekspresyon seviyeleri artabilir [4]. Serum GDF15 düzeyinin, hepatosellüler karsinom, multiple miyelom, küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolorektal, gastrik, over, melanom, meme ve oral kanserlerde hastalık progresyonu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik pankreatit kaynaklı pankreas kitlesini pankreas adenokarsinomundan ayırmak için biyobelirteç olarak GDF15 çalışılmıştır. CA19-9'a göre daha duyarlı olması sebebiyle daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir [5].

Yapılan birçok çalışmada GDF15 düzeyi, tip 1 diyabet, lupus, MS, romatoid artrit sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Tip 1 diyabet tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada beta hücrelerinde yüksek GDF15 aktivitesi tanımlanmış ve GDF15, Tip 1 diyabet için bir biyobelirteç olarak önerilmiştir [6]. Sistemik skleroz tanılı hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyonu olanlarda GDF15 serum seviyeleri olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur [7]. Bir başka çalışmada hastalık seyri stabil olan MS hastalarında serum GDF15 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Bu durum GDF15'in MS'te hastalık stabilitesi için bir biyobelirteç görevi görebileceğini düşündürmektedir [8].

Bu çalışmada, CVID tanılı hastalarda GDF15 serum düzeylerinin tanısasal önemi ve otoimmünite ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin İmmünoloji ve Alerji kliniğinde takipli olan 18-70 yaş aralığındaki 80 CVID hastası ve 40 kişilik sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. CVID hastaları, otoimmün hastalık bulunanlar ve bulunmayanlar olarak iki gruba ayrılarak gruplar arasında serum GDF15 düzeyleri kıyaslanmıştır. Serum GDF15 düzeylerinin, CVID hastalığı ve otoimmünite ile olan ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Klinik tecrübenin artışı ile tanı konulma oranları artmış; hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve komorbid durumları yönetmek önem kazanmıştır. Yalnızca otoimmünite ile prezente olup tanı alan vakalar olabildiği gibi tanılı hastaların klinik takiplerinde de otoimmün komplikasyonlar gelişebilmektedir. Otoimmün komplikasyonları öngörmek klinik yönetimi kolaylaştırarak hastaların yaşam kalitesini artırır. Komplikasyonların erken tespiti ile klinik yönetimin kolaylaşması mortalite ve morbidite oranlarını azaltarak sağlık maliyetinin azalmasına katkı sağlar. Çalışmamız otoimmünite ile CVID hastalığı arasındaki yakın ilişkiyi vurgulamakta, klinisyenlerin farkındalığını artırarak tanı gecikmesini engellemeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda CVID tanılı hastaların takiplerinde otoimmün komplikasyonların gelişebileceğini hatırlatmakta, klinik yönetimi kolaylaştırmayı hedeflemektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

2.1.1. Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanım ve epidemiyolojisi

Primer immün yetmezlikler (PİY) immün sistemin bir veya daha fazla bileşenindeki bozukluğa bağlı gelişen hastalıklardır. PİY'ler enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, alerji, otoimmünite, lenfoproliferasyon, malignite gibi heterojen klinik tablolar ile prezente olabilir. CVID semptomatik primer immün yetmezliklerin yarısından fazlasını oluşturur ve bozulmuş B hücre farklılaşmasına bağlı defektif immünoglobulin üretimi ile karakterizedir. Tahmini insidansı 1:25.000-1:50.000'dir [1]. 1953'te Janeway ve arkadaşları Haemophilus influenzae'ya bağlı menenjit atağı geçiren 39 yaşındaki kadın hastayı CVID'nin ilk vakası olarak bildirmiştir. Aynı zamanda vakaya tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bronşektazi, otit ve sinüzitin eşlik ettiği kaydedilmiştir. 1971'de Cooper ve arkadaşları hastalığın B hücre farklılaşma kusurundan kaynaklanabileceğini, hastalığın doğasında değişken hipogamaglobulineminin yer aldığını vurgulamıştır. 1974'te Douglas ve Geha ilk kez yaygın değişken immün yetmezlik tanımını kullanmıştır [9].

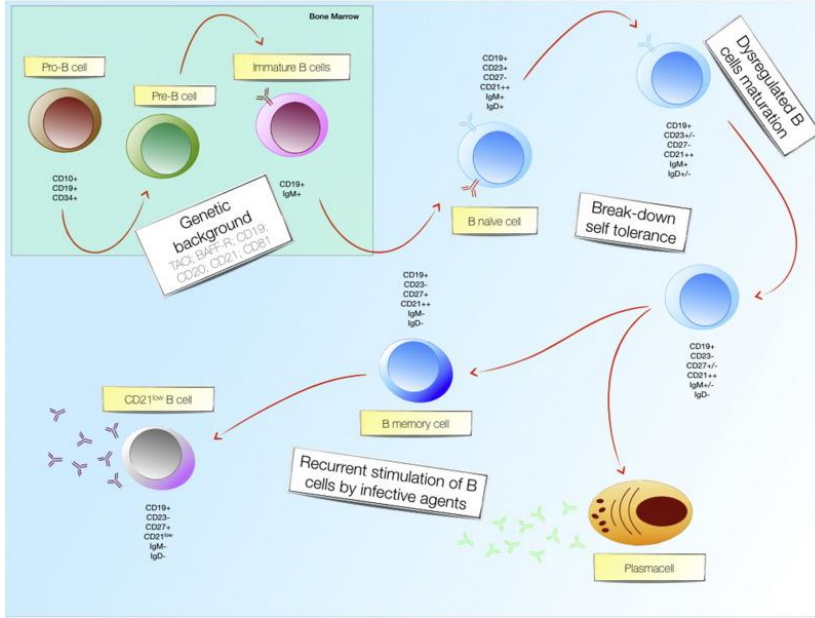
2004 ve 2012 yılları arasında Avrupa Bağışıklık Yetmezlikleri Derneği (ESID) kayıt defterinden alınan CVID verilerinde, hastaların yaklaşık %34'üne 10 yaşından önce tanı konulduğu; belirtilerin başlangıcı ile tanı konulmasına kadar geçen sürede 4 ile 5 yıllık bir gecikme olduğu belirlenmiştir [10]. New York'ta yapılmış bir başka çalışmada ise CVID hastalarının 20 ile 40 yaş arasında tanı aldığı ve tanıda ortalama 6 yıl kadar gecikme olduğu bildirilmiştir. Veriler değerlendirildiğinde semptomların başlangıç yaşının erkeklerde ortalama 24, kadınlarda ise 27 yaş olduğu görülmüştür [11].

2.1.2. CVID patogenezi

CVID hastalarında doğuştan gelen humoral immün yetmezlik mekanizması tam aydınlatılamamış olmakla birlikte bazı genetik kusurların ve immünolojik faktörlerin CVID kliniğinde rol oynadığı gösterilmiştir. CVID hastalarında CD20, CD81, ICOS, TACI, LRBA, TWEAK, CTLA-4, BAFF, nükleer faktör -kappa-B1 (NFKB1), sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), fosfatidilinositol 3-kinaz delta katalitik alt birimi (PIK3CD) gen mutasyonları tanımlanmıştır. İndüklenebilir T hücresi yardımcı uyarıcısı(ICOS) ve Tümör nekroz faktör reseptör ailesi (TNF a) üyeleri; TNFRSF13B (TACI), TNFRSF13C

(BAFF-R), TNFRSF12A (TWEAK) ve TNFRSF7 (CD27) B hücrelerinin olgunlaşması ve aktivasyonunda rol alırlar [12]. TACI, B hücresi reseptörünün (BCR) ve Toll benzeri reseptörleri (TLR) 7 ve 9'un işlevini düzenler. TACI'de görülen mutasyonlar B hücre aktivasyonu ve olgunlaşmasını bozarak otoimmün belirtilerin görülmesine yol açabilir [13].

CVID hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, CD21düşük B hücre oranlarının arttığı, switched memory B cells (CD19⁺CD27⁺IgM⁻IgD⁻) düzeylerinin ise azaldığı belirlenmiştir [14]. Bulgular otoimmün sitopeni ve splenomegali insidansı ile ilişkilendirilmiştir [15]. CD21düşük B hücre artışı; SLE, sjögren gibi otoimmün hastalıkların yanında HIV, HCV, CMV gibi kronik enfeksiyonlarda da gözlenmektedir. Araştırmacılar tekrarlayan enfeksiyonların, CD21düşük B hücre artışına neden olarak otoimmüniteyi tetikleyebileceğini öne sürmüştür [16].



Şekil 1: CVID hastalarında B hücre gelişiminin disregülasyonu, enfektif ajanların tekrarlayan uyarımı ile olası CD21düşük B hücre üretimi [16]

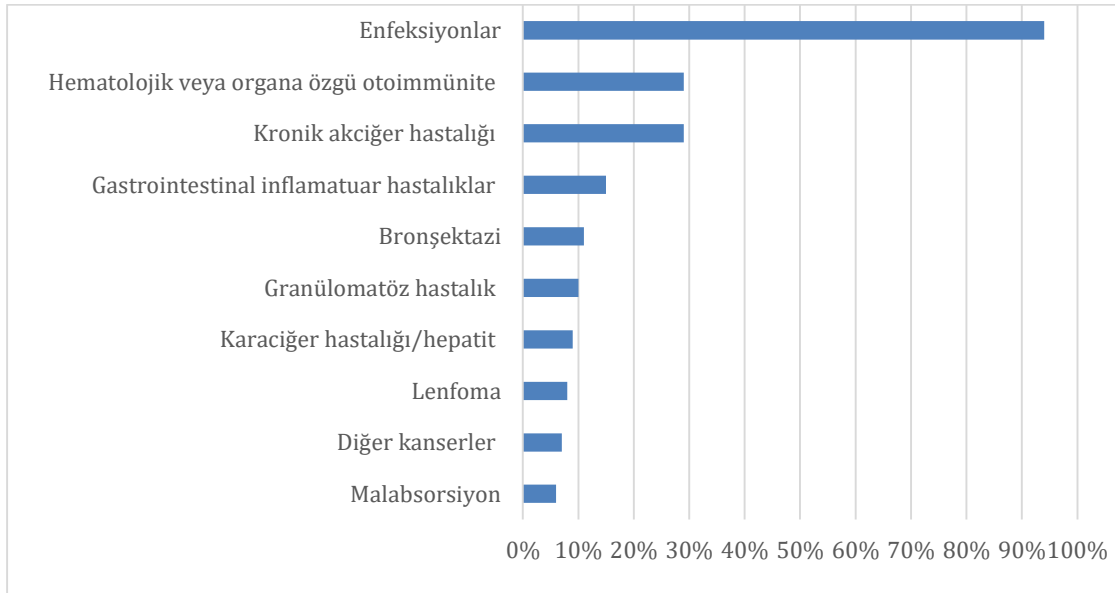
Dendritik hücreler T hücre yanıtında rol alan, antijen sunan hücrelerdir. Aynı zamanda naif B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasında rol alırlar. CVID'li hastalarda dendritik hücre sayısında azalma ve fonksiyon bozukluğu olduğu; ayrıca bu hücrelerin daha az IL-12 ürettikleri gösterilmiştir [17].

IL-7 lenfosit gelişiminde rol alan bir sitokindir. Bazı CVID hasta gruplarında IL-7 seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. IL-7 düzeyindeki artış CD8⁺ T lenfosit sayılarında artış ve apoptozda azalma ile ilişkilendirilmiştir [18].

2.1.3. CVID'nin klinik prezantasyonu ve komplikasyonları

New York merkezli bir çalışmada 473 CVID hastasından oluşan bir seride, 40 yıllık süre içerisinde oluşan komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Resnick ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada enfeksiyonlar(%94), otoimmünite(%29), kronik akciğer hastalığı(%29), gastrointestinal inflamatuvar hastalıklar(%15), bronşektazi(%11), granümatöz hastalık(%10), karaciğer hastalığı(%9), lenfoma(%8), diğer kanserler(%7) ve malabsorbsiyon(%6) olmak üzere farklı klinik prezantasyonların varlığı görülmüştür. Tekrarlayan enfeksiyonların yanında özellikle sitopenilerin eşlik ettiği otoimmün komplikasyonlardaki artış dikkat çekicidir [11].

Tablo 1: CVID'ye eşlik eden klinik komplikasyonlar ve dağılımları [11]



(Resnick. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood. 2012) [11]

2.1.3.1. Tekrarlayan enfeksiyonlar

CVID'nin tipik semptomları arasında solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistemi etkileyen enfeksiyonlar vardır. Sinopulmoner enfeksiyonlar; otitis media, sinüzit, bronşit ve pnömoni sık eşlik eder. Solunum yolu enfeksiyonlarında sık rastlanan etkenler s.pnömoni, h.influenzae gibi kapsüllü patojenlerdir. Pneumocystis ve Cytomegalovirus gibi fırsatçı patojenler daha nadir görülmektedir. Ancak CD4+ T hücre düzeyleri düşük olan CVID olgularında görülme sıklıkları artmaktadır [16].

CVID tanılı hastaların % 10-40'ında, en sık giardia lamblia olmak üzere campylobacter jejuni ve salmonella spp gibi patojenlerin neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonlar

görülmektedir. Kronik ishal, kilo kaybı olan vakalar mutlaka olası immün yetmezlik zemini açısından değerlendirilmelidir [19].

2.1.3.2. Pulmoner hastalıklar

Akciğer hastalıkları primer immün yetmezliklerde yaygındır. Tanıya götüren ilk semptomlardan biri olabildiği gibi morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli komplikasyonlardandır. COVID hastalarında tekrarlayan pnömoni atakları sık görülmektedir. IgM seviyelerindeki düşüklüğün, tekrarlayan pnömoni atakları ve bronşektazi gelişme riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir [20]. Pnömoninin nadir komplikasyonları arasında pnömosel ve kaviter lezyonlar yer almaktadır. Nadir komplikasyonların eşlik ettiği hastalar immün yetmezlik adına değerlendirilmelidir [21].

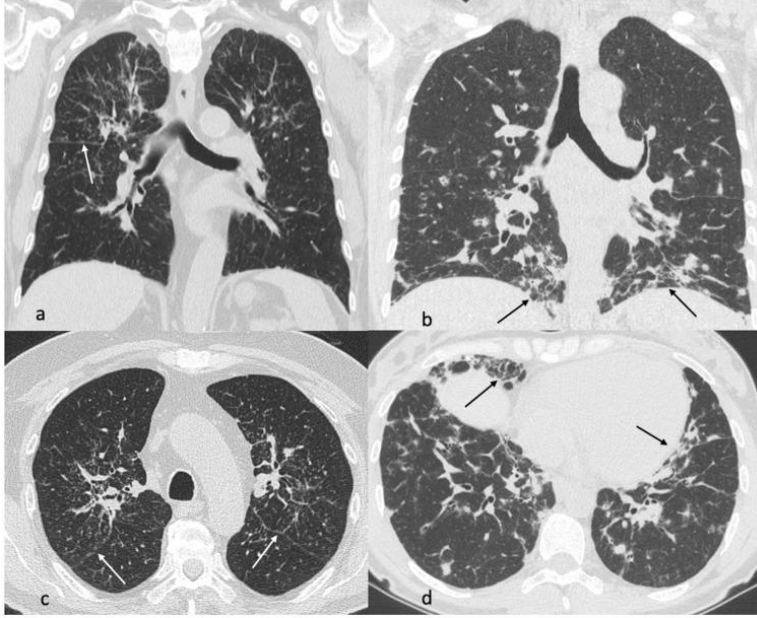
COVID hastalarında bronşektazi sıklığı artmıştır ve bu artışta B hücre yüzdesinde azalma, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve tanıda gecikmenin rol oynadığı gösterilmiştir [22]. Bir çalışmada bilgisayarlı tomografi ile taranan hastaların %64'ünde bronşektazi ve %72'sinde intertisyel akciğer hastalığı saptanmış olup bu patolojiler mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir [23].

2.1.3.3. Granümatöz ve lenfoproliferatif hastalıklar

Granümatöz hastalıklar COVID hastalarının %8-22'sine eşlik etmektedir [24]. En çok etkilenen organ akciğerdir; dalak, karaciğer, lenf nodları, kemik iliği, deri, beyin, böbrek tutulumu da görülebilmektedir [25]. Granümatöz hastalıklar splenomegali, lenfoid hiperplazi ve otoimmünite ile yakın ilişkilidir. CD21düşük B hücre artışının granümatöz hastalık ile anlamlı ölçüde korelasyon gösterdiği bilinmektedir [26]. Lenfoproliferasyon ve granümatöz hastalığın anahtarlanmış bellek B hücrelerinin (switched memory B cells) ve CD4 + naif T hücrelerinin azaldığı hastalarda görüldüğüne dair kanıtlar sunulmuştur [27].

