



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. BEHÇET UZ  
ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA OTOİMMÜN  
VE İNFLAMATUAR BULGULAR**

**Dr. Meltem YILDIRIM KAPLAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR/2018**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. BEHÇET UZ  
ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA OTOİMMÜN  
VE İNFLAMATUAR BULGULAR**

**Dr. Meltem YILDIRIM KAPLAN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ferah GENEL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR/2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ferah GENEL'e; hastanemiz başhekimisi Sayın Doç. Dr. Tanju ÇELİK'e uzmanlık süresince eğitimimde emeği geçen, Sayın Doç. Dr. Canan VERGİN'e, Sayın Doç. Dr. Hasan AĞIN'a, Sayın Doç. Dr. Rana İŞGÜDER'e, Sayın Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ'e, Sayın Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Aycan ÜNALP'e, Sayın Doç. Dr. Ünsal YILMAZ'a, Sayın Doç. Dr. Timur MEŞE'ye, Sayın Doç. Dr. Murat Muhtar YILMAZER'e, Sayın Doç. Dr. Özlem BEKEM SOYLU'ya, Sayın Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR'a, Sayın Doç. Dr. Tülin GÖKMEN YILDIRIM'a, Sayın Doç. Dr. Çiğdem Ömür ECEVİT'e, Sayın Doç. Dr. İlker GÜNAY'a, Sayın Doç. Dr. İlker DEVRİM'e, Sayın Doç. Dr. Süleyman Nuri BAYRAM'a, Sayın Doç. Dr. Pamir GÜLEZ'e, değerli başasistanlarımız; Sayın Uzm. Dr. Erhan ÖZBEK'e, Sayın Uzm. Dr. Özlem BAĞ'a, Sayın Uzm. Dr. Barış ERDUR'a; tez çalışmamda yardımlarını eksik etmeyen Sayın Dr. Ömer AKÇAL'a ve Dr. Selime Özen'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire ve personeline; sevgi ve destekleri ile her daim yanımda olan canım annem, babama ve canım eşim, yol arkadaşım Dr. Oğuz Derya KAPLAN'a, ayrıca yetişmemde emek veren tüm insanlara saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meltem YILDIRIM KAPLAN

## İÇİNDEKİLER

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                                 | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                             | ii  |
| KISALTMALAR.....                                                              | iii |
| TABLO LİSTESİ.....                                                            | iv  |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                            | vi  |
| ÖZET .....                                                                    | vii |
| ABSTRACT.....                                                                 | x   |
| GİRİŞ .....                                                                   | x   |
| GENEL BİLGİLER .....                                                          | 14  |
| PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARININ TARİHÇESİ .....                        | 14  |
| PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SIKLIĞI .....                                          | 15  |
| PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN SINIFLANDIRILMASI .....                           | 18  |
| PİY VE OTOİMMÜNİTE, İNFLAMATUAR BULGULAR .....                                | 26  |
| Hematolojik Hastalıklar .....                                                 | 28  |
| Enteropatiler ve otoimmün/ inflamatuvar karaciğer hastalığı.....              | 29  |
| Otoimmün Akciğer Hastalığı .....                                              | 29  |
| Endokrinopatiler .....                                                        | 29  |
| Otoimmün Cilt Hastalıkları.....                                               | 29  |
| PİY VE OTOİMMÜN, İNFLAMATUAR BULGULAR İLE TEDAVİ VE PROGNOZ<br>İLİŞKİSİ ..... | 34  |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER .....                                                      | 36  |
| BULGULAR.....                                                                 | 39  |
| TARTIŞMA .....                                                                | 67  |
| SONUÇLAR.....                                                                 | 75  |
| KAYNAKLAR .....                                                               | 79  |

**KISALTMALAR**

|             |                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>AKİY</b> | Ağır Kombine İmmün Yetmezlik                              |
| <b>ALPS</b> | Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom                        |
| <b>ATX</b>  | Ataksi Telenjektazi                                       |
| <b>BTK</b>  | Bruton Tirozin Kinaz                                      |
| <b>CVID</b> | Yaygın değişken immün yetmezlik                           |
| <b>ESID</b> | European Society for Immunodeficiencies                   |
| <b>HİES</b> | Hiper IgE Sendromu                                        |
| <b>HLH</b>  | Familial Hemofagositik Lenfohistiyositoz                  |
| <b>Ig</b>   | İmmünglobulin                                             |
| <b>IPEX</b> | İmmüendisregülasyon Poliendokrinopati Enteropati X linked |
| <b>ITP</b>  | İmmün Trombositopenik Purpura                             |
| <b>İViG</b> | İntravenöz immünglobulin                                  |
| <b>JMF</b>  | Jeffery Modell Foundation                                 |
| <b>KİY</b>  | Kombine İmmün Yetmezlik                                   |
| <b>MHC</b>  | Major Histocompatibility                                  |
| <b>NK</b>   | Doğal Öldürücü hücreler (Natural Killer)                  |
| <b>OD</b>   | Otozomal Dominant                                         |
| <b>OHA</b>  | Otoimmün Hemolitik Anemi                                  |
| <b>OR</b>   | Otozomal Resesif                                          |
| <b>OS</b>   | Omenn Sendromu                                            |
| <b>PIY</b>  | Primer immün yetmezlik                                    |
| <b>TLS</b>  | Toplam Lenfosit Sayısı                                    |
| <b>TNS</b>  | Toplam Nötrofil Sayısı                                    |
| <b>XLA</b>  | X'e bağlı Agamaglobulinemi                                |
| <b>XLP</b>  | X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık                      |

## TABLO LİSTESİ

|                 |                                                                                                       |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1</b>  | PİY hastalıklarının sınıflandırılması                                                                 | 15 |
| <b>Tablo 2</b>  | Kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri                                                              | 18 |
| <b>Tablo 3</b>  | Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler                                                          | 19 |
| <b>Tablo 4</b>  | Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler                                            | 20 |
| <b>Tablo 5</b>  | İmmün disregülasyon hastalıkları                                                                      | 21 |
| <b>Tablo 6</b>  | Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları                                                      | 22 |
| <b>Tablo 7</b>  | Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar                                                | 23 |
| <b>Tablo 8</b>  | Otoinflamatuvar hastalıklar                                                                           | 24 |
| <b>Tablo 9</b>  | Kompleman eksiklikleri                                                                                | 25 |
| <b>Tablo 10</b> | İmmün yetmezlik fenokopileri                                                                          | 26 |
| <b>Tablo 11</b> | Self tolerans bozukluğuna ve otoimmünite oluşumuna yol açan mekanizmalar                              | 26 |
| <b>Tablo 12</b> | Araştırma takvimi                                                                                     | 37 |
| <b>Tablo 13</b> | Hastanın demografik özellikleri                                                                       | 39 |
| <b>Tablo 14</b> | İlk bulgunun görüldüğü, ilk otoimmünite bulgularının görüldüğü ve tanı aldığı yaşlar                  | 39 |
| <b>Tablo 15</b> | Otoimmünite ve inflamatuvar bulguların izlem süresi                                                   | 40 |
| <b>Tablo 16</b> | Hastaların tanı grubu ve genetik tanı alma durumu                                                     | 40 |
| <b>Tablo 17</b> | Tanı gruplarında otoimmünite görülme sıklığı karşılaştırılması                                        | 42 |
| <b>Tablo 18</b> | Tanı ve alt gruplarında otoimmünite ve inflamatuvar bulguların görülme sıklığı                        | 43 |
| <b>Tablo 19</b> | Hastalarda otoantikor pozitifliği                                                                     | 46 |
| <b>Tablo 20</b> | Otoimmünite bulgularının lenfoproliferatif bulgulara eşlik etme durumu                                | 47 |
| <b>Tablo 21</b> | Hastalarda lenfoproliferatif bulgu varlığı ile demografik, klinik, otoimmün bulgu ve prognoz ilişkisi | 48 |
| <b>Tablo 22</b> | Hastalarda otoimmün ve lenfoproliferatif bulguların görülme sayısı                                    | 49 |
| <b>Tablo 23</b> | Tanı gruplarına göre otoimmünite bulguları görülme sayıları                                           | 50 |