Granümatöz ve Lenfositik İntertisyel Akciğer Hastalıkları (GLILD), özellikle COVID olmak üzere primer immün yetmezlik vakalarına eşlik eden önemli bir komplikasyondur. Granümatöz bir hastalık olan sarkoidoz ile karışabilir ve bu durum COVID tanısının gecikmesine neden olabilir. Her iki klinik durumun karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmada GLILD'in genellikle akciğerin alt bölgelerini etkilediği, sarkoidozun ise akciğerin orta ve üst alanlarında tutulum gösterdiği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada GLILD vakalarında progresyonun daha hızlı olduğu, mortalite oranının daha yüksek olduğu ve vakalara sıklıkla

otoimmün sitopenilerin eşlik ettiği bildirilmiştir [28]. GLILD genellikle splenomegali ve lenfadenopati ile ortaya çıkmaktadır. Radyolojik tanımlamaya ek olarak splenomegali, otoimmün sitopeni, hipogamaglobulinemi gibi ek klinik bulguların varlığı doğru tanıya ulaşmada yol gösterici olabilir [29].



Şekil 2: 68 yaş erkek, sarkoidoz (a, c) akciğer orta-üst alanlarda tutulum (beyaz oklar nodüller). 38 yaş, kadın GLILD'li CVID (b, d) akciğer alt alanlarda tutulum (siyah oklar retikülasyon) [28]

GLILD'li CVID tanısı olan hastalarda HHV-8 enfeksiyonunun granülomatöz ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili olduğu ve HHV-8 pozitifliğinin kötü prognoza işaret ettiği öne sürülmüştür [30].

2.1.3.4. Gastrointestinal hastalıklar

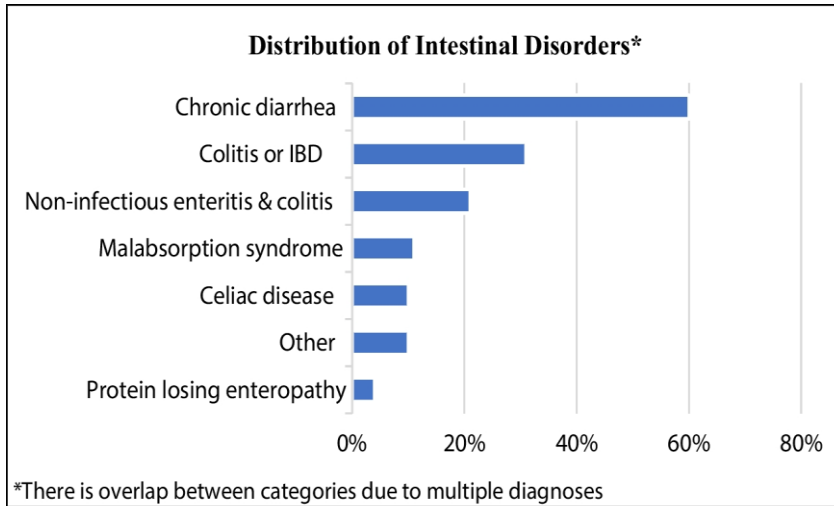
CVID hastalarında patogenezi açısından enfeksiyöz, otoimmün, malign ve inflamatuvar bulgular olmak üzere 4 ana gastrointestinal bulgu vardır [31]. Tekrarlayan inatçı diyareler sık olmakla birlikte otoimmün hepatit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, mide kanseri, kolon kanseri, lenfoma, çölyak, çölyak benzeri villöz atrofi görülebilmektedir [32]. Çölyak benzeri CVID enteropatisinde histopatolojik olarak foliküler lenfoid hiperplazi, kripta apoptozu, villöz atrofi görülebilir ancak genellikle glutensiz diyetle tam yanıt alınmaz [31]. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8, çölyak ve çölyak benzeri enteropatinin ayırıcı tanısında kullanılabilir [33].

CVID hastalarında *helicobacter pylori* enfeksiyonu insidansının normal popülasyonla benzer olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda CVID zemini varlığında,

helicobacter pylori enfeksiyonuna sekonder gastrik atrofi ve malignite gelişme riskinin arttığı görülmüştür [31].

Amerika Birleşik Devletleri İmmün Yetmezlik Ağı (USIDNET) veritabanındaki 1415 hastadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, hastaların %20'sine bağırsak hastalıklarının eşlik ettiği bildirilmiştir. En yaygın patolojilerin kronik ishal ve kolit olduğu saptanmıştır [34]. Mannon ve arkadaşları, CVID enteropatisi olan hastaları Crohn hastalığı olan grupla karşılaştırmıştır. Her iki grupta IL-12 ve interferon gama düzeylerinin benzer olduğu belirlenmiştir. CVID enteropatisi eşlik eden hastalarda IL-23, IL-17, tümör nekroz faktör α (TNF α) düzeyleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur [35].

Tablo 2: USIDNET kayıt defterinden alınan verilere göre CVID hastalarında intestinal hastalıkların dağılımı [34]



CVID tanısı olan hastalarda karaciğer tutulumu primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, granümatöz hepatit, nodüler rejeneratif hiperplazi gibi çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Geçmişte karaciğer hastalığının önde gelen sebeplerinden biri viral hepatitler olup günümüzde etkili antiviral tedaviler ve kan ürünlerinin taranması sonucu viral hepatit kaynaklı karaciğer tutulum oranları azalmıştır [36]. Karaciğer hastalığı inflamatuvar ve otoimmün sitopeniler ile ilişkilendirilmiştir. Karaciğer tutulumu olan hastalarda splenomegali, enteropati, immün trombositopenik purpuranın daha yaygın olduğu görülmüştür. Karaciğer hastalığı olanların %44'ünde portal hipertansiyon saptanmış; portal hipertansiyon varlığı mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [37].

Nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH); karaciğer parankiminde küçük nodüllerin bulunduğu, nodüllerin etrafında fibröz septa bulunmaması ile sirotik karaciğerden ayırt edilebilen histolojik bir tanımlamadır. Nodüler rejeneratif hiperplazi eşlik eden CVID hastalarında sitopeni, enteropati ve granülom görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada CVID hastalarında, 6 aydan uzun süren 1,5 kat alkalen fosfataz yüksekliğinde nodüler rejeneratif hiperplazi ve granülomları değerlendirmek üzere karaciğer biyopsisi yapılması önerilmiştir [38].

2.1.3.5. Malignite

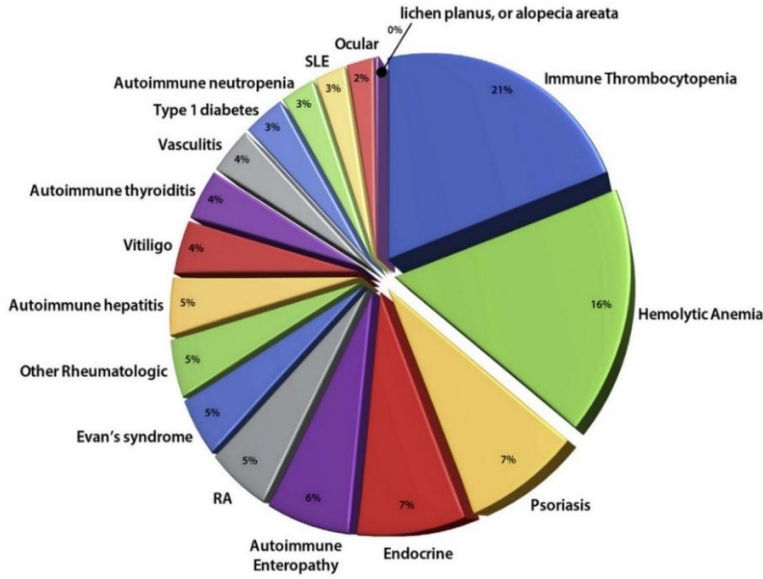
Maligniteler CVID hastalarında genel popülasyona göre artış gösteren komplikasyonlardan biridir. 8123 CVID hastasından oluşan bir meta analize göre malignite prevalansı %8,6 olarak belirlenmiştir. Lenfoma, mide kanseri, meme kanserinin diğer kanserlere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir [39]. Hastaların gastrik malignite ilişkilerinden dolayı helicobacter pylori ve pernisiyöz anemi açısından değerlendirilmeleri önerilmiştir [40].

New York'ta 40 yılı aşkın süredir takip edilmiş 473 hastaya ait veriler değerlendirildiğinde, yüksek serum IgM düzeylerinin lenfoma riskini arttırdığı, düşük periferik B hücre yüzdesinin ise lenfoma dışı malignite gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir [11].

İmmün trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik anemi malignite eşlik etse de etmese de CVID hastalarında yaygındır. Bir çalışmada immün trombositopenik purpura malignite gelişimi için risk faktörü olarak açıklanmıştır [41].

2.1.3.6. Otoimmünite ve patogenezi

CVID hastalarında gelişen tüm komplikasyonlar incelendiğinde otoimmün hastalıkların sıklığında artış dikkat çekmektedir. En sık otoimmün sitopeniler görülür ve çoğu zaman tanıya götüren ilk bulgu olabilmektedir. Otoimmün sitopeniler, genel popülasyona kıyasla CVID hastalarında 700 kat daha yaygındır [42]. İmmün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi ve her ikisinin beraber bulunduğu Evans sendromu sıklığında anlamlı ölçüde artış vardır. Nadiren otoimmün nötropeni de eşlik edebilir. Sistemik lupus eritematozus, sjögren, çölyak, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, vitiligo, skleroderma, psoriasis, alopesi areata, otoimmün tiroidit, tip 1 DM, Behçet, multiple skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün enteropati eşlik edebilen diğer otoimmün komplikasyonları oluşturur [43].



Şekil 3: USIDNET in CVID kohortunda otoimmün hastalıkların dağılımı [44]

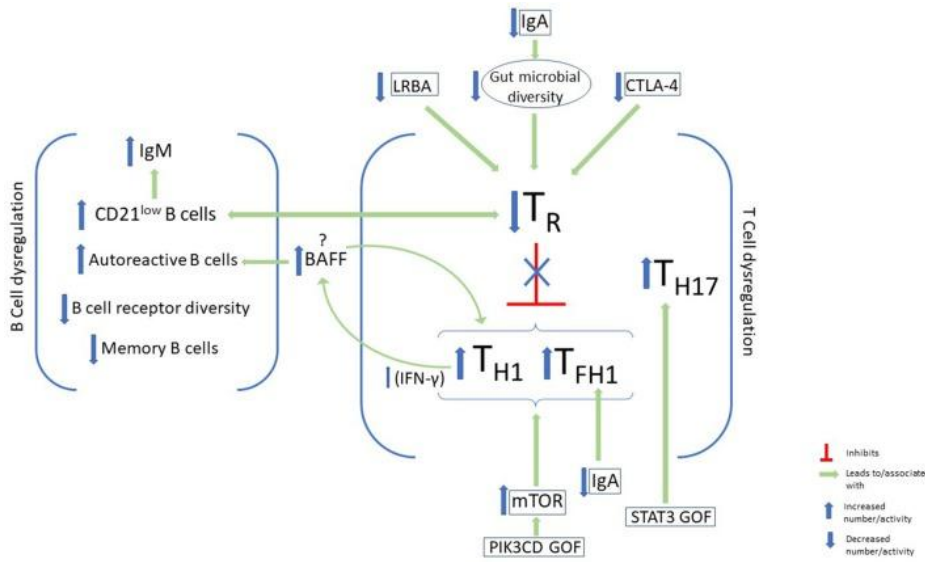
Otoimmün komplikasyonların patogeneğinde B ve T hücre anormallikleri, genetik yatkınlık, bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler rol oynayabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında, HIV, Hepatit B, Hepatit C gibi kronik enfeksiyonlarda mikrobiyal translokasyon artmaktadır. Lipopolisakkarit, soluble CD14 ve IL-2'nin sistemik dolaşımdaki varlığı mikrobiyal translokasyon artışı ile yakından ilişkilidir [45]. CVID hasta gruplarında yapılan çalışmada otoimmün komplikasyonu olan hastalarda komplikasyon eşlik etmeyenlere kıyasla lipopolisakkarit, sCD14, sCD25 (çözünür IL-2 reseptör alfa) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Probiyotik takviyelerinde kullanılan, bağırsak bariyerinde iyileşme ve daha düşük lipopolisakkarit düzeyleriyle ilişkilendirilen bifidobacterium türlerinin, CVID hastalarında düşük düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir [46]. Shulzhenko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enteropati eşlik eden CVID hastalarında enteropatisi olmayanlara kıyasla mukozal IgA seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre Acinetobacter baumannii'nin CVID enteropatisinde rol alabileceği bildirilmiştir [47].

CVID hastalarında, dendritik hücre fonksiyon bozukluğu olduğu ve daha az IL-12 ürettikleri gösterilmiştir [17]. Dendritik hücre sayısı azalmış hastalarda ise otoimmün komplikasyonlar, granülomatöz hastalık ve splenomegalinin daha sık olduğu bildirilmiştir [48].

Bateman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle otoimmün sitopeni eşlik eden CVID hastalarında CD8+ naif T hücreleri azalmış olarak bulunmuştur [49]. The Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) aktivasyonu regülatuar T hücre gelişimini

bozarak T_{H17} artışına ve aktivasyonuna sebep olabilmektedir [50]. T_{H17} nin otoimmün patolojilerden psöriyazis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve ankilozan spondilit ile ilişkili olduğu bilinmektedir [51]. CVID hasta grubunda yapılan çalışmalarda, T_{H17} hücre artışı otoimmün fenotip ile ilişkilendirilmiştir [52].Fevang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, otoimmünitesi olan hastalarda regülatuar T hücre oranının düşük izlendiği bildirilmiştir [53].

Manchester’da 2004-2005 yıllarında immünoloji kliniklerine başvuran hasta verilerinden elde edilen sonuçlarda otoimmün komplikasyonları olanlarda $CD19^+CD27^+IgM^-IgD^-$ anahtarlı bellek B hücrelerinin yüzdesi daha düşük olarak bulunmuştur [54]. Bir diğer çalışmada otoimmünitesi olan hastalarda $CD21$ düşük B hücre oranlarının arttığı bulunmuştur [55]. $CD21$ düşük B hücrelerinin $CD40L$, $IL-2$ ve $IL-10$ ile stimülasyonu sonrasında önemli ölçüde IgM ürettiği gözlenmiştir [56]. Primer immün yetmezliklerde görülen yüksek IgM düzeyleri ise otoimmün fenotip ile ilişkilendirilmiştir [57].



Şekil 4: otoimmünitede B ve T hücre disregülasyonu [1]

B hücre aktive edici faktör (BAFF) düzeyinin yüksek olmasının otoimmün mekanizmalar ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak yapılmış bir çalışmada CVID hastalarındaki otoimmüniteyi öngören bir belirteç olduğu gösterilememiştir. Bu durumun nedenlerinden biri, çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğünün yetersizliği olarak değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, aktif interstisyel akciğer hastalığı bulunan CVID hastalarında BAFF düzeyleri yüksek bulunmuştur [58]. Stabil hastalık seyrinde ise yükseklik gözlenmemiştir. Bu durum BAFF düzeylerinin hastalık aktivitesini öngörmeye potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür [59].

CVID hastalarında TACI genindeki heterozigot mutasyonlar otoimmünite ve lenfoid hiperplazi gelişme riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. NFKB2 mutasyonu varlığı alopesi, hipofiz hormonu eksiklikleri ve sitopeni gibi otoimmün fenotiplerle ilişkilendirilmiştir [1].

CVID tanısı olan otoimmünite veya enteropati eşlik eden hastalar tarandığında, bazı hastalarda CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4) mutasyonu olduğu tespit edilmiştir [60]. LRBA eksikliği olanlarda otoimmün inflamatuvar bağırsak hastalığı benzeri klinik tablo gözlenmiştir [61]. Bir çalışmada LRBA ve CTLA-4 mutasyonu bulunan hastalarda, erken başlangıçlı ve şiddetli otoimmünitenin izlendiği gösterilmiştir [62].

CVID hastalarında FosfolipazC_{γ2} (PLCG2) ve protein c kinazδ (PRKCD) defekti varlığında soğuk ilişkili ürtiker ve lupus benzeri otoimmün fenotipler ortaya çıkabileceği bildirilmiştir [63]. İntestinal amiloidoz eşlik eden bir olguda NLRP12 defekti gösterilmiştir. Araştırmacılar, NLRP12 mutasyonunun CVID hastalarında görülebilen amiloidoz, juvenil idiopatik artrit gibi otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğunu öne sürmüştür [12].

2.1.4. CVID tanısı ve laboratuvar bulguları

Atipik patojenlerin neden olduğu, atipik tutulumlu ve sık tedavi gerektiren tekrarlayan enfeksiyon öyküsünde, immün sitopeni gibi eşlik eden otoimmün komorbid durumlarda, granüloamatöz hastalık ve açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon varlığında immün yetmezlik ön tanıda düşünülmelidir. Fizik muayenede alerji benzeri şikayetler, hepatosplenomegali, lenfadenopati, oral kandidiyazis, çomak parmak, otoimmün hastalığa bağlı cilt bulguları, motor ve mental gelişimde gecikme saptanabilir [64]. Ayrıca artrit, alopesi areata, kaba yüz görünümü, oküler telenjektazi, fronküller, yumuşak doku apseleri tespit edilebilir.

CVID için tanı kriterleri European Society for Immunodeficiency (ESİD) tarafından belirlenmiştir. Serum IgG düzeyinde azalma ile birlikte serum IgA ve/veya IgM düzeylerinde yaşa göre < -2 SD azalma, aşılara zayıf yanıt ve/veya izohemaglutininlerin olmaması ve hipogamaglobulineminin malignite ve ilaç etkisi gibi diğer nedenlerinin dışlanmış olması ile tanı konur. Sekonder hipogamaglobulineminin sebepleri arasında enfeksiyon, malignite, protein kaybettiren patolojiler ve bazı ilaçlar yer almaktadır. 14 gün boyunca 20 miligramdan fazla dozda glukokortikoid kullanımı, antiepileptik ilaçlar, rituksimab, kaptopril, antimalaryal ilaçlar hipogamaglobulinemiye neden olabilmektedir [65].

Tablo 3: Hipogamaglobulineminin sekonder sebepleri [65]

İlaçlar -Antiepileptikler -Glukokortikoid -Kaptopril -Antimalaryal ilaçlar -Altın tuzları -Penisilamin -Ritüksimab	Maligniteler -Kronik Lenfositik Lösemi -Non Hodgkin Lenfoma -B hücreli maligniteler -Timoma eşlik eden immün yetmezlik
Enfeksiyonlar -HIV -EBV -Konjenital rubella -Konjenital CMV -Konjenital toxoplazma enfeksiyonu	Sistemik hastalıklar -Aşırı protein kaybı ile giden hastalıklar (nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati, intestinal lenfenjektazi) -İmmüoglobülinlerin hiperkatabolizması sonucu oluşan hastalıklar (crush ,distrofik miyotoni tip 1-2)

Tablo 4: ESİD 2019 tanı kriterleri [66]

<p>Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none">•Enfeksiyon duyarlılığında artış•Otoimmünite varlığı•Granülomatoz hastalık varlığı•Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon•Antikor eksikliği olan etkilenmiş aile üyesi <p>VE IgG' de belirgin azalma ve IgM düzeyleri düşük olsun veya olmasın IgA' da belirgin azalma (en az iki kez ölçülmüş; yaşa göre normal düzeylerin <2SD'si)</p> <p>VE aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">•Aşıya karşı zayıf antikor yanıtı (ve/veya izohemaglutininlerin olmaması); yani aşılama rağmen koruyucu seviyelerin olmaması•İzotip değişimi yapmış hafıza B hücrelerinde düşüklük (yaşa bağlı normal değerlerin %70' inden az) <p>VE hipogamaglobulineminin sekonder nedenlerinin dışlanmış olması (enfeksiyon, malignite, ilaçlar)</p> <p>VE 4 yaşından sonra tanı konmuş olması (semptomlar daha önce de mevcut olabilir)</p> <p>VE aşağıdakilerden 2 si olarak tanımlanan ağır T hücresi eksikliğine dair kanıt olmaması (y = yaşam yılı):</p> <ul style="list-style-type: none">•CD4 sayısı/mikrolitre: 2-6 y < 300, 6-12 y <250, >12 y < 200•CD4' ten naif olanların %' si: 2-6 y <%25, 6-16 y <%20, >16 y < %10•T hücresi çoğalması olmaması
--

Anamnez ve fizik muayene ile CVID düşünülen hastalarda sekonder sebepler dışlandıktan sonra tanıya yönelik tetkikler istenir. Biyokimya ve hemogram tetkikleri normal olabileceği gibi globulin değerlerinde düşüklük, total proteinde azalma, tam kan sayımında sitopeni saptanabilir.

Tanı için IgG, A, M, E serum düzeyleri değerlendirilir. İmmüoglobulin seviyeleri yaşa göre değişkenlik göstermektedir. IgG düşüklüğü ile birlikte IgA ve/veya IgM'in yaşa göre normal düzeylerinin iki standart sapma altında olması gerekmektedir. T hücre aracılı aşı yanıtını değerlendirmek için sıklıkla protein yapıdaki difteri ve tetanoz aşılı kullanılmaktadır.

Koruyucu değer olarak 0,15 IU/ml belirlenmiştir. T hücre bağımsız aşı yanıtını değerlendirmek için saf polisakkarit pnömokok aşısı kullanılmaktadır. Polisakkarit kan grubu antijenlerine yanıt olarak oluşan izohemaglutininlerin olmaması da tanıya katkı sağlamaktadır [65]. Flow sitometri B, T, Natural Killer hücrelerinin fonksiyonunu değerlendirmek, olası diğer tanıları dışlamak için kullanılabilir. Flow sitometride anormal hücre alt gruplarının saptanması tanıya katkı sağladığı gibi klinik seyir ve komplikasyonlar için yol gösterici olabilir. Örneğin isotype-switched memory B cells (CD19⁺CD27⁺IgM⁻IgD⁻) düzeyleri otoimmünite, splenomegali ve granülomatöz hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Genetik değerlendirmede ICOS, TNFRSF13B (TACI), APRIL, BAFF, CD20, CD81 mutasyonları saptanabilir [43].

2.1.5. Tedavi

CVID'de tedavinin temelini immünoglobulin replasman tedavisi oluşturur. Tedaviye 400-600 mg/kg'dan başlanır, 3-4 haftada bir intravenöz verilir [67]. Sabit doz seviyeleri 3 ile 6 aylık tedaviden sonra belirlenmekte olup ilk dozdan 6 ay sonra bakılan IgG seviyesinin normal aralığın ortasına yakın olması gerekmektedir. Klinik olarak tekrarlayan enfeksiyonların azalmış olması beklenmektedir, dozaj hastanın kliniğine ve kilosuna göre tekrar ayarlanmaktadır. İmmünoglobulin ihtiyacı hastaya ve kliniğe göre değişkenlik gösterebilir. Örneğin gebeliğin 3. trimesteri, enteropati varlığında, kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi eşlik eden hastalarda daha yüksek dozlar önerilmiştir. Otoimmün hematolojik komplikasyon eşlik eden hastalarda 1 gr/kg gibi çok yüksek dozların faydalı olabileceği ne srlmştir. İntrevenz tedaviye erişimi zor olan veya intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile reaksiyon gelişmiş hastalarda subkutan yol tercih edilebilir. Haftada bir veya iki haftada bir uygulanabilir [68]. Tedavi ile enfeksiyon sıklığı ve hastanede yatış süresinin azaltılması sağlanmaktadır. Bunun yanında IVIG tedavisinin antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkinliği de vardır. Reglatuar T hücreleri artırarak ve TH17 aktivasyonunu azaltarak otoimmün yanıtı düzenler [69]. Otoantikor aktivitesini ntrolize eder. Dendritik hücre farklılaşmasını inhibe eder. IVIG tedavisinin Fas Ligand aracılı apoptozu bloke ettiği gösterilmiştir [70].

IVIG yaygın yan etkileri arasında baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, kızarıklık, alerjik reaksiyonlar vardır ve çoğu geçici yan etkilerdir. Böbrek yetmezliği, aritmi, hemolitik anemi, tromboz, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, anafilaksi gibi daha nadir ancak daha ciddi yan etkileri de mevcuttur. İnfüzyonun yavaşlatılması, antihistaminik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile premedikasyon uygulanarak hafif yan etkiler önlenebilmektedir [71].

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları önlemek ve sıklığını azaltmak amacıyla profilaktik antibiyoterapi başlanabilir. Profilakside azitromisin kullanımının solunum alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir. Pneumocystis jirovecii profilaksisinde trimetoprim-sulfametoksazol tercih edilebilir [72].

CVID enteropatisi ülseratif kolit ve crohn hastalığına benzer şekilde tedavi edilebilir. USIDNET kayıt defterinden alınan verilerde sıklıkla kortikosteroid, azotiyoprin, rituksimab, infliksimab ve mesalamin tedavileri kullanıldığı belirlenmiştir [73]. Marley ve arkadaşları, IL-12 ve IL-23'ü hedefleyen bir monoklonal antikor olan ustekinumab tedavisi ile klinik yanıt alınan bir vakayı bildirmiştir [74].

Hematolojik otoimmün komplikasyonların tedavisinde ilk basamak steroidler olmuştur. Tercih edilen diğer ilaçlar arasında IVIG ve rituksimab yer almaktadır [75]. Ciddi enfeksiyon gelişme riski dolayısıyla splenektominin önerilmediği yaklaşımlar vardır [43]. Ancak prosedürün uygulandığı ve sitopeninin başarılı bir şekilde tedavi edildiği vakalar da mevcuttur. Splenektomi sonrası görülen enfeksiyon sıklığı ve şiddetindeki artış, intravenöz immünoglobulin replasman tedavisinin yetersiz olması ile ilişkilendirilmiştir [75].

Malignite ve lenfoma tedavisi diğer hastalık gruplarının tedavi yaklaşımlarına benzerlik göstermektedir. Hastalar malignite etyolojisinde yer alabilecek helicobacter pylori açısından değerlendirilmeli ve gereklilik halinde eradikasyon tedavisine başlanmalıdır [40].

Granülomatöz lenfositik intertisyel akciğer hastalığında remisyon indüksiyonu için ilk basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Steroid direnci veya yan etkisi gelişirse Rituksimab, Azatioprin (AZA) ve Mikofenolat mofetil (MMF) kullanılmaktadır [29].

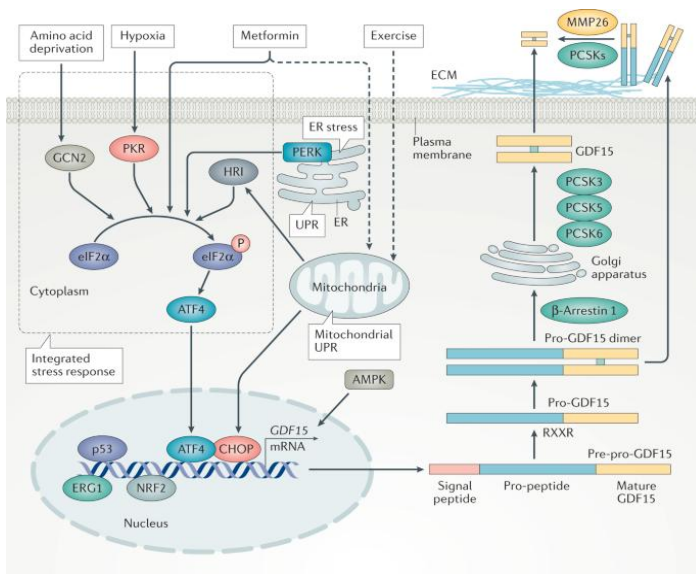
Otoimmün komplikasyon varlığında immüsupresif tedavi alan hastalar enfeksiyon riski açısından yakın takip edilmelidir. Yoğun immüsupresif tedavi alan hastalar profilaktik antibiyoterapi için değerlendirilmelidir. Kronik ishal ve malabsorbsiyon sonucu vitamin, mineral eksiklikleri görülebilmekte olup hastalar gerekli replasmanlar için değerlendirilmelidir.

2.2. Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)

2.2.1. GDF15 ve metabolizma üzerindeki rolü

Büyüme Farklılaşma Faktörü 15 (GDF15) TGF β süper ailesine ait bir sitokindir. Başlangıçta makrofaj inhibitör sitokin 1 (MAC-1) olarak keşfedilmiştir ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçla indüklenebilir gen (NAG)-1, plasental dönüştürücü büyüme faktörü-beta (pTGFB), prostat türevi faktör (PDF) ve plasental kemik morfojenetik proteini (PLAB) olarak da bilinmektedir. GDF15'in ekspresyonunun plasenta ve prostat dokusunda belirgin olduğu gözlenmiştir [76]. GDF15 ekspresyonunun gösterildiği diğer organlar mesane, böbrek, karaciğer, safra kesesi, mide, pankreas, kolon ve endometriyumdur. GDF15 ekspresyonu gösteren hücre tipleri kardiyomiyositler, yağ hücreleri, makrofaj, endotel ve vasküler düz kas hücreleri olarak belirlenmiştir [77].

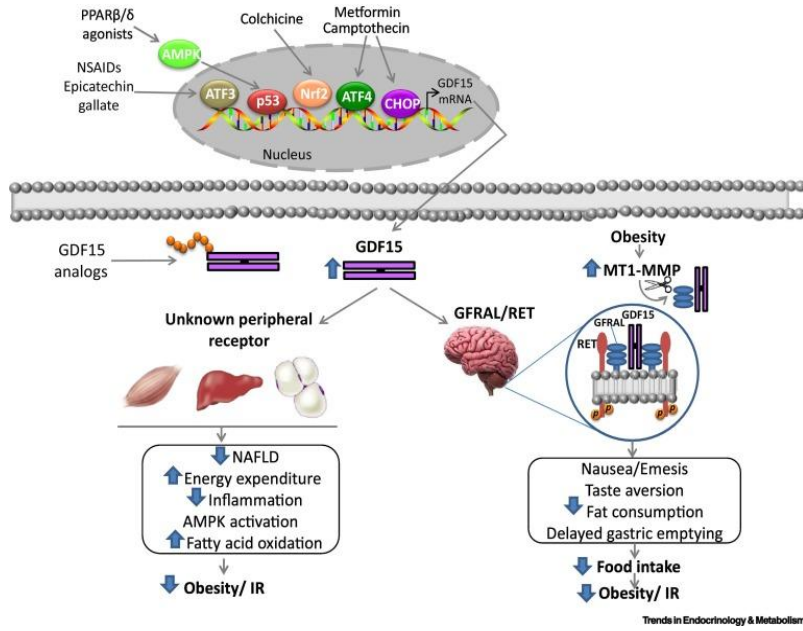
Çeşitli hüresel stres faktörlerine yanıt olarak GDF15 ekspresyonu artabilir. Hipoksi, metformin, doku hasarı, inflamasyon, miyokardiyal iskemi, gebelik, cerrahi işlemler ve farklı malignitelerde GDF15 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [78]. Serum GDF15 düzeylerini arttırabilecek risk faktörleri arasında stres, yaş ve sigara yer almaktadır. Kalp yetmezliği, iskemik hadiseler, kanser, böbrek yetmezliği, romatoid artrit gibi hastalıklarda artmış serum GDF15 düzeyleri bildirilmiştir. Araştırmalar neticesinde serum GDF15 düzeyi bazı hastalıklarda biyomarker ve mortalite riski için öngörücü parametre olarak önerilmiştir [79].



Şekil 5: GDF15 ekspresyonu [78]

GDF15'i kodlayan gen 19. kromozomda yer alır. GDF15, öncü bir protein olan pre-pro-GDF15 (308 amino asit) olarak salgılanır. Pre-pro-GDF15 parçalanır ve proGDF15 oluşur. β -arrestin 1 proGDF15'in parçalanması için golgiye taşınmasında rol alır. ProGDF15 RXXR noktasından PCSK 3, PCSK 5, PCSK 6 ile kesilerek GDF15'e ayrılır [78].

GDF15; RET aracılığıyla sinyal veren, glial türevli nörotrofik faktör (GDNF) reseptörü alfa benzeri (GFRAL) reseptörü aracılığıyla etki eder. GFRAL'in ekspresyonu area posterama ve nucleus tractus soliteriusda gözlenmiştir [80]. Son dönemde yapılan hayvan modellerine dayalı çalışmalarda GFRAL'in yalnızca orta beyinde değil, böbrek proksimal tübül hücrelerinde, hepatositlerde, kalp ve iskelet kas yapısında da bulunduğu bildirilmiştir [81]. GDF15, GFRAL'e bağlandığında bulantı, kusma, tat almada azalma, yağ tüketiminde azalma, mide boşalmasında yavaşlama yaparak iştahı baskılamaktadır. Bu etkileri ile tip2 diyabet tedavisinde potansiyel bir hedef olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür [82]. Gerstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip2 diyabet tedavisinde kullanılan metformin dozu ile ilişkili olarak serum GDF15 düzeyinin arttığını gösterilmiş; tedavi yanıtını değerlendirmek için GDF15'in biyomarker olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür [83]. Bir başka çalışmada, metforminin etkilerinden GDF15'in sorumlu olduğu desteklenmiştir [84]. Prostat kanseri tanılı hastalarda yapılan çalışmada yüksek GDF15 seviyelerinin iştahı azaltarak kanser ilişkili anoreksiye neden olduğu gösterilmiştir [85]. Fare modelinde yapılmış bir çalışmada, GFRAL ve GDF15 arasındaki etkileşim bir monoklonal antikor ile bloklandığında GDF15'in gıda alımı, glikoz parameterelerine olan etkisi engellenmiştir [86]. Tüm bu çalışmalar GDF15'in metabolizma üzerinde etkin rol aldığını ve bu metabolik etkilerinin bir kısmını GFRAL aracılığı ile gösterdiğini desteklemektedir.