## TABLO LİSTESİ (DEVAM)

|                 |                                                                                                                          |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 24</b> | Tanı gruplarına göre otoimmün bulgu görülme sayıları (ortalama)                                                          | 51 |
| <b>Tablo 25</b> | Hastalarda tekli ve çoklu otoimmünite ve inflamasyon varlığı ile demografik, klinik, otoimmün bulgu ve prognoz ilişkisi  | 52 |
| <b>Tablo 26</b> | Tanı gruplarına göre tanı alma yaşından önce otoimmün özellik görülme durumu                                             | 53 |
| <b>Tablo 27</b> | Hastaların tedaviye yanıt, prognozu                                                                                      | 54 |
| <b>Tablo 28</b> | Hastaların yaşam durumu ile demografik, klinik, otoimmün ve inflamatuvar bulgu ilişkisi                                  | 55 |
| <b>Tablo 29</b> | Tanı gruplarında hastaların demografik özellikleri, otoimmün ve inflamatuvar bulguları, organ tutulumları ve prognozları | 57 |
| <b>Tablo 30</b> | Hastaların tanı gruplarında otoimmünite, inflamasyon ve lenfoproliferasyon bulguları ile tedavi ve prognozları           | 58 |
| <b>Tablo 31</b> | Prognoz durumuna göre otoimmünite bulgularının görülme yaşının karşılaştırılması                                         | 66 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                 |                                                                                            |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1</b>  | İmmün yetmezliklerde otoimmünite oluşum mekanizması                                        | 28 |
| <b>Şekil 2</b>  | RAG aktivitesi ile fenotip ilişkisi                                                        | 31 |
| <b>Şekil 3</b>  | Hastaların genetik tanı ve dağılımları                                                     | 41 |
| <b>Şekil 4</b>  | Tanı gruplarına göre otoimmün ve inflamatuvar bulguları olan ve olmayan olguların dağılımı | 44 |
| <b>Şekil 5</b>  | Hastalarda görülen otoimmün ve inflamatuvar bulgular ve görülme sıklıkları                 | 45 |
| <b>Şekil 6</b>  | Hastaların sistemlere göre otoimmünite bulgusu görülme sıklıkları                          | 46 |
| <b>Şekil 7</b>  | Hastalarda lenfoproliferatif bulgular ve görülme sıklığı                                   | 46 |
| <b>Şekil 8</b>  | Otoimmünite bulgularının görülme yaşına göre kümülatif toplamı                             | 64 |
| <b>Şekil 9</b>  | Otoimmünite bulgularının görülme yaşına göre kümülatif toplamı (Tanı Grupları)             | 65 |
| <b>Şekil 10</b> | Otoimmünite bulgularının görülme yaşına göre kümülatif toplamı (Sağ Kalma Durumuna Göre)   | 66 |



## ÖZET

Primer immün yetmezlikler (PİY), kalıtsal gen defektlerine bağlı immün sistemin gelişim basamaklarında aksamalar sonucu ortaya çıkan yineleyen enfeksiyonlara eğilimin yanısıra inflamasyon, otoimmün hastalıklara ve kanser oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. T ve/veya B hücre gelişim süreçlerinde yer alan merkezi ve periferik denetleyici mekanizmalardaki bozukluklar, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı artmış antijen yükü, apoptotik hücrelerin temizlenmesinde yetersizlik gibi mekanizmalar otoimmün ve inflamatuvar bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Herhangi bir yaşta ve izlem sürecinde otoimmün ve inflamatuvar bulgular başlayabilir. Bazı primer immün yetmezliklerde otoimmünite ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Organ-doku sınırlaması mevcut olmayıp otoimmün sitopeni, endokrinopati, enteropati, hepatit, otoimmün akciğer hastalığı, glomerulonefrit, lupus benzeri sistemik bulgular görülebilir. Aynı zamanda otoimmün bulgulara lenfoproliferasyon eşlik edebilir. Primer immün yetmezliklerde görülen otoimmün ve inflamatuvar bulgular tedavi yaklaşımını değiştirerek, hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Çalışmamızda Çocuk İmmünoloji Kliniğimizde izlenen primer immün yetmezlikli hastalarda otoimmün ve inflamatuvar bulgular ile klinik izlem ve tedavi yanıtlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji Polikliniğinde PİY tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Olguların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, akraba evliliği varlığı, tanı yaşı, semptomların ilk görülme yaşı, otoimmün ve inflamatuvar bulguların ilk görülme yaşı), tanıları, genetik tanıları, otoimmün ve inflamatuvar bulguları, klinik ve laboratuvar verileri, otoimmün ve inflamatuvar bulgulara yönelik tanı yöntemleri, tedaviye yanıtları ve prognozları değerlendirildi.

PİY tanısı ile izlenen 1036 hastanın 83'ünde (%8) otoimmünite ve/veya inflamatuvar bulgu saptandı. Bu hastaların 28'inde (%33.7) genetik mutasyon tanımlanmış idi. Hastalarda ilk otoimmünite veya inflamatuvar bulgunun görüldüğü yaş ortalaması  $61 \pm 53$  ay ve tanı aldığı yaş  $65 \pm 52$  ay olarak belirlendi. Otoimmünite

ve inflamatuvar bulguların başlama zamanı değerlendirildiğinde 67 olguda (%80,7) bulguların tanı ve tanı öncesi başladığı, 16 olguda (%19,3) ise bulguların tanı sonrası izlem sürecinde ortaya çıktığı görüldü.

En sık görülen otoimmün bulgu otoimmün tiroidit (%25,3) ve otoimmün trombositopeni (%21,6) olarak saptandı. Hastaların bulguları tutulum gösteren sisteme göre değerlendirildiğinde hematolojik sistem bulguları %47 oranı ile en sık izlenen sistem olarak belirlendi, endokrin sistem bulguları %26,5, dermatolojik bulgular %20,50, gastrointestinal sistem bulguları %19,3, vaskülit %8,4 olarak saptandı. Otoimmün ve inflamatuvar bulguların tanı gruplarında görülme sıklığı anlamlı olarak farklı olup fagositer sistem defektleri (%56), kombine T ve B hücre yetmezlikleri (%53), immün disregülasyon hastalıkları (%52) en yüksek oranda izlendiği PİY'ler olarak belirlendi ( $p<0.001$ ).

Otoimmün ve inflamatuvar bulguların bir hastada görülme sayısı yönünden hastalar sınıflandırıldığında; 50 hastada (%60,2) tek bulgu mevcut iken 33 hastada çoklu bulgunun birlikte yer aldığı belirlendi. Erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda çoklu otoimmün bulgunun görüldüğü saptandı. Tanı grupları arasında organ tutulum sayıları yönünden anlamlı fark olmadığı görüldü. Endokrin ve gastrointestinal sistem tutulumu olan olgularda anlamlı düzeyde çoklu otoimmün tutulumun mevcut olduğu saptandı.

Lenfoproliferatif bulguların eşlik etmesi yönünden hastalar değerlendirildiğinde 18 hastada (%21,7) HSM, 10 hastada (%12,0) LAP, 8 hastada (%9,6) splenomegali saptandı. Tanı grupları arasında en yüksek oranda lenfoproliferatif bulgu eşlik eden tanı grubu fagositer sistem defekti iken kompleman eksikliği ve doğal immün sistem defekti olan olgularda lenfoproliferasyon görülmediği belirlendi. Lenfoproliferatif bulgu eşlik eden olgularda tanı yaşı ve otoimmünite gelişim yaşının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Prognoz yönünden lenfoproliferasyon varlığının anlamlı fark oluşturmadığı belirlendi.

İzlem sürecinde 11 hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılmış olup, 10 hasta ölmüştür. Hastaların yaşama durumları ile demografik, klinik, otoimmün ve inflamatuvar bulgularının ilişkisi değerlendirildiğinde cinsiyet, otoimmünite yaşı, tanı yaşı, tekli ya da çoklu organ tutulumu, lenfoproliferasyon varlığı, tanı dağılımı ve

organ tutulumları yönünden anlamlı fark saptanmadı. Exitus olan olgularda anne baba arasında akrabalığın daha yüksek oranda olduğu belirlendi.

Sonuç olarak otoimmün ve inflamatuvar bulgular farklı mekanizmalarla karşımıza çıkmaktadır. Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar PİY olan olgularda sık olup erken tanı ve tedavi yaşam kalitesinin arttırılması ve komplikasyonların gelişiminin engellenmesi yönünden çok önemlidir. Çalışmamızda görüldüğü gibi otoimmünite ve inflamatuvar bulgu gelişimi gösteren PİY’li hastaların çoğunluğunda bulgular tanı öncesi ve tanı sürecinde ortaya çıkmakta ve geniş yelpazede sistem tutulumları görülmektedir. Bu nedenle otoimmün ve inflamatuvar bulgu gösteren pediatrik olguların altta yatan PİY yönünden değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Gelecekte PİY’li olgularda otoimmün komplikasyonların ortaya çıkmasında etkin olan spesifik faktörlerin belirlenmesi bu zor olgularda daha rasyonel tedavilerin geliştirilmesine imkan verecektir. Bu gelişmeler aynı zamanda PİY olmayan otoimmüniteli olgularda da yeni tedavi seçeneklerine ulaşmasını sağlayacaktır.

## ABSTRACT

Primary immune deficiencies are those that arise from immune system development stages hindrances stemming from genetic disorders characterized by inclination of recurring infections as well as inflammation and susceptibility to autoimmune diseases and cancerous formations. Mechanisms such as the disorders within central and supervisory mechanisms that are parts of T and/or B cell formation stages, antigen overload in relation with recurring infections, deficiencies in disposing of apoptotic cells give way to autoimmune and inflammatory symptoms. Autoimmune and inflammatory symptoms may emerge at any age of follow up stage. And in some primary immune deficiencies autoimmunity appears as the primary symptom. Disregarding any organ-tissue limit; systematic symptoms such as autoimmune cytopenia, endocrinopatia, hepatitis, autoimmune lung disease, glomerulonephritis, lupus could be observed. Furthermore, autoimmune symptoms could be accompanied with lymphoproliferation as well. The autoimmune and inflammatory symptoms observed in primary immune deficiencies may derail the prognosis of the disease with the treatment approaches being altered thereto. We have intended to assess the autoimmune and inflammatory symptoms along with clinical follow-up and treatment responses retroactively in patients with primary immune deficiency under observation in our Pediatric Immunology Clinic with our study.

Our study encompasses patients with ages ranging from 0 to 18 that were under observation for diagnoses of PI in Pediatric Immunology Policlinic of T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hospital. The demographics of the cases (age, gender, instance of consanguineous marriage, age at diagnosis, age of first symptoms, age the first time autoimmune and inflammatory symptoms occur), diagnoses, genetic diagnoses, autoimmune and inflammatory symptoms, clinical and laboratory data, diagnosis methods in line with the autoimmune and inflammatory symptoms, treatment responses and prognoses were evaluated.

Autoimmunity and/or inflammatory symptoms were detected in 83 out of 1036 patients (8%) with PI diagnosis. Genetic mutation was discovered in 28 of these patients (33.7%) in advance. The average age at the first occurrence of autoimmunity or inflammatory symptoms was determined to be  $61 \pm 53$  months with the age of diagnosis being  $65 \pm 52$  months. Assessment of the occurrence time of autoimmunity and inflammatory symptoms revealed that the symptoms emerged as part of the diagnosis or pre-diagnosis in 67 cases (80,7%) while 16 cases (19,3%) were highlighted to present those during post-diagnosis follow-up.

The most frequently observed autoimmune symptoms were found out to be autoimmune thyroiditis (25.3%) and autoimmune thrombocytopenia (21,6%). When the symptoms of the patients were handled with regards to the involvement within the relevant system, the most frequently observed one was hematologic system symptoms with a rate of 47% which was followed by endocrine system symptoms with 26,5%, dermatological symptoms with 20,5%, gastrointestinal system symptoms with 19,3% and vasculitis with 8,4% respectively. The frequency of observance of autoimmune and inflammatory symptoms within diagnosis groups was discovered to be significantly diverse with phagocytal system defects (56%), T and B cell deficiencies (53%), immune dysregulation diseases (52%) being PI's with most frequent observances ( $p < 0.001$ ).

When the patients were classified with regards to the number of observances of the autoimmune and inflammatory symptoms in a patient; while 50 patients (60,2%) demonstrated single symptom, 33 of them manifested multiple symptoms. Males proved to show significantly higher rate of multiple autoimmune symptoms. No significant difference could be attributed to the number of organ involvement numbers among diagnosis groups. It was discovered that in cases with endocrinal and gastrointestinal system involvement, the presence of multiple autoimmune involvement was of significance.

As the patients were analyzed in regard to comorbidity of lymphoproliferative symptoms, it was detected that 18 patients (21,7%) had HSM, 10 patients (12,0%) had LAP and 8 patients (9,6%) had splenomegaly. Amongst the diagnosis groups the one with highest rate of accompanying lymphoproliferative symptom turned out to

be phagocytal system defect while cases with complement deficiency and natural system defects demonstrated no lymphoproliferation. In cases accompanied by lymphoproliferative symptoms, age of diagnosis and autoimmunity development age were found to be significantly higher. It was also determined that presence of lymphoproliferation did not suggest a significant difference in terms of prognosis.

During follow-up course, 11 patients needed to undergo bone marrow transplantation while 10 of them deceased. Upon the assessment of the correlation of the survival of the patients and their demographics, clinical, autoimmune and inflammatory symptoms, no significance was detected with regards to gender, autoimmunity age, age of diagnosis, single or multiple organ involvement, presence of lymphoproliferation, diagnosis distribution and organ involvements. Exitus cases proved to present a higher rate of consanguineous marriage between parents.

Conclusively, autoimmune and inflammatory symptoms occur through various mechanisms. While autoimmune and inflammatory symptoms are quite common with PI cases, early diagnosis and treatment play a profound role in improvement of quality of life and prevention of emergence of complications. As could be seen with our study, in most PI patients with developments of autoimmune and inflammatory symptoms, those symptoms reveal themselves pre-diagnosis or during the diagnosis and exhibit a wide spectrum of systemic involvement. Therefore, it is of utmost importance that the pediatric cases manifesting autoimmune and inflammatory symptoms ought to be handled from the perspective of the underlying PI. The determination of specific factors effective in emergence of autoimmune complications in PI cases shall pave the way to development of more rational methods of treatment for such arduous cases in the forthcoming future. Such developments will also contribute into availability of new treatment options in non-PI autoimmune cases as well.

## GİRİŞ

Primer immün yetmezlikler (PİY), bozulmuş immün yanıtla sonuçlanan kalıtsal hastalıklardır (1). Gelişmiş ülkelerde prevalansı, asemptomatik IgA eksikliği olguları hariç 1/10000 olarak bildirilmektedir (1). Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde görülme sıklığının çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Ulusal kayıtlar temel alındığında primer immün yetmezlik sıklığı 10 bin canlı doğumda 4-5'tir (2). Tekrarlayan enfeksiyonların yanı sıra primer immün yetmezliklerde otoimmünite sıklıkla gözlenmektedir (3). Fransız ulusal PİY veritabanında kayıtlı 2183 hastanın incelendiği retrospektif çalışmada genel popülasyona göre otoimmünite sıklığının en az 10 kat fazla olduğu gösterilmiştir (4). T ya da B hücrelerde oluşan merkezi ve periferik denetleyici mekanizmalarda bozukluk, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı artmış antijen yükü ve ölü hücrelerin temizlenememesi otoimmüniteden sorumlu tutulmaktadır (4-7). Bazı primer immün yetmezlikler otoimmünitenin yanı sıra lenfoproliferasyon ve inflamasyonla karakterizedir (8).

Fransız ulusal PİY veritabanında kayıtlı hastaları içeren retrospektif çalışmada primer immün yetmezlikli hastalarda otoimmün ve inflamatuvar hastalık rölatif riski en yüksek olanlar otoimmün hemolitik anemi, diğer sitopeniler, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve artrit olarak gösterilmiştir (4). Primer immün yetmezlikli hastalarda otoimmünite gelişmesi kötü prognoz göstergesidir (4). Otoimmünite ve inflamasyon bulgularının eşlik ettiği hastalarda yüksek morbidite ile ilişkilendirilmiştir (8).

Özellikle erken başlangıçlı otoimmünitenin primer immün yetmezlik ile ilişkisinin farkında olunması, primer immün yetmezlikli hastalarda erken tanı şansını artıracaktır. Bunun yanında, primer immün yetmezlikli hastalara özgün otoimmünite gelişme mekanizmalarının bilinmesi özgün tedavinin belirlenmesini sağlayacaktır (9).