Şekil 6: GDF15'in metabolizma üzerindeki olası etkileri [82]

Feetham ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, GFRAL sinyallemesinin aşağı akışında tractus soliteriusun medial çekirdeğinde beyinden türetilen nörotrofik faktörü (BDNF) içeren yeni bir yolak açıkladılar. GDF15'in kilo azaltıcı etkisi için BDNF gerektiğini, BDNF aktivasyonu ile yağ asidi oksidasyonunun arttığını, gıda alımının azaldığını ve bu yolağın obezite tedavisinde yeni bir hedef olabileceğini öne sürdüler [87].

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) / Alkolik olmayan steatohepatit (NASH) tip2 diyabet ile yakından ilişkili hastalıklardır. Fare modeline dayalı çalışmada, GDF15'in yok edildiği farelerde steatoz artışı, hepatik inflamasyon, fibrozis gibi NASH benzeri fenotip izlenmiştir. Aynı çalışmada GDF15'in hepatik stellate hücrelerinde fibrozis ilişkili genleri ve osteopontinin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir [88].

Mazagova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDF15'in diyabetik nefropatide antifibrotik mekanizmalarda rol aldığı; GDF15 yokluğunda tip1 ve tip2 diyabette interstisyel ve tübüler hasar gelişebileceği öne sürülmüştür [89].

2.2.2. Gebelikte GDF15'in rolü

GDF15 eksprese eden primer dokulardan biri plasentadır. GDF15'in gebelikte trofoblast hücre kolonlarında ve sinsityotrofoblastlarda eksprese edildiği ve 3.trimesterin başında en yüksek konsantrasyona ulaştığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, abortus yaşayan kadınlarda serum GDF15 düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur [90].

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen, mortal seyredabilen, maternal hipertansiyon ve proteinürinin eşlik ettiği gebelik komplikasyonudur. Kliniğinde abartılı inflamuar yanıt, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresin rol aldığı düşünülmektedir. Aynı zamanda GDF15'in hücrel stres faktörlerine yanıt olarak eksprese edildiği bilinmektedir. Preeklampside GDF15'in rolünün incelendiği bir çalışmada 3.trimesterde preeklampsi kliniği ile başvuran hastalarda GDF15 düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Çalışmalar GDF15'in gebelikteki fizyolojik rolü ve komplikasyonlarla olan ilişkisi hakkında fikir vermektedir. GDF15, birçok araştırmacı tarafınca gebelik komplikasyonları için biyobelirteç olarak önerilmiştir [91].

2.2.3. Kanser patogenezinde GDF15'in rolü

GDF15'in karsinogenez mekanizmasında erken evrede tümör büyümesini baskılayan, ileri evrede ise metastazı kolaylaştıran ikili işlevi olduğu düşünülmektedir. GDF15 hipoksiye bağlı faktör-1 α 'yı (HIF-1 α)'yı aktifleyerek Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) aracılığıyla tümör anjiyogenezini kolaylaştırmaktadır. GDF15 pankreas, özofajial, hepatosellüler ve gastrik kanserlerin tanısı ve prognozunu değerlendirmede biyobelirteç olarak önerilmiştir [81]. Bir çalışmada GDF15'in normal aralığı 150–1150 pg/ml olarak belirlenmiş, çeşitli kanserlerde serum seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Kolon kanseri tarama stratejilerini değerlendiren çalışmada, premalign adenomatöz kolon polipozisinin erken tespitinde GDF15 düzeyinin taranmasının yol gösterici olabileceği savunulmuştur [92]. GDF15'in servikal kanserlerde ekspresyonunun arttığını gösteren, serviks kanseri için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öneren çalışmalar mevcuttur [93].

Tümör tarafından eksprese edilen GDF15'in TNF- α inhibisyonu ile makrofajların antitümör etkisini engellediği belirlenmiştir [94]. GDF15'in dendritik hücrelerinin olgunlaşmasını baskılayarak T hücrelerini ve sitotoksik T lenfositleri uyarmasını inhibe ettiği bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar GDF15'in tümör kaçış mekanizmasının aydınlatılması ve immünoterapi için yeni bir hedef olabileceğini düşündürmüştür [95]. Bir başka çalışmada GDF15'in T hücrelerinin aktive edilmiş endotel hücrelerine LFA-1/ β 2-integrin aracılı adezyonunu bozarak, T hücre ekstrasvazyonunu önlediği gösterilmiştir. GDF15 düzeyi yüksek hastaların anti PDL-1 monoterapisinden daha az fayda gördüğü belirlenmiştir [96]. Melero ve arkadaşları, PD1 monoklonal antikoru nivolumabın yanında GDF15 monoklonal antikoru visugromab tedavisi verdikleri bir çalışma yürütmüştür. Çalışmaya önceden anti PDL-

1 tedavisi alan, nüks ya da direnç gözlenen küçük hücre dışı akciğer kanseri, üretelyal, hepatosellüler karsinom tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. Tedavi sonunda hastaların %15-19'unda tümör boyutlarında en az %30 oranında küçülme olduğu; nivolumab ile birlikte visugromab alan hastalarda daha derin ve daha kalıcı remisyon sağlandığı gösterilmiştir [97].

Pankreas duktal adenokarsinomu için, GDF15'in CA19-9'a göre daha duyarlı ve spesifik bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada, birçok çalışmada olduğu gibi GDF15'in sağkalım ve kanser kaşeksisi için güçlü bir öngörücü olduğu desteklenmektedir [98]. Daha önceki yıllarda Hogendorf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kronik pankreatit kaynaklı kitle ve pankreas adenokanserini ayırt etmek için GDF15 biyobelirteç olarak çalışılmış, CA19-9'a göre daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir [5].

Ferroptozis demir bağımlı programlanmış hücre ölümü biçimidir. Demir metabolizmasında hepsidin rol oynar. Artmış hepsidin düzeyleri ferroportin inhibisyonu ile demir eksikliğine neden olabilir. Ferroptozisin iskemi, reperfüzyon hasarı, akut böbrek hasarı, nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojilerde yer aldığı bilinmektedir. Ferroptozun aynı zamanda akciğer, böbrek ve mide gibi kanserlerde de indüklendiği gösterilmiştir [99]. Renal hücreli karsinomda (RCC) GDF15 düzeyi yüksek olanlarda prognoz daha iyi olduğu gösterilmiş olup olası mekanizmada ferroptozun rolü olduğu öne sürülmüştür [81]. Yapılan bir başka çalışmada GDF15 seviyeleri 6000 pg/ml'ye ulaşınca hepsidin seviyesinin baskılandığı gösterilmiştir [100]. Araştırmacılar, yapılan çalışmalar neticesinde GDF15'in ferroptoz aracılı kanser tedavisi için yeni bir hedef olabileceğini savunmuştur [99].

2.2.4. Nörodejeneratif hastalıklarda GDF15'in rolü

Nöronların yapısal ve fonksiyonel olarak ilerleyici kaybına nörodejenerasyon denir. Alzheimer, Multipl Skleroz (MS), Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Huntington ve Parkinson nörodejeneratif hastalıklardandır. Araştırmacılar, Alzheimer [101] ve Parkinson hastalığında [102] serum GDF15 düzeyini risk faktörü olarak tanımlamıştır. MS hasta grubunda yapılmış bir çalışmada GDF15 düzeyi hastalık stabilitesi ve tedavi yanıtını değerlendirmek için biyobelirteç olarak önerilmiştir [8].

Nörodejeneratif hastalıklardan ALS'de kilo kaybı yaygın bir semptomdur ve sağkalımla negatif korelasyon göstermektedir. GDF15'in gerek kanser kaşeksisindeki rolü gerek nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisi ALS patogenezinde ve kliniğinde rol alabileceğini

düşündürmüştür. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmada ALS hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek GDF15 seviyeleri tespit edilmiştir. Hasta gruplarında GFRAL susturulmasının yağ doku kaybını azaltarak kas atrofisi ve motor fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Bu mekanizmalarda mikroglial hücrelerin etkin rol oynayabileceği bildirilmiştir. Araştırmacılar, ALS tedavisinde verilen riluzolün GDF15 ekspresyonu üzerine etkisinin net olmadığını belirtmekle birlikte, GDF15'in ALS gibi nörodejeneratif hastalıklar için bir biyobelirteç olduğunu ve yeni tedavi hedefi olabileceğini savunmuştur [103].

2.2.5. GDF15 ve otoimmün hastalıklar

GDF15'in dendritik hücre olgunlaşmasını inhibe ettiği, IL-12'yi azalttığı gösterilmiştir. IL-12 aktive T hücrelerin çoğalmasını, naif T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını teşvik etmektedir. Sonuç olarak GDF15 dendritik hücrelerin hücrel immün yanıtındaki etkisini baskılamaktadır [95]. Moon ve arkadaşları yaptığı çalışmada, GDF15'in regülatuar T (Treg) hücrelerde IL-10 üretimini artırarak Treg aracılı T hücre aktivasyonunu baskıladığını göstermiştir [104]. Sepsiste GDF15'in makrofajın antiinflatuar M2 tipini desteklediği; makrofajların fagositik ve bakterisidal fonksiyonunu arttırabileceği gösterilmiştir [105].

Otoimmün hastalıklar immün sistemin anormal tepkisinden kaynaklanır. Kanser patogenezi, hücrel stres ve inflammatuar süreçlerle ilişkili GDF15'in MS, SLE, RA, tip 1 DM, sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıklardaki rolü incelenmiştir. GDF15, birçok otoimmün hastalıkta tanı, klinik takip ve tedavi yanıtı için biyobelirteç olarak önerilmiştir.

Tip 1 diyabet patogenezinde pankreas adacık hücrelerinde insülin üreten β hücrelerinin otoimmün yıkımı yer almaktadır. Nakayasu ve arkadaşları inflammatuar yanıtı baskıladığı bilinen GDF15'in insan pankreas adacıklarında sitokin kaynaklı apoptozisi inhibe ettiğini göstermiştir [106]. Bir başka çalışmada GDF15'in pankreas adacıklarında ERBB2 üzerinden kaspaz 8 ekspresyonunu azaltarak β hücre apoptozunu azalttığı, bu şekilde tip 1 diyabete karşı koruma sağladığı gösterilmiştir [107]. Birçok araştırmacı tarafınca GDF15 tip 1 diyabet için biyobelirteç olarak önerilmiştir. GDF15 diyabet ilişkili kalp hastalığının tanısında öngörücü ve tip 1 diyabette biyobelirteç olarak patentlidir [108].

Santral sinir sisteminin kronik, inflammatuar ve nörodejeneratif hastalıklarından biri olan Multiple skleroz (MS), en sık 25-35 yaş aralığında görülmektedir. MS patogenezindeki immün hücrelerin kan beyin bariyerini aşan göçü, LFA-1 gibi integrinlere bağlıdır. GDF15'in,

lökositlerin LFA-1'e bağılı ekstrasvazyonunu önlediğı ve doku hasarını sınırladığı bilinmektedir. MS ve GDF15 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmada, klinik ve görüntülemeleri stabil olan MS hasta grubunda daha yüksek GDF15 konsantrasyonları tespit edilmiştir. Araştırmacılar tarafınca GDF15, hastalık stabilitesi ve tedavi yanıtını değerlendirmek için biyobelirteç olarak önerilmiştir [8]. Daha sonra yapılan çalışmada MS hastalarının GDF15 düzeyi non inflamatuvar hastalıkları olan grupla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Bir önceki çalışmayla uyumlu şekilde GDF15 düzeyi, MR bulguları stabil olan MS hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, GDF15 düzeyi artışının endojen antiinflamatuvar bir mekanizmanın varlığını yansıtabileceğini savunmuştur [109]. Nohara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, GDF15'in MS'deki beyaz cevher mitokondriyal disfonksiyonunu yansıttığı gösterilmiş, hastalığın takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir [110].

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) tanıları olan hastalarda GDF15 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunun gösterildiğı çalışmalar mevcuttur. Ancak ülseratif kolitli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında GDF15 düzeylerinde anlamlı farkın gösterilemediğı çalışmalar da bulunmaktadır [111]. Sonuçlardaki tutarsızlıkların çalışmaya alınan grupların hastalık şiddetinin farklı olmasından ve gruplar arasındaki etnik köken farkından kaynaklanabileceğı öne sürülmüştür. Tonkic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH ve ÜK hastalarında GDF15 düzeyi ile endoskopik hastalık aktivite indeksleri arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir [112].

Primer biliyer kolanjit (PBK), karaciğerde küçük ve orta çaplı safra kanallarında meydana gelen hasarla karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya siroz gelişen PBK, siroz olmayan PBK hastaları ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. GDF15 düzeylerinin sirotik PBK hastalarında anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Kompanse ve dekompanse siroz ayırımında, serum GDF15 düzeylerinin MELD skoruna kıyasla daha sensitif ve daha spesifik olduğı öne sürülmüştür. Ayrıca GDF15'in, karaciğer hastalıklarında hastalık şiddeti, prognoz, hastalığa bağılı beslenme yetersizliğı ve tedavi yanıtını değerlendirmede biyobelirteç olarak kullanılabileceğı önerilmiştir [113].

Psöriyazis inflamatuvar epidermal hiperproliferasyon ile karakterize, eritemli pullu papül ve plaklarla prezente olan kronik otoimmün bir hastalıktır. TNF- α , IL-17 ve IL-23 psöriyazis patogeneğinde rol alabilen sitokinlerdir. Psöriyaziste GDF15'in rolünün incelendiğı bir

çalışmada; hastalık süresi ile GDF15 gen ekspresyonunun korele olduğu bulunmuştur. Hastalığın daha şiddetli formlarında GDF15 düzeyi ve ekspresyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar GDF15'i hastalık şiddetini belirlemede biyobelirteç olarak önermiştir [77]. Taşolar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDF15 düzeyi psöriyazis hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, hastalık süresi ile PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skoru arasında korelasyon saptanmıştır. Araştırmacılar, GDF15 için cut-off değer belirlemiş; GDF15 >1498,5pg/mL olduğunda yüksek PASI skorunu öngörebileceğini savunmuştur [114]. Psöriyazis metabolik sendrom, psöriyatik artrit, kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterebilir. Bir çalışmada psöriyazis tanılı hastalarda serum GDF15 düzeyi subklinik aterosklerozun belirteci olarak önerilmiştir [115].

Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) patogenezinde otoimmünite, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve viral enfeksiyonlar gibi unsurların yer aldığı sistemik romatizmal bir hastalıktır. Lorenza ve arkadaşları, SLE fare modelinde GDF15'in klinik önemini araştırmıştır. GDF15 üretmeyen fareleri otoimmün eğilimi bulunan fas reseptör eksikliği (CD95) olan farelerle çarpazladılar. Böylece GDF15 eksikliği olan otoimmün eğilim taşıyan (GDF15^{-/-lpr/lpr}) fare modeli oluşturuldu. GDF15 eksikliği olan otoimmün eğilim taşıyan fareler kontrol farelerle kıyaslandığında lenfadenopati ve splenomegali sıklığında artış görüldü. GDF15^{-/-lpr/lpr} farelerin dalaklarında daha yüksek oranda CD138+kappa-hafif zincir+ plazma hücresi saptandı. Bu yükseklik artmış IgM seviyesi, daha yüksek seviyelerde anti-dsDNA ve anti- histon otoantikörleri ile ilişkilendirilmiştir [116]. Bir başka çalışmada lupus hastalarında GDF15 seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, hematüri ve sedim ile pozitif; C3, C4 ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Hastalık aktivite skoru daha yüksek olan hastaların GDF15 düzeyi kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada lupuslu farelere GDF15 enjekte edildiğinde böbrek hasarının hafiflediği gösterilmiştir. Araştırmacılar GDF15'i lupuslu bireyleri sağlıklı bireylerden ayırabilecek bir biyobelirteç olarak önermiştir [117]. Pulmoner arteriyel hipertansiyon(PAH), SLE'in mortalite artışına sebep olan komplikasyonlarından biridir. Qian ve arkadaşları SLE ilişkili PAH'da GDF15'in tanısal değerini araştırmıştır. GDF15'in SLE ilişkili PAH tanısında 733 pg/mL'lık kesme değeriyle %90'nın üzerinde duyarlılık ile biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür [118].

Sistemik skleroz (SSc) cilt ve multiorgan tutulumu ile prezente olabilen progresif fibrozis, otoimmünite, vasküler hasar ile karakterize bağ doku hastalığıdır. Hastalığın seyrinde PAH gelişmekte olup mortalite ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur [7]. Meadows ve

arkadaşları, SSc-PAH tanılı hastalarda; idiopatik PAH tanılı hastalara ve PAH eşlik etmeyen SSc'ye kıyasla daha yüksek serum GDF15 seviyeleri bildirmiştir [119].

Romatoid artrit eklemleri etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır. Tanırıkulu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA hastalarında GDF15 düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmada serum GDF15 düzeyi aktif hastalık, sabah tutukluğu, hassas eklem sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir [120]. Bir başka çalışmada RA tanılı hastalar hastalık aktivite düzeyine göre gruplandırılmış ve GDF15 düzeyleri kıyaslanmıştır. GDF15; >705 pg/ml iken %96 sensitivite ve %92 özgüllük ile yüksek hastalık aktivitesini öngörmüş ve yazarlar tarafınca RA hastalık aktivitesini değerlendirmede biyobelirteç olarak önerilmiştir [121].

Behçet hastalığı; tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit, cilt lezyonları gibi klinik semptomlarla ortaya çıkan, kronik inflamatuvar bir vaskülitir. Sarıyıldız ve arkadaşlarının Behçet hasta grubunda yaptığı çalışmada; hasta ve kontrol grubunun GDF15 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak GDF15 düzeyi periferik artrit pozitif hastalarda negatif olan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmış; CRP, artralji, eritema nodozum ile pozitif korelasyon göstermiştir. Behçet hastalığında yüksek GDF15 düzeyi periferik artrit için bir belirteç olarak önerilmiştir [122].

Sjögren Sendromu ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize otoimmün kronik bir hastalıktır. Klinik sunumda ağız kuruluğu ve göz kuruluğunun yanında eklem, akciğer, böbrek tutulumu görülebilir. Sjögren hasta grubunda tanı ve hastalık aktivitesinde öngörücü olarak GDF15 incelenmiştir. Yapılan çalışmada hasta grubunun GDF15 düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. GDF15 hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuş, hastalık aktivitesi için biyobelirteç olarak önerilmiştir [123].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışma CVID tanılı hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar verilerini karşılaştırmayı amaçlayan tek merkezli, kesitsel bir çalışmadır. CVID hasta grubu, otoimmün hastalığı olan ve olmayanlar olmak üzere alt gruplara ayrılarak sağlıklı kontrol grubu ile serum GDF15 düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Çalışma düzeni oluşturulduktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 5 Nisan 2024 tarihli 2024/4885 kararı onayı ile çalışmaya başlanmıştır. 24TU18013 no'lu proje numarası ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğün'den finansman destek için onay alınmıştır. Toplam bütçe 76.053 TL'dir. Projede 16.560 TL kullanılmıştır.

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Erişkin Alerji İmmünoloji polikliniğinde Nisan 2024 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında takipli 18-70 yaş aralığındaki 80 CVID hastası ve 40 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alınmıştır. Bilinen otoimmün veya ek bir hastalığı olmayan, ilaç kullanımı olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki gönüllüler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Aktif enfeksiyonu olan, sigara kullanan, polikistik over sendromu tanısı bulunanlar ve gebe bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, ek hastalık durumları kaydedilmiştir. İmmünoglobulin değerleri, biyokimya tetkikleri, tam kan sayımı çalışılmıştır. GDF15 çalıştırılmak üzere alınan numuneler -80 derecedeki NEU Mikrobiyoloji Moleküler laboratuvarındaki buzdolabında muhafaza edilmiştir. Elabscience firmasının Human GDF15 ELISA kiti kullanılmıştır. Kullanılan kitin referans aralığı 23,44–1500 pg/ml'dir. Firmanın önerisi doğrultusunda numuneler çalıştırılmıştır.

3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edilmiştir.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilirken, sayısal veriler ortalama±SS, ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik) kullanılarak verilmiştir.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Normal dağılıma uyan verilerde iki grubun karşılaştırılmasında İndependent Sample T testi, normal dağılıma uymayan verilerde iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde üç grubun karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi, normal dağılıma uymayan verilerde üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

İki sayısal değişken arasındaki ilişki veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson Korelasyon analizi, veriler normal dağılıma uymuyorsa Spearman Korelasyon analizi ile incelenmiştir. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük derecede korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise iyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edilmiştir.

Kesim noktasının belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. ROC Eğrisi altında kalan alan 0 ile 1 arasında değişmektedir ve bu alanın 0,5 ile 1 arasında olması beklenmektedir. Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değerleri $0,50- 0,60$ =başarısız, $0,60-0,70$ = zayıf, $0,70-0,80$ =orta, $0,80-0,90$ =iyi, $0,90-1,00$ = mükemmel derecede tanı testinin doğruluğunu göstermektedir.

Kategorik değişkenin gelişmesinde neden olan faktörlerin etkisinin incelenmesi için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.3. Çıkar Çatışması

Yazar ve sorumlu tez danışmanı mevcut çalışmanın içeriğine ilişkin herhangi bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

4.BULGULAR

Araştırma; CVID(+) otoimmün hastalığı olan 42(%35) kişi, CVID(+) otoimmün hastalığı olmayan 38(%31,7) kişi, CVID hastalığı ve otoimmün hastalığı olmayan kontrol grubu 40(%33,3) kişiden oluşmaktadır. CVID(+) otoimmünitesi bulunan hastaların yaş ortalaması; $38,2 \pm 13,6$, CVID(+) otoimmün hastalığı bulunmayan hastaların $39,6 \pm 13,1$, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $39,1 \pm 3,8$ 'dir ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,701$). 80 CVID hastasının %52,5($n=42$)'inde otoimmün hastalık bulunmaktadır. CVID(+) otoimmün hastalığı olanların %61,9($n=26$)'u kadınlardan %38,1($n=16$)'i erkeklerden oluşmaktadır. CVID(+) otoimmün hastalığı olmayanların %55,3($n=21$)'ü kadınlardan %44,7($n=17$)'si erkeklerden oluşmaktadır. Kontrol grubunun ise %52,5($n=21$)'i kadınlardan %47,5($n=19$)'u erkeklerden oluşmaktadır. Gruplara ait cinsiyet dağılımları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: CVID(+) Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun Cinsiyet Özellikleri

Özellik	CVID (+)	CVID (+)	CVID (-)	p
	Otoimmün	Otoimmün	Kontrol	
	Hastalığı Olanlar (n=42)	Hastalığı Olmayanlar (n=38)	Grubu (n=40)	
Cinsiyet				0,395
Kadın (n%)	26 (61,9)	21 (55,3)	21 (52,5)	
Erkek (n%)	16 (38,1)	17 (44,7)	19 (47,5)	

CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayanlarla CVID(-) kontrol grubunda ANA, ASMA, LKM antikor pozitifliği yoktur. CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayanlarla CVID(-) kontrol grubunda çölyak antitransglutaminaz antikor pozitifliği yoktur. CVID(+) otoimmün hastalığı olanlarda 7(%16,7)'sinde ANA antikor pozitifliği vardır. CVID(+) otoimmün hastalığı olmayanlarda 3(%7,9)'ünde ANA antikor pozitifliği vardır. Kontrol grubunun 2(%5,0)'sinde ANA antikor pozitifliği vardır. CVID(+) otoimmün hastalığı olanlarda 2(%4,8)'sinde dsDNA antikor pozitifliği vardır. CVID(+) otoimmün hastalığı olmayanlarda dsDNA antikor pozitifliği yoktur. Kontrol grubunda 1(%2,5)'inde dsDNA antikor pozitifliği vardır. Çalışmaya dahil edilen grupların antikor özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6: CVID(+)
Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun Antikor Özellikleri**

Antikor Çeşitleri (n/%)	CVID (+) Otoimmün Hastalığı Olanlar (n=42)	CVID (+) Otoimmün Hastalığı Olmayanlar (n=38)	CVID (-) Kontrol Grubu (n=40)
<u>ANA,ASMA,LKM</u>			
Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Negatif	12 (28,6)	4 (10,5)	23 (57,5)
Değerlendirilmedi	30 (71,4)	34 (89,5)	17 (42,5)
<u>Çölyak</u>			
<u>Antitransglutaminaz</u>			
Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Negatif	14 (33,3)	10 (26,3)	40 (100,0)
Değerlendirilmedi	28 (66,7)	28 (73,7)	0 (0,0)
<u>ANA</u>			
Pozitif	7 (16,7)	3 (7,9)	2 (5,0)
Negatif	31 (73,8)	26 (68,4)	38 (95,0)
Değerlendirilmedi	4 (9,5)	9 (23,7)	0 (0,0)
<u>dsDNA</u>			
Pozitif	2 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,5)
Negatif	35 (83,3)	20 (52,6)	19 (47,5)
Değerlendirilmedi	5 (11,9)	18 (47,4)	20 (50,0)

CVID(+)
otoimmünitesi olan hastaların 8(%19,0)'inde ITP, 7(%16,7)'sinde otoimmün hemolitik anemi, 3(%7,1)'ünde Evans sendromu, 2(%4,8)'sinde çölyak, 5(%11,9)'inde Crohn/Ülseratif kolit, 1(%2,4)'inde alopesi, 1(%2,4)'inde psöriazis, 3(%7,1)'ünde ankilozan spondilit, 1(%2,4)'inde SLE, 2(%4,8)'sinde romatoid artrit, 4(%9,5)'ünde sjögren, 1(%2,4)'inde Behçet, 6(%14,4)'sında Hashimoto, 2(%4,8)'sinde Tip 1 DM, 2(%4,8)'sinde otoimmün hepatit, 2(%4,8)'sinde GLILD hastalık tanıları bulunmaktadır. CVID(+)
otoimmün hastalığı olanların 15(%35,7)'inde lökopeni, 14(%33,3)'ünde trombositopeni görülmüştür. CVID hastalarında görülen otoimmün hastalıkların dağılımları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: CVID (+) Otoimmün Hastalığı Olan Hastalarda Hastalıkların Görülme Durumları

Otoimmün Hastalık	n	%
Lökopeni	15	35,7
Trombositopeni	14	33,3
Itp	8	19
Otoimmün Hemolitik Anemi	7	16,7
Evans Sendromu	3	7,1
Hashimoto Hastalığı	6	14,3
Crohn / Ülseratif Kolit	5	11,9
Sjögren Hastalığı	4	9,5
Ankilozan Spondilit	3	7,1
Çölyak Hastalığı	2	4,8
Romatooid Artrit	2	4,8
Tip 1 DM	2	4,8
Otoimmün Hepatit	2	4,8
GLILD	2	4,8
Alopesi	1	2,4
Psöriazis	1	2,4
Behçet Hastalığı	1	2,4
SLE	1	2,4

*Bir hastada birden fazla otoimmün hastalık bulunabilir.

CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun GDF15 değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Post-Hoc testlere göre anlamlı farklılığı oluşturan grubun CVID(-) otoimmün hastalığı olmayan kontrol grubunun GDF15 değerleri ortancasının, CVID(+) otoimmün hastalığı olanların GDF15 değerleri ortancası ile CVID(+) otoimmün hastalığı olmayanların GDF15 değerleri ortancasından, daha düşük olması nedeniyle kaynaklandığı saptandı.

CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun TMAB değerleri ($p=0,006$) ve TGAB değerleri ($p<0,001$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun Crp değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Gruplar arasında AST değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,022$). Post-Hoc testlere göre anlamlı farklılığı oluşturan grubun sağlıklı kontrol grubu olduğu tespit edildi. Bu durumun, kontrol grubunun TMAB, TGAB, Crp ve AST değerleri ortancasının, diğer iki gruptan daha düşük olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Gruplar arasında sedimantasyon değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,009$). Post-Hoc testlere göre anlamlı farklılığı oluşturan grubun

CVID(+) otoimmün hastalığı olan hastaların sedimentasyon değerleri ortancasının, diğer iki gruptan daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Gruplar arasında albümin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**p<0,001**). Post-Hoc testlere göre anlamlı farklılığı oluşturan grubun kontrol grubunun albümin değerleri ortancasının, diğer iki gruptan daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Diğer sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (**p>0,05**). CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun sayısal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: CVID(+) Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun Sayısal Parametrelerin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	CVID(+)	CVID(+)	CVID(-)	p
	Otoimmün Hastalığı Olanlar (n=42)	Otoimmün Hastalığı Olmayanlar (n=38)	Kontrol Grubu (n=40)	
Yaş (yıl)	38,2±13,6	39,6±13,1	39,1±3,8	0,701*
GDF15(pg/ml)	2205 (1230-2967)	1526 (1160-3030)	1083 (738-1340)	<0,001†
TMAB(U/ml)**	17,80 (10,20-28,20)	16,30 (9,50-22,40)	11,60(10,10-13,52)	0,006†
TGAB(U/ml)**	20,00 (19,35-40,21)	20,40 (16,30-27,80)	16,45(14,80-17,20)	<0,001†
Wbc(10 ³ /ul)	6,82±5,23	7,34±2,12	7,11±1,84	0,798*
Neu(10 ³ /ul)	3,63±2,15	4,50±1,52	3,95±1,54	0,096*
Lenfosit(10 ³ /ul)	2,41±3,33	2,10 ±0,69	2,44±0,64	0,720*
Plt(10 ³ /ul)	219,54±105,926	242,47±63,43	265,77±57,46	0,034*
Crp(mg/L)	6,09 (2,88-12,67)	3,62 (0,76-8,49)	1,02 (0,60-1,74)	<0,001†
Sedimentasyon(mm/h)	8,00 (4,00-19,25)	4,50 (3,00-13,25)	4,00 (2,50-7,00)	0,009†
Albümin(g/L)	4,19 (4,00-4,49)	4,37 (4,21-4,51)	4,53 (4,31-4,74)	<0,001†
Ldh(U/L)	195,0 (152,0-253,0)	183,0 (160,5-232,0)	182,0(145,5-213,5)	0,378†
Üre(mg/dl)	24,35 (17,00-31,50)	25,55 (22,35-32,15)	26,65(21,0-30,35)	0,574†
Kreatinin(mg/dl)	0,71±0,21	0,78±0,22	0,87±0,17	0,200*
Na(mmol/L)	139,0 (137,0-141,2)	140,0 (137,5-141,5)	139,0 (138,0-140,0)	0,180†
K(mmol/L)	4,21±0,55	4,34±0,38	4,37±0,24	0,225*
AST(U/L)	25,16±19,10	20,93±6,02	17,57±5,38	0,022*
ALT(U/L)	16,6 (11,3-21,6)	17,5 (12,9-20,6)	16,2 (10,25-30,62)	0,896†

*One Way ANOVA Testi yapıldı. †:Kruskal Wallis testi yapıldı.

**TMAB Değerlerinde CVID (+) otoimmün hastalığı olan hasta sayısı:39, CVID (+) otoimmün hastalığı olmayan hasta sayısı 33’dür. TGAB Değerlerinde CVID(+) otoimmün hastalığı olan hasta sayısı:33, CVID (+) otoimmün hastalığı olmayan hasta sayısı 37’dir.

CVID(+) otoimmün hastalığı olanlar için immüoglobulin değerleri n=42, immüoglobulin subgrup değerleri n=34 kişi üzerinden değerlendirilmiştir. CVID(+) otoimmün hastalığı olmayanlar için immüoglobulin değerleri n=38, immüoglobulin subgrup

değerleri n=32 kişi üzerinden değerlendirilmiştir. Kontrol grubu için immünoglobulin değerleri n=35, immünoglobulin subgrup değerleri n=27 kişi üzerinden değerlendirilmiştir.

CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun immünoglobulin düzeyleri karşılaştırıldığında, IgG ($p<0,001$), IgM ($p<0,001$), IgA ($p<0,001$), IgG1 ($p=0,044$), IgG2 ($p<0,001$) ve IgG4 ($p<0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Post-Hoc testlere göre anlamlı farklılığı oluşturan grubun kontrol grubu olduğu belirlendi. Bu durumun, kontrol grubunun IgG, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG4 değerleri ortancasının diğer iki gruptan daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi. IgE, IgG3 değerleri için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). CVID(+) otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun immünoglobulin ve immünoglobulin subgrup değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: CVID(+) Otoimmün Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarla Kontrol Grubunun İmmünoglobulin ve İmmünoglobulin Subgrup Değerlerinin Karşılaştırılması

	CVID (+) Otoimmün Hastalığı Olanlar	CVID (+) Otoimmün Hastalığı Olmayanlar	CVID (-) Kontrol Grubu	p
Değişkenler (mg/dl)				
IgG	429,00±320,66	502,50±306,58	1155,00±230,18	<0,001*
IgM	29,70 (18,17-74,35)	23,35 (17,72-71,75)	93,00 (71,20-154,50)	<0,001†
IgA	29,00(23,82-98,75)	30,75 (24,82-100,92)	146,00 (111,25-221,25)	<0,001†
IgE	17,50 (17,50-19,10)	17,50 (16,90-27,80)	21,25 (17,20-61,07)	0,115†
IGG1	431,00±276,09	519,50±283,62	589,00±147,11	0,044*
IGG2	197,50±163,82	215,00±158,69	357,50±122,75	<0,001*
IGG3	29,85 (12,22-42,67)	28,65 (20,20-43,25)	31,00 (22,90-40,75)	0,882†
IGG4	8,28 (6,48-16,67)	8,58 (7,00-17,32)	34,00 (21,00-69,95)	<0,001†

*:One Way ANOVA Testi yapıldı. †:Kruskal Wallis testi yapıldı.