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji

Polikliniğinde izlenen primer immün yetmezlikli hastalarda otoimmün ve inflamatuvar bulguları, tanı anında otoimmünite gösteren olguları belirlemeyi ve bu olgularda klinik izlem ve tedavi yanıtlarını retrospektif değerlendirmeyi amaçladık.





## GENEL BİLGİLER

İmmünite, canlı organizmanın kendine yabancı olan maddeleri (mikroorganizma, antijen) tanıyarak etkisiz hale getirebilme ve/veya yok edebilme yeteneğidir (10, 11).

Primer immün yetmezlik (PİY), immün sistemin gelişiminde veya fonksiyonunda bozukluk veya yetmezlikle giden çoğu mendelian geçiş gösteren hastalıklardır. Genellikle tek gen mutasyonları sonucu oluşan PİY'ler genetik defektlerdeki çeşitlilik ve penetrans farklılığı nedeniyle fenotipik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden farklı hastalık tabloları oluşturlar (12).

### PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARININ TARİHÇESİ

PİY hastalıklarının ilki X'e bağlı hipogammaglobulinemi (Bruton hastalığı) 1952 yılında tanımlanmıştır (13). Bir pediatrist olan Col . Odgen Bruton , 1950'lerinerken dönemlerinde Walter Reed Army Hastanesi 'nde yaptığı çalışmalarda tekrarlayan enfeksiyonları ve sepsisleri olan küçük bir erkek çocukta yaptığı protein elektroforez incelemesinde, gamaglobulin fraksiyonunun olmadığını saptaması ile tekrarlayan enfeksiyon arasında bir ilişki kurmuş ve hastayı aylık gamaglobulin enjeksiyonları ile tedavi etmiştir (14). Bu gelişmeyi Robert A Good ve Charles Janeway'in benzer hasta örneklerini 1952 yılında Society of Pediatric Research toplantısında sunmaları izlemiş ve güncel klinik immünolojinin ilk temelleri atılmıştır (15). Aynı yıllarda İsviçre'de ciddi enfeksiyonları olan ve yaşamın erken dönemlerinde ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla ölen infantlar tanımlanmış ve benzer klinikle seyreden ve patolojik bulgulara sahip hastalıklar swiss tip agammaglobulinemi olarak adlandırılmıştır (16). 1952 yılından günümüze kadar geçen 66 yıllık süreçte PİY'lerin moleküler temelini anlaşılmaması sayesinde birçok yeni gen defektinin PİY nedeni olduğu ortaya konmuştur ve yılda ortalama 10 yeni gen defekti tanımlanmaktadır. PİY sınıflaması Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından birçok merkezin ve uzmanın ortak değerlendirmeleri ile belirli aralıklarla güncellenmektedir. 2017 yılında yapılan son PİY sınıflamasına göre

PİY'ler 9 ana gruba ayrılmaktadır. Her ana grup içinde çok sayıda PİY ve sorumlu genetik defekt yer almaktadır (3).

**Tablo 1.** Primer immün yetmezliklerinsınıflandırılması (3)

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri                         |
| 2. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler               |
| 3. Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler |
| 4. İmmün disregülasyon hastalıkları                           |
| 5. Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları           |
| 6. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar     |
| 7. Otoinflamatuar hastalıklar                                 |
| 8. Kompleman eksiklikleri                                     |
| 9. İmmün yetmezlik fenokopileri                               |

2017 yılında güncellenen sınıflamada 354 farklı tek gen mutasyonu bulunmaktadır. Böylece PİY'e yönelik olarak toplumlarda artan farkındalık düzeyi ve her yıl saptanan yeni gen defektleri ve mutasyonlar sayesinde PİY spektrumunu hızla büyütmekte ve tüm dünyada bilinenin aksine, nadir değil yaygın olduklarına dair veriler artmaktadır.

## **PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SIKLIĞI**

PİY hastalıklarının sıklığı hakkındaki oranlar dünyanın değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar gösterir. PİY'lerin dünyadaki genel prevalansı her canlı doğumda 1/2.000 -1/10.000 olarak belirtilir (17). PİY en sık süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında görülür. Süt çocukluğu ve çocukluk çağındaki immün yetmezlik hastalarında erkek/kız oranı 5/1, erişkinlerde ise 1/1.4'tür (10, 11). PİY hastalarını kayıt eden, veri tabanlarının en büyüklerinden biri olan ESİD (European Society for Immunodeficiencies) veri tabanının 2014 verilerine göre toplam 19.355 kayıtlı PİY hastası bulunmaktadır (18). JMF'ye (Jeffery Modell Foundation) ait veri tabanı sisteminin 2015 verilerine göre 83.743 kayıtlı PİY hastası bulunmaktadır (19). Veri tabanı sistemlerinde kayıtlı PİY hastalıkları arasında antikor eksiklikleri JMF veri tabanında %47,7 ESİD (European Society for Immunodeficiencies) veri tabanında

%56,6 olarak saptanmıştır. Bunu ikinci sıklıkta JMF' de (Jeffery Modell Foundation) %11,2, ESİD'de (European Society for Immunodeficiencies) %13,9 ile sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler izler. Kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri JMF'ye göre %6,4 sıklık ile inflamatuvar hastalıklardan sonra (%9,5) dördüncü, ESİD'e göre %7,47 ile fagositer sistem defektlerinden (%8,7) sonra dördüncü sıradadır (18, 19).

Ülkemizde ulusal hastalık kayıt sistemleri yetersiz olduğundan , veri tabanları bulunmadığından ve PİY görülme sıklığına yönelik az sayıda çalışma olmasından dolayı PİY insidansının olarak bilinmemektedir. Akraba evlilikleri oranı ülkemizde yüksek olduğundan PİY insidansının belirtilen rakamlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Kılıç ve arkadaşlarının Türkiye’de 2 merkezin PİY hasta verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, PİY sıklığı 30,5/100 000 olarak saptanmıştır (2). Bu çalışmada, PİY’lerin en büyük grubunu antikor eksiklikleri (%73,5) oluşturmuştur, diğerleri de sıklık sırasına göre; inflamatuvar hastalıklar (%13,3), diğer iyitaniylanmış immün yetmezlikler (%5,5), fagositer sistem bozuklukları (%3,5), KİY(%2), doğal immün sistem defektleri (%1) ve immün disregülasyon hastalıkları (%0,7) şeklinde yer almıştır. Bölgelere göre sıklığı değişmekle birlikte tüm dünyada en sık görülen PİY , selektif IgA eksikliği olup görülme sıklığı 1/300-700’dir. Türkiye’de Baştürk ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye'nin her bölgesini kapsayan 20.331 sağlıklı okul çocuğundan elde edilen verilere dayanan çalışmada selektif IgA eksikliği prevalansı 1/188 olarak bildirilmiştir (20). IgA eksikliği hariç tutulduğunda, diğer PİY’lerin prevalansı yaklaşık her canlı doğumda 1/10 000 dir. Yorulmaz ve arkadaşlarının Konya’da 1054 PİY tanıli hastaları değerlendirdiği çalışmasında ise ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) görülme sıklığının 1/10.000 olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, hastaların ağırlıklı grubunun (%92,8) antikor eksiklikleri, az bir kısmının ise (%2,4) AKİY olduğu belirtilmiştir (21). Hacettepe Üniversitesi’nden Sanal ve arkadaşları 10 yıllık PİY hastalarının (n:1116) %42’sinin antikor eksiklikleri, %14’nün T hücre defektleri, %15’nin diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikleri , %10’nun fagositer sistem bozuklukları, %7’sinin immün disregülasyon hastalıkları, %3’nün oto inflamatuvar sendromları, %2’sinin kompleman sistem defektleri , %2’sinin doğal immün sistem

defektleri,%5'inin sınıflandırılmayan immün yetmezlikler olduğunu bildirmişlerdir (22). Ödek ve arkadaşlarının Ankara'da 2002-2012 yıllarını kapsayan 10 yıllık süreçte yaptığı çalışmada 821 olguya PİY tanısı konmuştur. Bu olguların sıklığı PİY alt gruplarına göre değerlendirildiğinde antikor eksiklikleri %56,3 (n:462), KİY %17,3 (n:142), sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler %11,3 (n:92), fagositer sistem defektleri %6,7 (n:55), immün disregülasyon hastalıkları %4,2 (n:35) olarak saptanmıştır (23).