Cinsiyet ve hastalık durumuna göre GDF15 düzeyleri karşılaştırıldığında otoimmün hepatit hastalığı var olanların GDF15 düzeyleri ortancası otoimmün hepatit hastalığı olmayanların ortancasından daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,047$). Cinsiyet ve diğer hastalıklar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Grupların cinsiyet ve hastalık durumuna göre serum GDF15 düzeyleri Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10: Cinsiyet ve Hastalık Durumuna Göre GDF15 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastalık Durumu		n	Ortanca (1-3.Çeyreklik)	p
Cinsiyet	Kadın	68	1329 (886-2249)	0,121
	Erkek	52	1551 (1031-2587)	
İtp	yok	112	1386 (1003-2342)	0,528
	var	8	1454 (1158-4808)	
ÖİHA	yok	113	1382 (1010-2311)	0,862
	var	7	1664 (696-2695)	
Evans Sendromu	yok	117	1382(1005-2320)	0,351
	var	3	1664 (1194-23053)	
Çölyak Hastalığı	yok	118	1369(1007-2262)	0,183
	var	2	2435(2364-2506)	
Crohn/ÜK	yok	115	1382(1001-2258)	0,348
	var	5	2462 (1073-12766)	
Alopesi	yok	119	1382 (1009-2276)	0,305
	var	1	2623(2623-2623)	
Psöriyazis	yok	119	1382 (1009-2276)	0,17
	var	1	4337 (4337-4337)	
Ankilozan Spondil	yok	117	1382(1006-2267)	0,507
	var	3	2479 (1009-2668)	
SLE	yok	119	1390(1011-2364)	0,348
	var	1	985 (985-985)	
Romatoid Artrit	yok	118	1386 (1011-2384)	0,436
	var	2	1138 (696-1581)	
Sjögren	yok	116	1369 (1010-2271)	0,273
	var	4	2478 (1090-6525)	
Behçet Hastalığı	yok	119	1382 (1009-2276)	0,199
	var	1	3813(3813-3813)	
Lenfomalar	yok	118	1386 (1007-2384)	0,838
	var	2	1381 (1081-1681)	
Hashimato	yok	114	1369 (1007-2298)	0,682
	var	6	1539 (1060-3490)	
Tip 1 DM	yok	118	1369(1007-2262)	0,065
	var	2	16064(2364-29764)	
Otoimmün Hepatit	yok	118	1369 (1007-2262)	0,047
	var	2	5395 (3016-7774)	
GLILD	yok	118	1386(1007-2384)	0,984
	var	2	1518 (1194-1842)	
Sitopeniler	yok	97	1349 (1005-2256)	0,239
	var	23	1664 (1194-2623)	

Mann Whitney U testi yapıldı.

Antikor sonuçlarına göre GDF15 düzeyleri ANA, dsDNA düzeyleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Çölyak antitransglutaminaz ve AMA/ASMA/LKM antikoru pozitif olan hasta olmadığı için GDF15 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır. Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Antikor Sonuçlarına Göre GDF15 Düzeylerinin Karşılaştırılması

GDF-15		n	Ortanca (1-3.Çeyreklik)	p
ANA	Negatif	95	1349 (1027-2258)	0,824
	Pozitif	12	1399(750-2777)	
dsDNA	Negatif	74	1584 (1092-2535)	0,12
	Pozitif	3	985 (596-1572)	
AMA/ASMA/LKM*	Negatif	39	1292(883-2623)	
	Pozitif	0		
Çölyak	Negatif	64	1300 (873-2195)	
Antitransglutaminaz*	Pozitif	0		

Mann Whitney U testi yapıldı.

*Çölyak antitransglutaminaz ve AMA/ASMA/LKM antikoru pozitif olan hasta olmadığı için GDF-15 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmamıştır.

GDF15, TMAB, TGAB değerleri ile immünoglobulin seviyeleri arasında korelasyona bakıldığında GDF15 ile TGAB değerleri arasında pozitif yönlü düşük dereceli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,010**). GDF15 ile IgG değerleri arasında negatif yönlü düşük orta dereceli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p<0,001**). GDF15 ile IgM değerleri arasında negatif yönlü düşük orta dereceli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,001**). GDF15 ile IgG2 değerleri arasında negatif yönlü düşük dereceli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,017**). GDF15 ile IgG4 değerleri arasında negatif yönlü düşük dereceli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,034**). TMAB ile IgG değerleri arasında düşük dereceli pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,017**). TGAB değerleri ile IgG düzeyleri arasında negatif yönlü orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p<0,001**). TGAB değerleri ile IgM düzeyleri arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,015**). TGAB değerleri ile IgA düzeyleri arasında negatif yönlü düşük orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p<0,001**). TGAB değerleri ile IgG2 düzeyleri arasında negatif yönlü düşük orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,003**). TGAB değerleri ile IgG4 düzeyleri arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**p=0,027**). Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Bulgular Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: GDF15, İmmünooglobulinler, TMAB ve TGAB Düzeyleri Arasındaki İlişki

		GDF15	TMAB	TGAB	IgG	IgM	IgA	IgE	IGG1	IGG2	IGG3	IGG4
GDF15	r	1	0,108	0,27	-	-	-0,236	-0,01	-0,09	-	0,1	-
	p	.	0,255	0,01	0,001*	0,001	0,01	0,93	0,389	0,017	0,31	0,034
TMAB	r	0,108	1	0,65	-	-	-0,166	-0,17	-0,03	-	-	-
	p	0,255	.	0,001*	0,017	0,984	0,083	0,08	0,75	0,07	0,95	0,087
TGAB	r	0,274	0,652	1	-	-	-	-0,19	-	-	-	-
	p	0,006	0,001*	.	0,001*	0,015	0,001*	0,07	0,653	0,003	0,59	0,027

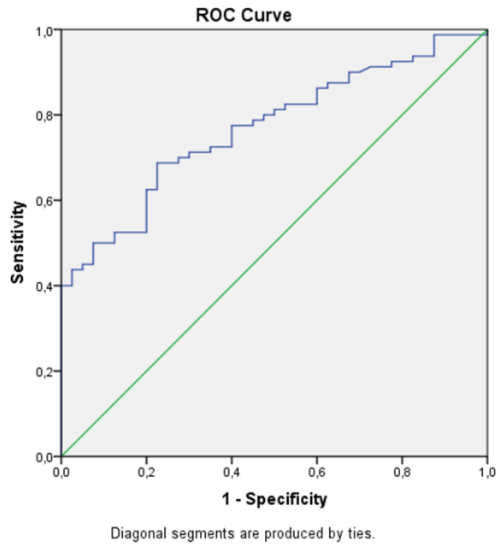
Spearman Korelasyon analizi yapıldı. *p<0,001

Çalışmada CVID hastalığı olan 80 kişi, CVID hastalığı olmayan 40 kişi vardır. CVID tanısı olan ve olmayan katılımcıların GDF15 düzeyleri için ROC analizinde AUC (eğri altında alan) değeri 0,769, %95 güven aralığı 0,687-0,852, kesim noktası 1651 ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p<0,001'dir**. Sensitivitesi %52,5, spesifitesi %87,5'dir. Tablo 15'te verilmiştir. CVID tanısı olan hastalarda GDF15 düzeylerinin ROC eğrisi Şekil 8'de verilmiştir.

Tablo 13: CVID Hastalık Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcılarda GDF-15 Düzeylerinin ROC Analizi

Risk Faktörü	AUC (95% CI)	Cut off	p	Sensitive (%)	Spesifite (%)
GDF-15	0,769 (0,687-0,852)	1651	<0,001	52,5	87,5

ROC Analizi yapıldı.

**Şekil 7: CVID tanısı olan hastalarda ROC eğrisi**

GDF-15 değerinin cut-off noktasına göre CVID varlığı araştırıldığında 47(%39,1) kişi CVID hastalık varlığı bulunan; 73(%60,8) kişi CVID hastalık varlığı olmayan hastalar şeklinde bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %89,36; negatif prediktif değeri %52,04'tür. Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 14: GDF15 Düzeyine Göre CVID Hastalık Tanısı Olan Hastalarla İlgili Pozitif /Negatif Prediktif Değerin Hesaplanması

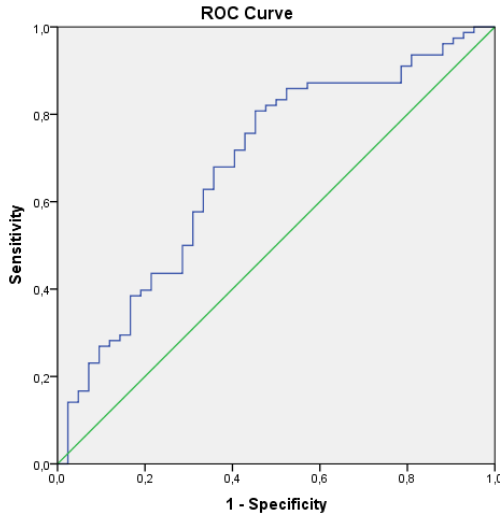
		CVID (+)	CVID (-)	Toplam
Yeni Test	>1651	42	5	47
GDF-15	≤1651	38	35	73
	Toplam	80	40	120

Çalışmada otoimmün hastalığı olan 42 kişi, otoimmün herhangi bir hastalığı olmayan 78 kişi vardır. Otoimmün tanısı olan ve olmayan katılımcıların GDF15 düzeyleri için ROC analizinde AUC (eğri altında alan) değeri 0,683, % 95 güven aralığı 0,581-0,785, kesim noktası 1564 ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p<0,001'dir**. Sensitivitesi %67,9, spesifitesi %64,3'tür. ROC analizi Tablo 13'te verilmiştir. Otoimmün tanısı olan hastalarda GDF15 düzeylerinin ROC eğrisi Şekil 7'de verilmiştir.

Tablo 15: Otoimmün Hastalık Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcıların GDF15 Düzeylerinin ROC Analizi

Risk Faktörü	AUC (95%CI)	Cut off	p	Sensitive (%)	Spesifite (%)
GDF-15	0,683 (0,581-0,785)	1564	<0,001	67,9	64,3

ROC Analizi yapıldı.



Şekil 8: Otoimmün tanısı olan hastalarda GDF15 ROC eğrisi

GDF15 değerinin cut-off noktasına göre otoimmünite varlığı araştırıldığında 52(%43,3) kişi otoimmün hastalık varlığı bulunan; 68(%56,7) kişi otoimmün hastalık varlığı olmayan hastalar şeklinde bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %51,9; negatif prediktif değeri %22,05'tir.

Tablo 16: GDF15 Düzeyine Göre Otoimmün Hastalık Tanısı Olan Hastalarla İlgili Pozitif /Negatif Prediktif Değerin Hesaplanması

		Otoimmünite var	Otoimmünite	Toplam
Yeni Test	>1564	27	25	52
GDF-15	≤1564	15	53	68
	Toplam	42	78	120

Kurulan regresyon modelinde univariate analizinde otoimmünite gelişmesi açısından GDF15, TMAB, TGAB, IgG, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG4, Crp, albümin istatistiksel olarak anlamlı etkilidir (**p<0,05**). Multivariate analizlerde otoimmünite varlığını açıklamada kurulan modelde GDF15, TMAB ve albümin istatistiksel olarak anlamlı etkilidir (**p<0,05**).

Tablo 17: Otoimmün Hastalık Tanısında Etkili Değerlerin Belirlenmesine İlişkin Kurulan Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
	OR	% 95 Güven Aralığı	p	OR	% 95 Güven Aralığı	p
GDF15(pg/ml)	3,041	1,393-6,638	0,005	5,164	1,386-19,241	0,014
TMAB(U/ml)	2,7	1,193-6,112	0,017	6,268	1,064-36,935	0,043
TGAB(U/ml)	2,768	1,152-6,653	0,023	0,205	0,029-1,440	0,111
IgG(mg/dl)	3,75	1,654-8,502	0,002	0,508	0,084-3,083	0,462
IgM(mg/dl)	2,8	1,269-6,179	0,011	0,67	0,115-3,912	0,656
IgA(mg/dl)	3,222	1,443-7,196	0,004	2,274	0,297-17,409	0,429
IgE(mg/dl)	0,427	0,164-1,112	0,081			
IgG1(mg/dl)	2,556	1,076-6,072	0,034	2,592	0,493-13,623	0,261
IgG2(mg/dl)	3,571	1,458-8,751	0,005	0,684	0,085-5,510	0,721
IgG3(mg/dl)	1,065	0,463-2,446	0,883			
IgG4(mg/dl)	2,667	1,107-6,426	0,029	1,911	0,423-8,623	0,4
Crp(mg/L)	3,333	1,495-7,434	0,003	3,628	0,824-15,966	0,088
Sedim(mm/h)	1,818	0,840-3,938	0,129			
Albümin(g/L)	6,091	2,479-14,966	<0,001	15,773	2,490-99,916	0,003

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada GDF15'in CVID hastalık tanısında ve CVID hastalarında otoimmünite varlığının belirlenmesinde kullanılabilirliğini araştırdık. Çalışmamız sonucunda GDF15'in, CVID hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt edebilen ve CVID hastalarında otoimmüniteyi öngörebilen bir parametre olduğunu belirledik. Multivariate lojistik regresyon analizinde GDF15 değeri normalden yüksek olan CVID hastalarında otoimmünite gelişim riskinin yaklaşık 5 kat artmış olduğunu belirledik.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID), B hücre farklılaşmasında bozukluk sonucu defektif immünoglobulin üretimi ile karakterize, en sık görülen semptomatik primer immün yetmezlik hastalığıdır. Tahmini insidansı 1:25.000-1:50.000'dir [1]. CVID hastalığı tekrarlayan enfeksiyonlar, malignite, granümatöz hastalık, lenfoproliferasyon ve otoimmünite gibi heterojen klinik tablolarla prezente olabilmektedir. Hastaların yaklaşık %30'una otoimmün komplikasyonlar eşlik etmektedir [2]. Mevcut çalışmamızda CVID hastalığında otoimmün komplikasyonların erken tespiti ile klinik yönetimin kolaylaşması, hastaların yaşam kalitesinin artırılması ile sağlık maliyetlerinin azaltılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda çalışmamız, CVID hastalığı ile otoimmün hastalıklar arasındaki yakın ilişkiyi vurgulayarak farkındalığı arttırmayı hedeflemektedir.

Büyüme Farklılaşma Faktörü 15 (GDF15) TGF β süper ailesine ait bir sitokindir [76]. Daha önceki çalışmalarda MS, RA, SLE, Tip 1 DM, sjögren, ÜK, CH, psöriyazis, Behçet gibi otoimmün hastalıklarda GDF15'in rolü incelenmiştir. GDF15; tip 1 DM, MS, sjögren gibi otoimmün hastalıklarda biyobelirteç olarak önerilmiştir. Aynı zamanda romatoid artrit, Behçet, psöriyazis gibi hastalıklarda hastalık aktivitesini öngörebileceği bildirilmiştir. Mevcut çalışmamızda GDF15'in CVID hastalığındaki rolü, CVID tanısında ve otoimmünite biyobelirteci olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. 18-70 yaş aralığındaki 80 CVID hastası otoimmünite eşlik edenler ve etmeyenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Elde edilen veriler 40 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, CVID hastalık tanısında öngörücü olarak serum GDF15 düzeylerini değerlendirdik. CVID(+) otoimmünitesi olanların serum GDF15 düzeyi ortalaması 2205 pg/ml iken otoimmünitesi olmayan hasta grubunun 1526 pg/ml'dir. Sağlıklı kontrol grubunun serum GDF15 düzeyi ortalaması 1083 pg/ml'dir ve hasta grubuna kıyasla düşüktür. CVID hastalığı olan ve olmayanların ayırımında GDF15'in sensitivitesi %52,5, spesifitesi %87,5'dir. GDF15'in

pozitif prediktif değeri %89,36; negatif prediktif değeri %52,04'tür. GDF15, çeşitli otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, CVID hastalarını sağlıklı bireylerden ayırabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabilir. CVID hasta grubunda daha kapsamlı araştırmalar literatüre ek katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda CVID hastalığı bulunan 80 kişinin 42(%52,5)'sinde otoimmün hastalık saptandı. Önceki çalışmalarla uyumlu şekilde en sık otoimmün sitopenilerin görüldüğü belirlendi. CVID(+) otoimmün hastalığı olan hastaların 8(%19,0)'ine Itp, 7(%16,7)'sine otoimmün hemolitik anemi, 3(% 7,1)'üne Evans sendromu eşlik etmekteydi. 15(%35,7)'inde lökopeni, 14(%33,3)'ünde trombositopeni saptanmıştır. Hastaların 2(%4,8)'sinde çölyak, 5(%11,9)'inde Crohn/Ülseratif kolit, 1(%2,4)'inde alopesi, 1(%2,4)'inde psöriyazis, 3(%7,1)'ünde ankilozan spondilit, 1(%2,4)'inde SLE, 2 (%4,8)'sinde romatoid artrit, 4(%9,5)'ünde şjögren, 1(%2,4)'inde Behçet, 6(%14,4)'sında hashimato, 2(%4,8)'sinde Tip 1 DM, 2(%4,8)'sinde otoimmün hepatit, 2(%4,8)'sinde GLILD hastalık tanıları bulunmaktadır.

CVID hasta grubunda GDF15'in otoimmünite belirteci olarak kullanılabilirliğini değerlendirdik. CVID (+) otoimmün hastalığı olan grubun GDF15 değerleri, otoimmün hastalığı olmayan CVID hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (GDF15 değerleri sırasıyla 2205, 1526 ve 1083 pg/ml'dir). Taşolar ve arkadaşlarının psöriyazis hastalarında yaptığı çalışmada; hastaların GDF15 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, hastalık süresi ile PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skoru arasında korelasyon saptanmıştır. Veriler doğrultusunda serum GDF15 düzeyi, hastalık şiddetini belirleme ve tedavi takibinde biyobelirteç olarak önerilmiştir [114]. Lupus hastalarının serum GDF15 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, hastalık aktivite skoru yüksek olan hastaların GDF15 düzeyinin daha yüksek seyrettiği belirlenmiştir. Araştırmacılar GDF15'i lupuslu bireyleri sağlıklı bireylerden ayırabilecek bir biyobelirteç olarak önermiştir [117]. Tanrıku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RA hastalarında GDF15 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. GDF15 düzeyi aynı zamanda aktif hastalık ile ilişkilendirilmiş; hem tanı hem klinik seyir için biyobelirteç olarak önerilmiştir [120]. şjögren hasta grubunda tanı ve hastalık şiddetini öngörücü olarak serum GDF15 düzeyi incelenmiştir. Yapılan çalışmada hasta grubunun GDF15 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Fu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada, GDF15 düzeyi aktif hastalığı olan grupta anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. GDF15, yazarlar tarafınca hastalık aktivitesi için biyobelirteç

olarak önerilmiştir [123]. Sarıyıldız ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yaptığı çalışmada, hasta ve kontrol grubunun GDF15 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak GDF15 düzeyi periferik artrit eşlik eden hastalarda anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. GDF15 düzeyi CRP, artralji, eritema nodozum ile pozitif korelasyon göstermiştir. GDF15 düzeyi periferik artrit gibi ek klinik durumlar için biyobelirteç olarak önerilmiştir [122]. Tonkic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH ve ÜK hastalarında serum GDF15 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Serum GDF15 düzeyleri ile endoskopik hastalık aktivite indeksleri arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir [112]. Sirotik PBK hastalarında GDF15 düzeylerinin, sirotik olmayan PBK hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada GDF15'in, karaciğer hastalıklarında hastalık şiddeti ve tedavi yanıtını değerlendirmede biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir [113]. Psöriyazis, RA, SLE, Sjögren, Crohn, ülseratif kolit, PBK gibi otoimmün hastalıklarda yapılan bu çalışmalar, GDF15'in otoimmünite varlığını öngörebileceğini desteklemektedir. Behçet hastalarının GDF15 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmasa da, GDF15'in hastalık şiddetini öngörebileceği gösterilmiştir [122].

Otoimmün tanısı olan ve olmayan hastaların ayırımında GDF15'in sensitivitesi % 67,9, spesifitesi % 64,3'dir. GDF15'in pozitif prediktif değeri %51,9; negatif prediktif değeri %22,05'tir. Negatif prediktif değerinin düşük olmasının sebebi GDF15'in yalnızca aktif otoimmün hastalığı tespit etmeyip aynı zamanda otoimmünite zemini varlığını öngörüyor olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda GDF15 ile TGAB değerleri arasında pozitif yönlü düşük dereceli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmesi bu durumu destekleyebilir. TGAB pozitifliği otoimmün tiroid hastalıklarında görülmektedir. Klinik olmasa dahi TGAB otoimmün tiroid zemini varlığını öngörmektedir ve zamanla hastalarda otoimmün tiroidit kliniği gelişebilmektedir. Bulgular GDF15'in otoimmünite zemini varlığını öngördüğünü düşündürmektedir.

Otoimmün hastalığı olan ancak belirleğimiz cut-off değerine (1564 pg/ml) ve human GDF15 elisa kitinin referans aralığına (1500 pg/ml) göre testin ayırt edici olmadığı vakalar değerlendirildiğinde; 11 vakaya OİHA, ITP, Evans, lökopeni gibi otoimmün sitopenilerin eşlik ettiği saptanmıştır. Bu 11 vakanın ek romatolojik, gastrointestinal veya endokrin otoimmün hastalıklarının bulunmadığı görülmüştür. Otoimmün sitopenisi bulunan, serum GDF15 düzeyi yüksek saptanmış vakalara ise GLILD, IBH, AS gibi ek otoimmün hastalıkların eşlik ettiği

belirlenmiştir. Bu durum hematolojik hastalık gruplarının tedavisinde verilen ilaçların GDF15 ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklanabilir. Aynı zamanda bulgular otoimmün sitopeni vakalarında GDF15'in ek mekanizmalara aracılık ettiğine de işaret edebilir. Pozitif prediktif değerin düşük saptanmasının bir diğer nedeni, otoimmünitesi olan hastaların hastalık aktivitelerinin düşük olmasından, kullandıkları ilaçların serum GDF15 ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Nitekim, serum GDF15 düzeyi düşük saptanan SLE tanısı olan vakamıza lupus nefriti, PHT gibi ek komplikasyon eşlik etmemekteydi. Önceki çalışmalarda GDF15'in psöriyazis, RA, CH, ÜK, sjögren gibi hastalıklarda artabileceği ve hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. MS'de ise hastalık stabil iken GDF15 düzeylerinin yüksek seyrettiği öne sürülmüştür. Sarkar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 1 DM insan kadavra donörlerinden elde edilen pankreas dokularında GDF15 düzeyinin önemli ölçüde azaldığı; GDF15'in beta hücre apoptozuna karşı koruma sağladığı bildirilmiştir [124]. Kolon, mide, meme kanserlerinde hastalığı olumsuz etkileyen mekanizmalarda GDF15'in etkin rol aldığı gösterilmiştir. Renal hücreli karsinomda (RCC) ise GDF15 düzeyi yüksek olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir [81]. GDF15'in gerek karsinogenezdeki gerek otoimmün hastalıklardaki değişken rolü göz önüne alındığında OİHA, ITP gibi hematolojik hastalıklarda GDF15'in rolünün değerlendirileceği kapsamlı çalışmalar literatüre ek katkı sağlayacaktır.

Mevcut çalışmamızda GDF15 ile IgG, IgM ve IgA değerleri arasında negatif yönlü düşük orta dereceli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi. CVID patogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda, hasta grubunda dendritik hücre sayısında azalma ve fonksiyon kaybı bulunduğu saptanmıştır [17]. Dendritik hücre sayısı azalmış hastalarda ise otoimmün komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir [48]. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, GDF15'in dendritik hücrelerinin olgunlaşmasını ve işlevini engellediği gösterilmiştir [95]. Elde edilen sonuçlar GDF15'in CVID hastalık patogenezinde yer alan dendritik hücre disfonksiyonuna aracılık edebileceğini göstermektedir. Aynı zamanda GDF15'in, dendritik hücre disfonksiyonu aracılığıyla CVID hastalarına eşlik eden otoimmün komplikasyonlarda rol alabileceğini desteklemektedir.

Kurulan regresyon modelinde univariate analizinde otoimmünite gelişmesi açısından GDF15, TMAB, TGAB, IgG, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG4, Crp, albümin, AST istatistiksel olarak anlamlı etkilidir. Multivariate lojistik regresyon analizinde otoimmünite varlığını açıklamada kurulan modelde GDF15, TMAB ve albümin istatistiksel olarak anlamlı etkilidir.

Multivariate lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre serum GDF15 değeri normalden yüksek olan CVID hastalarında, normal veya düşük olan CVID hastalarına göre otoimmünite gelişme riskinin yaklaşık 5 kat arttığı gösterilmiştir.

GDF15, Tip 1 DM için koruyucu bir faktör olarak açıklanmış; RA, Sjögren, SLE, ÜK, CH, psöriyazis gibi otoimmün hastalıklarda sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla artış gösterdiğine dair kanıtlar sunulmuştur. Birçok otoimmün hastalıkta GDF15 hastalık şiddeti ile paralel şekilde yükselirken; MS hastalarındaki artmış serum GDF15 düzeyleri hastalığın stabil seyrettiğini göstermektedir. Özetle GDF15, otoimmün hastalıklarda farklı mekanizmalara aracılık edebilir. ITP, OİHA, Evans, otoimmün nötropeni gibi hematolojik hastalıklarda GDF15'in doğrudan değerlendirildiği yayınlar yoktur. İleri araştırmalar literatüre ek katkı sağlayacaktır. Mevcut çalışmamız, CVID hasta grubunda GDF15'in tanısız değeri ve otoimmünite belirteci olarak kullanılabilirliğinin incelendiği ilk tek merkezli çalışmadır. CVID hasta gruplarında GDF15'in incelendiği, otoimmünitede yeni bir tedavi hedefi olarak kullanılabilirliğinin değerlendirildiği çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Hastaların tanı anındaki ve tedavi öncesi GDF15 düzeyleri bilinmemektedir. Otoimmün hastalık çeşitliliği açısından yeterli vaka yoktur. Hastalıkların mevcut tedavilerinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunun serum GDF15 ekspresyonu üzerine etkisi net değildir. GDF15 otoimmüniteye spesifik değildir, gebelik, malignite, kardiyovasküler hastalıklar, hipoksi gibi hücrel stres faktörlerine yanıt olarak ekspresyonu artmaktadır. Serum GDF15 düzeyleri yaş ve sigara ile artmakta, ırk ve ek hastalık durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Son yıllarda GDF15'e olan ilgi artmış, birçok araştırma sonucunda kanser, otoimmün hastalık mekanizmalarında rol aldığı gösterilmiştir. Bazı kanserler için biyomarker olarak önerildiği gibi yeni tedavi hedefi olarak da umut vericidir. Aynı şekilde otoimmün hastalıkların erken tespiti ve hastalık şiddeti takibi için biyobelirteç olarak önerildiği yayınlar mevcuttur. Birçok hastalığın tanısında, takibinde ve tedavisinde yeni bir potansiyel hedef olan GDF15'in yaş, ırk, cinsiyet ve ek hastalık durumuna göre referanslarının belirlendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışma, CVID hasta grubunda GDF15'in tanısal değerinin ve otoimmünite biyobelirteci olarak kullanılabilirliğinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamız sonucunda GDF15'in, CVID hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt edebilen ve CVID hastalarında otoimmüniteyi öngörebilen potansiyel bir biyobelirteç olduğunu belirledik. Multivariate lojistik regresyon analizi değerlendirildiğinde, GDF15 değeri normalden yüksek olan CVID hastalarında otoimmünite gelişim riskinin yaklaşık 5 kat arttığını belirledik. Ancak örneklem büyüklüğünün artırıldığı, hastaların tanı anında ve tedavi öncesi serum GDF15 düzeylerinin belirlendiği, GDF15'in otoimmünitede yeni bir tedavi hedefi olarak kullanılabilirliğinin değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Malignite, nörodejeneratif hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda tanı, klinik takip ve tedavi için yeni bir potansiyel hedef olan GDF15'in özellikle ülkemizde yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler hastalık, DM, gebelik, sigara kullanımı gibi ek klinik durumlara göre normal referans aralıklarının belirlendiği kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, OİHA, ITP, Hashimoto, çölyak, GLILD hastalık gruplarında GDF15'in rolünün incelendiği ileri çalışmalar literatüre ek katkı sağlayacaktır.

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde, CVID hastalarına sıklıkla otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir. Hastalığın ilk belirtileri otoimmün mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Hastaların yaşam kalitesinin düşmesi ve her geçen gün artan maliyetler dolayısıyla otoimmünitenin erken tespiti önem arz etmektedir. Klinisyenlerin farkındalığında artış ile tanı gecikmelerinin önüne geçilebilir. Bu durumda CVID hastalığında otoimmünitenin erken tespitini sağlayacak biyobelirteçlerin araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. CVID hastalarında otoimmün komplikasyonları öngörecektir biyobelirteçler, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. CVID hastalarında gelişen otoimmün mekanizmaların aydınlatılması ile yeni tedavi hedeflerinin belirleneceği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gereige, J.D. and P.J. Maglione, *Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 2753.
2. Mormile, I., et al., *Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center*. Frontiers in Immunology, 2021. **12**.
3. Wischhusen, J., I. Melero, and W.H. Fridman, *Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 951.
4. Siddiqui, J.A., et al., *Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia*. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2022. **64**: p. 71-83.
5. Hogendorf, P., et al., *Growth differentiation factor (GDF-15) concentration combined with Ca125 levels in serum is superior to commonly used cancer biomarkers in differentiation of pancreatic mass*. Cancer Biomark, 2018. **21**(3): p. 505-511.
6. XU, G., et al., *GDF15 Is Induced by T1D-Associated Cytokines and ER Stress and Promotes Beta-Cell Apoptosis*. Diabetes, 2018. **67**(Supplement_1).
7. Odler, B., et al., *Biomarkers for Pulmonary Vascular Remodeling in Systemic Sclerosis: A Pathophysiological Approach*. Front Physiol, 2018. **9**: p. 587.
8. Amstad, A., et al., *Growth differentiation factor 15 is increased in stable MS*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. **7**(2).
9. Kokron, C.M., et al., *Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency*. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 2004. **76**.
10. Gathmann, B., et al., *Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(1): p. 116-26.
11. Resnick, E.S., et al., *Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades*. Blood, 2012. **119**(7): p. 1650-7.
12. Borte, S., et al., *Novel NLRP12 mutations associated with intestinal amyloidosis in a patient diagnosed with common variable immunodeficiency*. Clinical Immunology, 2014. **154**(2): p. 105-111.
13. Fenando, A. and P. Tadi, *Common Variable Hypogammaglobulinemia (Archived)*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

14. Ahn, S. and C. Cunningham-Rundles, *Role of B cells in common variable immune deficiency*. Expert Rev Clin Immunol, 2009. **5**(5): p. 557-64.
15. Neirinck, J., et al., *The role of immunophenotyping in common variable immunodeficiency: a narrative review*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2024: p. 1-20.
16. Patuzzo, G., et al., *Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID)*. Autoimmunity Reviews, 2016. **15**(9): p. 877-882.
17. Cunningham-Rundles, C. and L. Radigan, *Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency*. Clinical Immunology, 2005. **115**(2): p. 147-153.
18. Holm, A.M., et al., *Abnormal interleukin-7 function in common variable immunodeficiency*. Blood, 2005. **105**(7): p. 2887-2890.
19. Onbaşı, K., et al., *Common variable immunodeficiency (CVID) presenting with malabsorption due to giardiasis*. Turk J Gastroenterol, 2005. **16**(2): p. 111-3.
20. Park, J.E., et al., *The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency*. Eur J Radiol, 2005. **54**(3): p. 359-64.

21. McGarry, T., et al., *Pneumatocele formation in adult pneumonia*. Chest, 1987. **92**(4): p. 717-20.
22. Alkan, G., S. Keles, and İ. Reisli, *Evaluation of Clinical and Immunological Characteristics of Children with Common Variable Immunodeficiency*. Int J Pediatr, 2018. **2018**: p. 3527480.
23. Maarschalk-Ellerbroek, L.J., et al., *CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters*. J Clin Immunol, 2014. **34**(6): p. 642-54.
24. Ardeniz, O. and C. Cunningham-Rundles, *Granulomatous disease in common variable immunodeficiency*. Clin Immunol, 2009. **133**(2): p. 198-207.
25. Boursiquot, J.N., et al., *Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients*. J Clin Immunol, 2013. **33**(1): p. 84-95.
26. Warnatz, K. and M. Schlesier, *Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency*. Cytometry B Clin Cytom, 2008. **74**(5): p. 261-71.
27. Mouillot, G., et al., *B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease*. J Clin Immunol, 2010. **30**(5): p. 746-55.
28. Buso, H., et al., *Sarcoidosis versus Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency: A Comparative Review*. Biomedicines, 2024. **12**(7).
29. Galant-Swofford, J., et al., *Approach to diagnosing and managing granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease*. EClinicalMedicine, 2024. **75**: p. 102749.
30. Wheat, W.H., et al., *Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency*. J Exp Med, 2005. **202**(4): p. 479-84.
31. Pecoraro, A., et al., *Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and Review of the Literature*. Journal of Clinical Immunology, 2018. **38**(1): p. 67-76.
32. Hartono, S., et al., *Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2019. **57**(2): p. 145-165.
33. Szczawińska-Popłonyk, A., et al., *The Burden of Non-Infectious Organ-Specific Immunopathology in Pediatric Common Variable Immunodeficiency*. Int J Mol Sci, 2025. **26**(6).
34. Franzblau, L.E., et al., *CVID-Associated Intestinal Disorders in the USIDNET Registry: An Analysis of Disease Manifestations, Functional Status, Comorbidities, and Treatment*. J Clin Immunol, 2023. **44**(1): p. 32.
35. Mannon, P.J., et al., *Excess IL-12 but not IL-23 Accompanies the Inflammatory Bowel Disease Associated With Common Variable Immunodeficiency*. Gastroenterology, 2006. **131**(3): p. 748-756.
36. Cunningham-Rundles, C. and C. Bodian, *Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients*. Clinical Immunology, 1999. **92**(1): p. 34-48.
37. Halliday, N., et al., *Common variable immunodeficiency disorder-related liver disease is common and results in portal hypertension and an increased risk of death*. Hepatol Commun, 2024. **8**(1).
38. Ward, C., et al., *Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia*. Clin Exp Immunol, 2008. **153**(3): p. 331-7.