Yukarıda da özetlenen çalışmalarda görüldüğü üzere , ülkemizde PİY'lerin gelişmiş ülkelere farkları vardır . Batılı ülkelere X'e bağlı resesif geçişli PİY'ler yaygın olmasına karşın , ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda otozomal resesif geçişli formlar sık görülmektedir . Akraba evliliği düzeyinin bölgelere göre %20-40 arasında değişmekte olduğu ülkemizde AKİY sıklığının 1/10.000 civarında, oldukça yüksek bir oranda görülme kte olduğunu bildiren veriler bulunmaktadır (21). Yapılan bu çalışmalarda sadece tanı konulabilen PİY hastalarının değerlendirildiği göz önüne alındığında, PİY hastalıklarının sanıldığından çok daha fazla görüldüğünü ortaya koymaktadır. PİY hastalıklarının erken tanısını koyabilmek amacıyla ABD'de 2008 yılından beri giderek daha çok eyalette AKİY için yenidoğan tarama programı kullanılmaktadır.

PCR tekniğine dayanan ve “Guthrie” kartlarındaki bir damla kandan gerçekleştirilen TREC (T cell Receptor Excision Circle) ölçümünün kullanılması ile PİY sıklığının yaklaşık 1/100000'den 1/ 50000'e yükseldiği bilgisi sunulmaktadır (24). Erken tanı şansını yakalayan hastaların yaşam kalitesi büyük ölçüde artar,morbiditeleri azalır ve ailelerinin doğabilecek diğer çocukları için genetik danışmaveya prenatal tanı şansı mümkün olabilir. Böylelikle sağlıklı nesillerin doğmasına olanak sağlanmış olur.

## PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

**Tablo 2:** Kombine T ve B hücre yetmezlikleri(3)

| Ağır Kombine İmmün Yetmezlik |                            |
|------------------------------|----------------------------|
| T-B+ SCID                    | T-B- SCID                  |
| (a) $\gamma$ c eksikliği     | (a) RAG 1 ve 2 eksikliği   |
| (b) Jak3eksikliği            | (b) Artemis eksikliği      |
| (c) IL7R $\alpha$ eksikliği  | (c) ADA eksikliği          |
| (d) CD45eksikliği            | (d) Retiküler disgenезis   |
| (e) CD3 $\delta$ eksikliği   | (e) DNA PKcs eksikliği     |
| (f) CD3 $\epsilon$ eksikliği | (f) XLF eksikliği          |
| (g) CD3 $\zeta$ eksikliği    | (g) DNA ligaz IV eksikliği |
| (h) Coronin 1-eksikliği      |                            |
| (i) LAT eksikliği            |                            |
| Kombine İmmün Yetmezlik      |                            |
| (a) DOCK 2 eksikliği         | (n) LCK eksikliği          |
| (b) CD40 Ligand Eksikliği    | (o) MALT1 eksikliği        |
| (c) CD40 Eksikliği           | (p) CARD11 eksikliği       |
| (d) ICOS eksikliği           | (q) BCL10 eksikliği        |
| (e) CD3 $\gamma$ eksikliği   | (r) BCL11B eksikliği       |
| (f) CD8eksikliği             | (s) IL-21 eksikliği        |
| (g) ZAP-70eksikliği          | (t) IL-21R eksikliği       |
| (h) MHC class I eksikliği    | (u) OX40 eksikliği         |
| (i) MHC class II eksikliği   | (v) IKBKB eksikliği        |
| (j) DOCK8 eksikliği          | (w) NIK eksikliği          |
| (k) Rhoh eksikliği           | (x) RelB eksikliği         |
| (l) MST1 eksikliği           | (y) Moesin eksikliği       |
| (m) TCR $\alpha$ eksikliği   | (z) TFRC eksikliği         |

**Tablo 3:**Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler(3)

B hücre yokluğu yada ileri derece azlığı ile birlikte tüm serum immünglobülinlerde ağır düşüklük

- (a) BTK eksikliği: X' e bağlı agammaglobulinemi (Bruton hastalığı)
- (b)  $\mu$  ağır zincir eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (c)  $\lambda 5$  eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (d) IgA eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (e) Ig $\beta$  eksikliği (ARagammaglobulinemi)
- (f) BLNK eksikliği (ARagammaglobulinemi)

B hücre sayısı normal/azalmış olmakla birlikte en az 2 serum immünoglobulin izotipinde ağır düşüklük

- (a) Yaygın değişken immün yetmezlik (CVİD)
- (b) CD21 eksikliği
- (c) CD 19 eksikliği
- (d) TACI eksikliği
- (e) BAFF reseptör eksikliği

B hücre sayısı normal olmakla birlikte serum Ig M normal/ artmış , serum IgG ve IgA da ağır düşüklük

- (a) INO80
- (b) AID eksikliği
- (c) UNG eksikliği
- (d) MSH6

Normal B hücre sayısı ile birlikte hafif izotip, hafif zincir veya fonksiyonel eksiklikler

- (a) Ig hafif zincir mutasyon ve delesyonu
- (b) kappa zicireksikliği
- (c) İzole IgG subgrupeksikliği
- (d) IgA ile birlikte IgG subgrupeksikliği
- (e) Selektif Ig A eksikliği
- (f) Selektif Ig M eksikliği
- (g) Süt çocukluğu geçici hipogammaglobulinemisi
- (h) Spesifik antikor eksikliği

**Tablo 4:**Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler(3)

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| Konjenital Trombositopeni ile birlikte immün yetmezlik                             |
| (a) Wiskott-Aldrich Sendromu(WAS)                                                  |
| (b) WIP eksikliği                                                                  |
| (c) ARPC1B eksikliği                                                               |
| DNA tamirdefektleri:                                                               |
| (a) Ataxi-Telenjektazi                                                             |
| (b) Nijmegen breakage sendromu                                                     |
| (c) Bloomsendromu                                                                  |
| (d) ICF1/2/3/4(Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies) |
| (e) PMS2 eksikliği                                                                 |
| (f) RNF168 eksikliği                                                               |
| (g) MCM4 eksikliği                                                                 |
| (h) POLE1 (polimeraz ε subunit 1) eksikliği                                        |
| (i) POLE2 (polimeraz ε subunit 2) eksikliği                                        |
| (j) Ligaz 1 eksikliği                                                              |
| (k) NSMCE3 eksikliği                                                               |
| Ek konjenital anomaliler ile timik defektler                                       |
| (a) Di-George sendromu                                                             |
| (b) CHARGE sendromu (CHD7 defekti- SEMA3E defekti)                                 |
| (c) Winged helix nude FOXN1 eksikliği                                              |
| (d) TBX1 eksikliği                                                                 |
| Immün osseöz displaziler:                                                          |
| (a) Kıkırdak- saçhipoplazisi                                                       |
| (b) Schimkeosseöz displazi                                                         |
| Hiper Ig E sendromu(HGES)                                                          |
| (a) Otozomal dominant HİES, STAT3 eksikliği ( Jobsendromu)                         |
| (b) PGM3 eksikliği                                                                 |
| (c) Comel-Netherton Sendromu                                                       |
| Kalsiyum kanal defekti                                                             |
| (a) ORAI-1 eksikliği                                                               |
| (b) STIM 1 eksikliği                                                               |

---

**Diğer defektler**

- (a) Hepatik veno-oklüziv hastalık, immün yetmezlikle beraber (VOD1)
- (b) Fasiyal dismorfizm, immünyetmezlik, kısa extremiteler (FELS) sendromu
- (c) Multiple intestinal atrezi ile birlikte immün yetmezlik
- (d) EPG5 eksikliği
- (e) PNP eksikliği
- (f) HOIL 1 eksikliği
- (g) HOIP eksikliği
- (h) STAT5b eksikliği
- (i) Hennkam-lenfanjektazi-lenfödem sendromu

---

**Diskeratozis Konjenita**

---

**VitB12 ve Folat Metabolizma defektleri**

---

**Antihidatik ectodermal displazi, immün yetmezlikle beraber**

---

---

**Tablo 5: İmmün disregülasyon hastalıkları(3)**

---

**Hipopigmentasyona eşlik eden immün yetersizlik**

- (a) Chediak-Higashi sendromu
- (b) Griscelli sendromu
- (c) Hermansky-Pudlak sendromu