39. Kiaee, F., et al., *Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019. **15**(10): p. 1105-1113.
40. Pescador Ruschel, M.A. and S. Vaqar, *Common Variable Immunodeficiency*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

41. Kralickova, P., et al., *CVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With CVID*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 3135.
42. Odnoletkova, I., et al., *The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data*. *Orphanet J Rare Dis*, 2018. **13**(1): p. 201.
43. Cunningham-Rundles, C., *How I treat common variable immune deficiency*. *Blood*, 2010. **116**(1): p. 7-15.
44. Agarwal, S. and C. Cunningham-Rundles, *Autoimmunity in common variable immunodeficiency*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019. **123**(5): p. 454-460.
45. Berbers, R.M., et al., *Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences*. *Trends Immunol*, 2017. **38**(3): p. 206-216.
46. Jørgensen, S.F., et al., *Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation*. *Mucosal Immunol*, 2016. **9**(6): p. 1455-1465.
47. Shulzhenko, N., et al., *CVID enteropathy is characterized by exceeding low mucosal IgA levels and interferon-driven inflammation possibly related to the presence of a pathobiont*. *Clin Immunol*, 2018. **197**: p. 139-153.
48. Yong, P.F.K., et al., *Selective deficits in blood dendritic cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia but not specific polysaccharide antibody deficiency*. *Clinical Immunology*, 2008. **127**(1): p. 34-42.
49. Bateman, E.A., et al., *T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections*. *Clin Exp Immunol*, 2012. **170**(2): p. 202-11.
50. Flanagan, S.E., et al., *Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease*. *Nat Genet*, 2014. **46**(8): p. 812-814.
51. Yang, X.-P., et al., *Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5*. *Nature Immunology*, 2011. **12**(3): p. 247-254.
52. Haapaniemi, E.M., et al., *Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3*. *Blood*, 2015. **125**(4): p. 639-48.
53. Fevang, B., et al., *Low numbers of regulatory T cells in common variable immunodeficiency: association with chronic inflammation in vivo*. *Clin Exp Immunol*, 2007. **147**(3): p. 521-5.
54. Alachkar, H., et al., *Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency*. *Clinical Immunology*, 2006. **120**(3): p. 310-318.
55. Boileau, J., et al., *Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study*. *Journal of Autoimmunity*, 2011. **36**(1): p. 25-32.
56. Rakhmanov, M., et al., *Circulating CD21low B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(32): p. 13451-6.

57. Picchianti Diamanti, A., et al., *Increased serum IgM, immunodeficiency, and autoimmunity: A clinical series*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2015. **28**(4): p. 547-56.
58. Maglione, P.J., et al., *Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014. **113**(4): p. 452-9.
59. Maglione, P.J., et al., *BAFF-driven B cell hyperplasia underlies lung disease in common variable immunodeficiency*. JCI Insight, 2019. **4**(5).
60. Schubert, D., et al., *Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations*. Nat Med, 2014. **20**(12): p. 1410-1416.
61. Serwas, N.K., et al., *Atypical manifestation of LRBA deficiency with predominant IBD-like phenotype*. Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(1): p. 40-7.
62. Bogaert, D.J., et al., *Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all?* J Med Genet, 2016. **53**(9): p. 575-90.
63. Salzer, E., et al., *B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C δ* . Blood, 2013. **121**(16): p. 3112-3116.
64. Urschel, S., et al., *Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation*. The Journal of Pediatrics, 2009. **154**(6): p. 888-894.
65. Bonilla, F.A., et al., *International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016. **4**(1): p. 38-59.
66. Seidel, M.G., et al., *The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2019. **7**(6): p. 1763-1770.
67. Lucas, M., et al., *Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **125**(6): p. 1354-1360.e4.
68. Charlotte Cunningham-Rundles, M., PhD, *Treatment and prognosis of common variable immunodeficiency*, in UpToDate, M. Luigi D Notarangelo, Editor. Sep 15, 2022.
69. Bayry, J., et al., *Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases*. Transfusion Clinique et Biologique, 2003. **10**(3): p. 165-169.
70. Ballou, M., N. Shehata, and A.M. Feldweg, *Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy*. UpToDate, Waltham, 2020.
71. Guo, Y., et al., *Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1299.
72. Kim, V.H., et al., *Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies)*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2024. **20**(Suppl 3): p. 76.
73. Franzblau, L.E., et al., *CVID-Associated Intestinal Disorders in the USIDNET Registry: An Analysis of Disease Manifestations, Functional Status, Comorbidities, and Treatment*. Journal of Clinical Immunology, 2023. **44**(1): p. 32.
74. Marley, F., et al., *A patient with CVID-enteropathy successfully treated with ustekinumab*. Immunol Res, 2024. **73**(1): p. 19.
75. Cunningham-Rundles, C., J.L. Casanova, and B. Boisson, *Common variable immunodeficiency: autoimmune cytopenias and advances in molecular diagnosis*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2024. **2024**(1): p. 137-142.

76. Nazarova, N., G.I. Chikhirzhina, and P. Tuohimaaa, [*Transcriptional regulation of placental transforming growth factor-beta by calcitriol in prostate cancer cells is androgen-independent*]. *Mol Biol (Mosk)*, 2006. **40**(1): p. 84-9.
77. Akbari, H., et al., *Investigating the Correlation between Growth Differentiation Factor 15 Serum Level and Its Gene Expression with Psoriasis and Its Severity*. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2021. **20**(5): p. 593-599.
78. Wang, D., et al., *GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease*. *Nature Reviews Endocrinology*, 2021. **17**(10): p. 592-607.
79. Baek, S.J. and T. Eling, *Growth differentiation factor 15 (GDF15): A survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases*. *Pharmacol Ther*, 2019. **198**: p. 46-58.
80. Tsai, V.W.W., et al., *The MIC-1/GDF15-GFRAL Pathway in Energy Homeostasis: Implications for Obesity, Cachexia, and Other Associated Diseases*. *Cell Metab*, 2018. **28**(3): p. 353-368.
81. Silva-Bermudez, L.S., H. Klüter, and J.G. Kzhyshkowska, *Macrophages as a Source and Target of GDF-15*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024. **25**(13): p. 7313.
82. Aguilar-Recarte, D., et al., *Knocking on GDF15's door for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2022. **33**(11): p. 741-754.
83. Gerstein, H.C., et al., *Growth Differentiation Factor 15 as a Novel Biomarker for Metformin*. *Diabetes Care*, 2016. **40**(2): p. 280-283.
84. Coll, A.P., et al., *GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance*. *Nature*, 2020. **578**(7795): p. 444-448.
85. Johnen, H., et al., *Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1*. *Nat Med*, 2007. **13**(11): p. 1333-40.
86. Emmerson, P.J., et al., *The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL*. *Nature Medicine*, 2017. **23**(10): p. 1215-1219.
87. Feetham, C.H., et al., *Brainstem BDNF neurons are downstream of GFRAL/GLP1R signalling*. *Nat Commun*, 2024. **15**(1): p. 10749.
88. Kim, K.H., et al., *Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice*. *Scientific Reports*, 2018. **8**(1): p. 6789.
89. Mazagova, M., et al., *Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2013. **305**(9): p. F1249-F1264.
90. Kaitu'u-Lino, T.J., et al., *Plasma MIC-1 and PAPP-a levels are decreased among women presenting to an early pregnancy assessment unit, have fetal viability confirmed but later miscarry*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e72437.
91. Chen, Q., et al., *Serum levels of GDF15 are reduced in preeclampsia and the reduction is more profound in late-onset than early-onset cases*. *Cytokine*, 2016. **83**: p. 226-230.
92. Brown, D.A., et al., *Serum macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a potential screening tool for the prevention of colon cancer?* *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2012. **21**(2): p. 337-346.
93. Wan, F., et al., *Gene expression changes during HPV-mediated carcinogenesis: a comparison between an in vitro cell model and cervical cancer*. *Int J Cancer*, 2008. **123**(1): p. 32-40.
94. Bootcov, M.R., et al., *MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997. **94**(21): p. 11514-11519.

95. Zhou, Z., et al., *Growth differentiation factor-15 suppresses maturation and function of dendritic cells and inhibits tumor-specific immune response*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e78618.
96. Haake, M., et al., *Tumor-derived GDF-15 blocks LFA-1 dependent T cell recruitment and suppresses responses to anti-PD-1 treatment*. Nat Commun, 2023. **14**(1): p. 4253.
97. Melero, I., et al., *Neutralizing GDF-15 can overcome anti-PD-1 and anti-PD-L1 resistance in solid tumours*. Nature, 2024.
98. Zhu, X., et al., *GDF15 and LCN2 for early detection and prognosis of pancreatic cancer*. Transl Oncol, 2024. **50**: p. 102129.
99. Chen, L., et al., *GDF15 knockdown promotes erastin-induced ferroptosis by decreasing SLC7A11 expression*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020. **526**(2): p. 293-299.
100. Jiang, F., et al., *Regulation of hepcidin through GDF-15 in cancer-related anemia*. Clinica Chimica Acta, 2014. **428**: p. 14-19.
101. Chai, Y.L., et al., *Growth differentiation factor-15 and white matter hyperintensities in cognitive impairment and dementia*. Medicine, 2016. **95**(33).
102. Miyaue, N., H. Yabe, and M. Nagai, *Serum growth differentiation factor 15, but not lactate, is elevated in patients with Parkinson's disease*. Journal of the Neurological Sciences, 2020. **409**: p. 116616.
103. Coccozza, G., et al., *GDF15-GFRAL signaling drives weight loss and lipid metabolism in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis*. Brain, Behavior, and Immunity, 2025. **124**: p. 280-293.
104. Moon, J.S., et al., *Growth differentiation factor 15 protects against the aging-mediated systemic inflammatory response in humans and mice*. Aging Cell, 2020. **19**(8): p. e13195.
105. Li, H., et al., *The Clinical Value of GDF15 and Its Prospective Mechanism in Sepsis*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 710977.
106. Nakayasu, E.S., et al., *Comprehensive Proteomics Analysis of Stressed Human Islets Identifies GDF15 as a Target for Type 1 Diabetes Intervention*. Cell Metabolism, 2020. **31**(2): p. 363-374.e6.
107. Sarkar, S., et al., *Protection of β cells against pro-inflammatory cytokine stress by the GDF15-ERBB2 signaling*. medRxiv, 2023.
108. Adela, R. and S.K. Banerjee, *GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective*. J Diabetes Res, 2015. **2015**: p. 490842.
109. Sladojević, M., et al., *Determination of systemic inflammatory biomarkers in multiple sclerosis*. J Med Biochem, 2024. **43**(2): p. 257-264.
110. Nohara, S., et al., *GDF-15, a mitochondrial disease biomarker, is associated with the severity of multiple sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences, 2019. **405**.
111. Ramasamy, J., et al., *Low Serum Hepcidin Levels in Patients with Ulcerative Colitis - Implications for Treatment of Co-existent Iron-Deficiency Anemia*. Inflammation, 2023. **46**(6): p. 2209-2222.
112. Tonkic, A., et al., *Growth differentiation factor-15 serum concentrations reflect disease severity and anemia in patients with inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2024. **30**(13): p. 1899-1910.
113. Li, Z., et al., *Association between Circulating Growth Differentiation Factor 15 and Cirrhotic Primary Biliary Cholangitis*. Biomed Res Int, 2020. **2020**: p. 5162541.
114. Taşolar, M., et al., *Role of GDF-15 as an inflammatory marker in patients with psoriasis vulgaris*. TURKDERM, 2021. **55**: p. 184-188.

115. Merzel Šabović, E.K., et al., *Arterial function is preserved in successfully treated patients with psoriasis vulgaris*. *Sci Prog*, 2024. **107**(4): p. 368504241287893.
116. Lorenz, G., et al., *GDF15 Suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus*. *J Innate Immun*, 2022. **14**(6): p. 673-689.
117. Xu, W.D., et al., *GDF-15: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Systemic Lupus Erythematosus*. *Front Immunol*, 2022. **13**: p. 926373.
118. Qian, J., et al., *The diagnostic and prognostic value of growth differentiation factor-15 in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension*. *Pulm Circ*, 2023. **13**(1): p. e12195.
119. Meadows, C.A., et al., *Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension*. *Chest*, 2011. **139**(5): p. 994-1002.
120. Tanrikulu, O., et al., *Serum GDF-15 level in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and subclinical atherosclerosis*. *Acta Reumatol Port*, 2017. **42**(1): p. 66-72.
121. Esalatmanesh, K., et al., *The association between serum levels of growth differentiation factor-15 and rheumatoid arthritis activity*. *Int J Clin Pract*, 2020. **74**(9): p. e13564.
122. Saryıldız, M.A., et al., *Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters*. *Int J Dermatol*, 2016. **55**(11): p. 1289-1294.
123. Fu, J., et al., *Serum growth differentiation factor 15 associates with extra-glandular manifestations and disease activity of primary Sjögren's syndrome*. *Sci Rep*, 2025. **15**(1): p. 20007.
124. Sarkar, S., et al., *GDF15: a potential therapeutic target for type 1 diabetes*. *Expert Opin Ther Targets*, 2022. **26**(1): p. 57-67.

8. EKLER

8.1. Ek-1: Hasta Onam Formu



N.E.Ü. TIP FAKÜLTESİ
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD

KATILIMCI NO :

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (CVID Hasta Grubu)

Büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15)'in Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) Hastalarında Tanısal Değerinin ve Otoimmünite Belirteci Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması

BİLGİLENDİRME

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) hastalarının rutin tahlilleri için alınmış serum örneklerinden arta kalan kısmında GDF15 (Growth differentiation factor 15) düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılacaktır. CVID hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında serum GDF15 düzeyleri kıyaslanacaktır. CVID'a bağlı olarak otoimmün komplikasyon gelişmiş olan hastalar ile komplikasyon gelişmemiş olan hastaların serum GDF15 düzeyleri kıyaslanacaktır. Laboratuvar değerleri ve demografik veriler hasta dosyalarından elde edilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göreler.

Araştırmaya katılmak size herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Araştırmaya katıldığınızda size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacak ve araştırma sonuçlarında yer almayacaktır.

Bu "OLUR FORM" nun imzalanması ile,gerektiğinde Etik Kurul ve diğer ilgili Sağlık Otoriteleri, araştırmanın takibi ve denetlenmesi amacıyla orijinal tıbbi kayıtlara ulaşma yetkisine sahip olacaklardır.

Gerektiğinde, araştırma ile ilgili konularda irtibata geçebileceğiniz hekim:

Arş. Gör. Dr. Gönül Karatopuk
İç Hastalıkları AD
Tlf: 05399276542

ONAYLAMA

Bu formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : İmza:

Araştırmacının;

Adı ve Soyadı : Arş. Gör. Dr. Gönül Karatopuk

Tarih :

8.2. Ek-2: Kontrol Grubu Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Kontrol Grubu)

Büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15)'in Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) Hastalarında Tanısal Değerinin ve Otoimmünite Belirteci Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması

BİLGİLENDİRME

Kontrol grubu hastalarının rutin tahlilleri için alınmış serum örneklerinden arta kalan kısmında serum GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılacaktır. Kontrol grubu hastaları ile CVID hasta grupları arasında serum GDF15 düzeyleri kıyaslanacaktır. Laboratuvar değerleri ve demografik veriler hasta dosyalarından elde edilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göredir

Araştırmaya katılmak size herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Araştırmaya katıldığınızda size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacak ve araştırma sonuçlarında yer almayacaktır.

Bu "OLUR FORM"nun imzalanması ile, gerektiğinde Etik Kurul ve diğer ilgili Sağlık Otoriteleri, araştırmanın takibi ve denetlenmesi amacıyla orijinal tıbbi kayıtlara ulaşma yetkisine sahip olacaklardır.

Gerektiğinde, araştırma ile ilgili konularda irtibata geçebileceğiniz hekim:

Arş. Gör. Dr. Gönül Karatopuk
İç Hastalıkları AD
Tlf: 05399276542

ONAYLAMA

Bu formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : İmza:

Araştırmacının;

Adı ve Soyadı : Arş. Gör. Dr. Gönül Karatopuk

Tarih :