---

**Ailesel hemofagositik lenfositosis sendromları**

- (a) Perforin eksikliği (FLH2)
- (b) UNC13D/Munc13-4 eksikliği (FLH3)
- (c) Syntaxin 11 (STX11) eksikliği (FLH4)
- (d) STXB2/Munc 18-2 eksikliği (FLH5)

---

**Regülatör T hücre defektleri**

- (a) IPEX
- (b) CD25 eksikliği
- (c) CTLA4 eksikliği
- (d) LRBA eksikliği
- (e) STAT3 GOF mutasyonu
- (f) BACH2 eksikliği

---

**Lenfoproliferasyon ile birlikte ya da birlikte olmaksızın otoimmünite**

- (a) APECED
- (b) ITCH eksikliği
- (c) JAK 1 GOF
- (d) Prolidaz eksikliği
- (e) Tripeptil-peptidaz II eksikliği
- (f) ZAP-70 hipomorfik ve aktivasyon mutasyonu

---

**Otoimmün lenfoproliferasyon sendromu**

- (a) ALPS-FAS/FASLG/Caspase 10/Caspase 8
- (b) FADD eksikliği

---

**Kolite birliktelik gösteren immüdisregülasyon**

- (a) IL-10 eksikliği
  - (b) IL 10Ra / IL10Rb eksikliği
-



---

**EBV ilişkili lenfoproliferatif durumlar**

- (a) XLP1
  - (b) XLP2
  - (c) CD27 eksikliği
  - (d) CTPS1 eksikliği
  - (e) RASGRP1 eksikliği
  - (f) RLTPR eksikliği
  - (g) ITK eksikliği
  - (h) MAGT1 eksikliği
  - (i) PRKCD eksikliği
- 

---

**Tablo 6: Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları(3)**

---

**Konjenital Nötropeniler**

- |                                    |                                |
|------------------------------------|--------------------------------|
| (a) Elastaz eksikliği (SCN1)       | (i) Barth sendromu             |
| (b) GFI1 eksikliği                 | (j) Cohen sendromu             |
| (c) Kostmann hastalığı             | (k) Clericuzio sendromu        |
| (d) G6PC3 eksikliği                | (l) JAGN1 eksikliği            |
| (e) VPS45 eksikliği                | (m) 3- Metilglutakonik asidüri |
| (f) Glikojen tip 1b depo hastalığı | (n) G-CSF reseptör eksikliği   |
| (g) X linked nötropeni             | (o) SMARCD2 eksikliği          |
| (h) PL14/ LAMTOR2 eksikliği        | (g) HYOU1 eksikliği            |
- 

---

**Motilite defektleri**

- (a) Lökosit adezyon defektleri tip 1-2-3
  - (b) Rac2 eksikliği
  - (c) Beta aktin eksikliği
  - (d) Lokalize juvenile periodontitis
  - (e) Papillon-Lefevre sendrom
  - (f) Spesifik granül eksikliği
  - (g) Shwachmann-Diamond sendrom
  - (h) WDR1 eksikliği
  - (i) Kistik fibrosis
- 

---

**Oksidatif Burst Defektleri**

- (a) X'E bağlı kronik granülamatöz hastalık
  - (b) Otozomal resesif kronik granülamatöz hastalık
  - (c) G6PD eksikliği sınıf 1
- 

---

**Diğer defektler**

- (a) GATA 2 eksikliği
  - (b) Konjenital pulmoner alveolar proteinozis
  - (c) ICSF2RB/ CSF2RA mustasyonu
-

**Tablo 7:** Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar(3)

---

**Mikobakteriyel Hastalığa Mendelian Duyarlılık (MSMD)**

- |                                                         |                             |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| (a) IL-12 and IL-23 receptor $\beta$ 1 zincir eksikliği | (g) IRF8 eksikliği( AD, AR) |
| (b) IL-12p40 (IL-12 and IL-23) eksikliği                | (h) Tyk2 eksikliği          |
| (c) IFN- $\gamma$ receptor 1 eksikliği                  | (i) ISG15 eksikliği         |
| (d) IFN- $\gamma$ receptor 2 eksikliği                  | (j) RORc eksikliği          |
| (e) STAT1 eksikliği (AD LOF)                            | (k) JAK1(LOF)               |
| (f) Makrofaj gp91 phox eksikliği                        |                             |
- 

**Epidermodisplazi verrisiformis**

- (a) EVER1 eksikliği
  - (b) EVER2 eksikliği
  - (c) WHIM Sendromu
- 

**Bazı viral enfeksiyonlara yatkınlık**

- (a) STAT 1 eksikliği (AR LOF)
  - (b) STAT2 eksikliği
  - (c) IRF7 eksikliği
  - (d) IFNAR2 eksikliği
  - (e) CD16 eksikliği
  - (f) MDA5 eksikliği (LOF)
- 

**Herpes simpleks ensefaliti**

- (a) TLR3 eksikliği
  - (b) UNC93B1 eksikliği
  - (c) TRAF3 eksikliği
  - (d) TRIF eksikliği
  - (e) TBK1 eksikliği
  - (f) IRF3 eksikliği
- 

**İnvaziv fungal enfeksiyonlara yatkınlık**

- (a) CARD9 eksikliği
- 

**Kronik mukokutanöz kandidiazis**

- (b) IL-17RA eksikliği
-

- 
- (c) IL-17RC eksikliği
  - (d) IL-17F eksikliği
  - (e) STAT1 GOF
  - (f) ACT1 eksikliği
- 

**TIR sinyal yolağı defekti ve bakteriyel enfeksiyona yatkınlık**

- (a) IRAK-4 eksikliği
  - (b) MyD88 eksikliği
  - (c) IRAK1 eksikliği
  - (d) TIRAP eksikliği
- 

**Non-hematopoetik dokularla ilişkili immünitinin diğer doğuştan hataları**

- (a) RPSA eksikliğine bağlı izole konjenital aspleni
  - (b) HMOX eksikliğine bağlı izole konjenital aspleni
  - (c) Trypanosomiasis
  - (d) NBSA eksikliğine bağlı akut karaciğer hastalığı
  - (e) Akut nekrozitan ensefalopati
  - (f) TNFRSF11A eksikliğine bağlı osteopetroz
  - (g) TNFSF11 eksikliğine bağlı osteopetroz
  - (h) NCSTN eksikliğine bağlı hidradenitis suppurativa
  - (i) PSEN eksikliğine bağlı hidradenitis suppurativa
  - (j) PSENEN eksikliğine bağlı hidradenitis suppurativa
- 

**Tablo8:Otoinflamatuvar hastalıklar(3)**

**Tip1 Interferon Bozukluğu ile İlişkili Hastalıklar**

- (a) TREX1 eksikliği, Aicardi-Goutieres sendromu 1 (AGS1)
  - (b) RNASEH2B eksikliği,AGS2
  - (c) RNASEH2C eksikliği,AGS3
  - (d) RNASEH2A eksikliği, AGS4
  - (e) SAMHD1 eksikliği, AGS5
  - (f) ADAR1 eksikliği, AGS6
  - (g) Aicardi-Goutieres sendromu 7 (AGS7)
  - (h) İmmün disregülasyonla seyreden Spondyloenchondro-displazi (SPENCD)
  - (i) STING-infantil başlayan, vaskulopati ile ilişkili
  - (j) X-linked reticulate pigmentary bozukluğu
  - (k) USP18 eksikliği
  - (l) CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy)
- 

**İnflamazomu etkileyen defektler**

- (a) FMF
  - (b) Mevalonate kinase eksikliği (Hyper IgD syndrome)
  - (c) Muckle-Wells sendromu
  - (d) Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom 1/2
  - (e) NOMID(neonatal başlangıçlı multisistem enflamatuvar hastalık)
  - (f) CINCA(kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom)
  - (g) PLAID (PLCG2 mutasyonu)
- 

**İnflamazomdan bağımsız durumlar**

- (a) TRAPS
  - (b) PAPA sendromu(pyojenik steril artrit, pyoderma gangrenosum, akne)
  - (c) Blau sendromu
-

- 
- (d) ADAM17 eksikliği
  - (e) Majeed sendromu(kronik rekürren multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi)
  - (f) IL-1 reseptör antagonist eksikliği (DIRA)
  - (g) IL-36 reseptör antagonisti eksikliği (DITRA)
  - (h) SLC29A3 mutasyonu
  - (i) CAMPS (CARD14 mutasyonu)
  - (j) Cherubism
  - (k) COPA defekti
  - (l) Otulipenia/ORAS
  - (m) A20 eksikliği
  - (n) ADA2 eksikliği
  - (o) AP1S3 eksikliği
- 

**Tablo9:** Kompleman eksiklikleri(3)

---

C1q eksikliği (C1QA, C1QB, C1QC defektine bağlı)  
C1s eksikliği  
C1r eksikliği  
C4 eksikliği  
C2 eksikliği  
C3 eksikliği  
C5 eksikliği  
C6 eksikliği  
C7 eksikliği  
C8a eksikliği  
C8 $\gamma$  eksikliği  
C8 $\beta$  eksikliği  
C9 eksikliği  
MASP2 eksikliği  
Fikolin 3 eksikliği  
C1 inhibitör eksikliği  
Faktör B eksikliği  
Faktör D eksikliği  
Properdin eksikliği  
Faktör I eksikliği

---

---

Faktör H eksikliği  
 Faktör H ilişkili protein eksikliği  
 Trombomodulin eksikliği  
 Membran kofaktör protein (CD46) eksikliği  
 Membran atak kompleks inhibitör (CD59) eksikliği  
 CD 55 eksikliği( CHAPEL Hastalığı)

---

**Tablo10:** İmmün yetmezlik fenokopileri(3)

---

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Somatik mutasyonla ilişkili otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS–SFAS)                   |
| (a) RAS ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD)                                   |
| (b) Kriopirinopati, (Muckle-Wells/CINCA/ NOMID-benzeri sendrom hipereozinofili ile birlikte) |
| (c) STAT5b'deki somatik mutasyonla ilişkili hipereozinofilik sendrom                         |
| Otoantikorla ilişkili kronik mukokutanöz kandidiazis (izole veya APECED sendrome)            |
| (a) Mikobakteri duyarlılığına sahip yetişkin başlangıçlı immün yetmezlik                     |
| (b) Tekrarlayan deri enfeksiyonu                                                             |
| (c) Pulmoner alveoler proteinosis                                                            |
| (d) Edinilmiş anjioödem                                                                      |
| (e) Atipik hemolitik-üremik sendrom                                                          |
| (f) Hipogamaglobulinemiyle birliktelik gösteren Timoma (Good syndrome)                       |

---

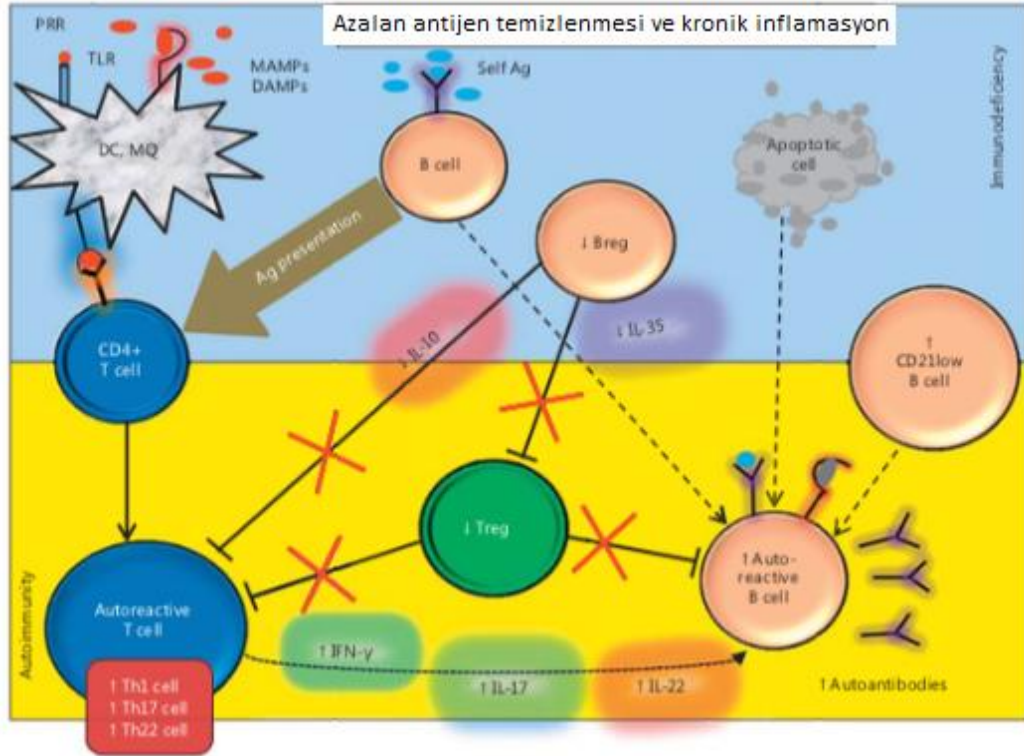
## PİY VE OTOİMMÜNİTE, İNFLAMATUAR BULGULAR

PİY, kalıtsal gen defektlerine bağlı immün sistemin gelişim basamaklarında aksamalar sonucu ortaya çıkan inflamasyon, otoimmün hastalıklara ve kanser oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. İmmün sistem basamaklarındaki bozukluklar; T ve/veya B hücre oluşum mekanizmasında yer alan merkezi ve perifer tolerans mekanizmalarındaki bozukluklardır. Bu hastalığın görüldüğü kişilerde tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı antijen yükü artmakta, ölü hücreler temizlenememekte ve otoimmünitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5, 6, 25).

**Tablo 11:** Self tolerans bozukluğuna ve otoimmünite oluşumuna yol açan mekanizmalar

| Tolerans  | Yöntem           | Tolerans Mekanizması | Toleran Bozukluğu                                                                          |
|-----------|------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| T Hücresi | Santral tolerans | Klonal delesyonu     | Negatif Seçim Hatası(AIRE gibi gen defektleri), MHC II anormal ekspresyonu, tecrit edilmiş |

|         |                    |                                      |                                                                                                                                                                                                      |
|---------|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                    |                                      | self antijenlerin serbest kalması, sel ve non-self antijenlerin birlikteliği                                                                                                                         |
|         |                    | nTreg gelişimi                       | nTreg gelişim hatası (FoxP3 ve IL-2 reseptörlerindeki gen defektleri)                                                                                                                                |
| B Hücre | Periferal tolerans | Anerji                               | CTLA4 defekti, kostimülatör molekül ekspresyonunun artması,IDO supresyonu, MHC II anormal ekspresyonu, self antijenlerin fazla üretilmesi, inflamatuvar mediyatörlerin salınımı, moleküler benzerlik |
|         |                    | Tolerogenik antijen sunucu hücreler  | Kostimülatör molekül ekspresyonunun artması                                                                                                                                                          |
|         |                    | Delesyon                             | Apoptoz sinyallerinde defekt, viral apoptoz inhibitörleri, ölüm reseptörlerinde defekt                                                                                                               |
|         | Santral tolerans   | Delesyon                             | Apoptoz oluşumundahata, moleküler benzerlik                                                                                                                                                          |
| B Hücre |                    | Reseptör düzenleme                   | Moleküler benzerlik, yeniden düzenleme mekanizmasında hata                                                                                                                                           |
|         |                    | İhmal                                | Sürekli inflamasyon, antijenlerin eksojen modifikasyonları                                                                                                                                           |
|         | Periferal tolerans | Anerji                               | İnflamatuvar çevre, T hücrelerinin anormal aktivasyonu                                                                                                                                               |
|         |                    | Delesyon                             | Fas/ Fas ligand gibi gen defektleri                                                                                                                                                                  |
|         |                    | İnhibitör reseptörler ile regulasyon | Kostimülatör reseptörlerin anormal aktivasyonu, SHP1 gibi inhibitör fosfataz defekti                                                                                                                 |
|         |                    | B regülör                            | IL-10, TGF-β gibi sitokin üretim defekti                                                                                                                                                             |



**Şekil 1:** İmmün yetmezliklerde otoimmünite oluşum mekanizması

Hatta bazı PİY olan hastalar da ilk bulgu olarak otoimmünite görülebilmekte, PİY içerisinde yer alan bazı hastalıklarda (Wiskott Aldrich, kronik granülamatöz hastalık) otoimmünite özelliği hastalığın ilk tanımlanmasının bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (26, 27).

Organ-doku sınırlaması mevcut değildir; otoimmün sitopeni, otoimmün endokrinopati, enteropati, hepatit, otoimmün akciğer hastalığı, glomerülonefrit, lupus benzeri sistemik bulgular görülebilir. Herhangi bir yaşta ve izlem sürecinde bulgular başlayabilir.

### **Hematolojik Hastalıklar**

İTP, OHA, otoimmün nötropeni, Evans sendromu (OHA+İTP) görülebilir. En sık görüldüğü KİY; RAG1 ve 2 eksikliği, ADA eksikliği, PNP eksikliği, Macrophage stimulating 1 (MST1) eksikliği, kalsiyum kanal defektleri, Di George sendromu, WAS, LRBA (LPS-responsive beige-like anchor) eksikliği, CVID, ALPS, IgA eksikliğidir.

### **Enteropatiler ve otoimmün/ inflamatuvar karaciğer hastalığı**

İnatçı ishal, çölyak hastalığı, kolit, lenfositik infiltrasyonla giden enterit-inflamatuvar bağırsak hastalığı görülebilir. En sık görüldüğü PIY'ler; WAS, LRBA eksikliği, CVID, CGH, İPEX ve İPEX benzeri sendrom, IL-10 ve IL-21 sinyal defektleri, XLP tip2 (X-linked inhibitor of apoptosis), NEMO (NFkB essential modulator) eksikliğidir. Otoimmün/inflamatuvar karaciğer hastalığı en sık CVID, CGD, APECED, İPEX ve Hiper IgM sendromunda görülür.

### **Otoimmün Akciğer Hastalığı**

İnterstisyel akciğer hastalığı, granulom oluşumu, granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD) görülebilir. En sık CVID, CGD, A-T, APECED, LRBA eksikliğine eşlik edebilir. Tedavide kortikosteroidler, siklosporin, sirolimus kullanılabilir.

### **Endokrinopatiler**

Otoimmün tiroid hastalığı (hipotiroidi/hipertiroidi), Tıp 1 DM, Addison vs. görülebilir. En sık ADA eksikliği, İPEX (İmmün sistemin regulasyonunda bozukluk-poliendokrinopati-enteropati-X linked) ve APECED (Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi) de görülebilir.

### **Otoimmün Cilt Hastalıkları**

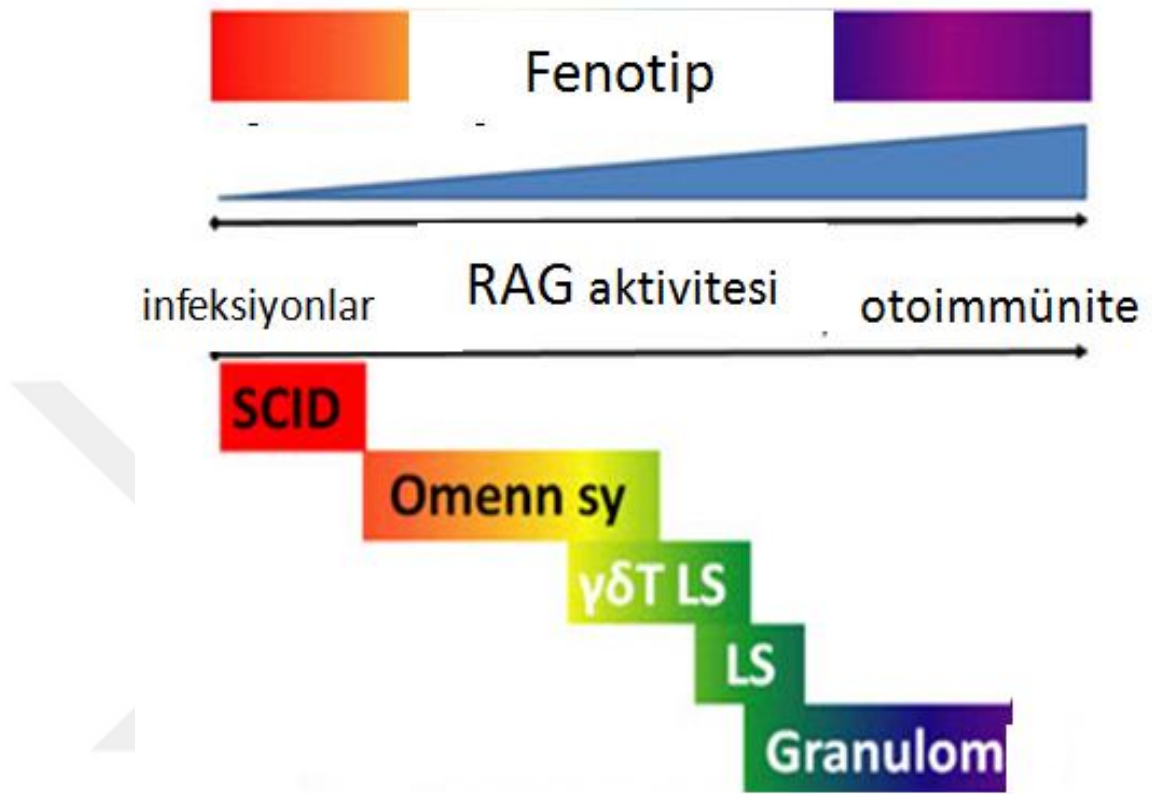
Atopik dermatit en sık WAS, HİES, İPEX, SCID'de görülebilir. Psöriasis en sık CVID, İPEX'e eşlik edebilir. Alopesi, vitiligo, APECED, CVID, İPEX, T hücre defektlerinde (Di George sendromu) görülebilir.



PİY hastalarda otoimmünite birlikteliğini gösteren çalışmalar yapılmıştır ve tanı gruplarına göre otoimmünite görülme sıklığı ve otoimmünite bulguları değişmektedir.

Ağır kombine immün yetmezlikte; hastalığa yol açan mutasyonlar tam fonksiyon kaybı ile giden null mutasyon şeklinde ise dolaşımdaki T lenfositlerin yokluğu görülmektedir. Aynı genlerde hipomorfik mutasyon varlığında ise sınırlı repertuar çeşitliliği gösteren T lenfositlerin gelişimi ile periferde hedef organların infiltrasyonu ve otoimmünite gelişimi ile sonuçlanan tablo görülür.

Omenn sendromunda; RAG1, RAG2, Artemis, IL7Ra, RMRP, ADA ve  $\gamma$ c genlerinde hipomorfik mutasyon olur. Altta yatan genetik defekt ne olursa olsun OS olgularda kısıtlı TCR repertuarı olup periferikself reaktif oligoklonal T hücrelerde artış olur. Bu hücreler değişik organları (cilt, bağırsak, karaciğer ve dalak) infiltre ederek doku hasarına yol açar. Hipogamaglobulinemi, IgE yüksekliği ve eozinofili görülür. Otoimmünite gelişiminde timik medullada Aire ekspresyonunun belirgin düşüklüğü rol oynar. Murin modelde intestinal goblet hücreleri ve saç follikül antijenlerinin aire ile ekspresyonları düzenlenen “tissue restricted antijen-doku spesifik antijen” ler olduğu gösterilmiştir. Diğer bir otoimmünite gelişim mekanizması Treg hücrelerde azalmadır. Hipomorfik RAG2 mutasyonu olan farelerde oligoklonal periferik T hücrelerin yanı sıra timus ve dalakta Treg hücrelerde belirgin düşüklük gösterilmiş olup insan çalışmalarında da desteklenmiştir. RAG genleri plazmasitoid DH’lerde de eksprese olmaktadır. RAG genlerindeki hipomorfik mutasyonların plazmasitoid DH gelişim ve fonksiyonlarını etkilemesi Omenn sendromunda otoimmüniteye katkı sağlayabilir. Otoimmünite sıklığı %100’dür. Özellikle ciltte ve bağırsaklarda T hücre aracılı inflamasyon sonucu eritrodermi, alopesi, lenfadenomegali, hepatosplenomegali ve diyare görülür.



**Şekil 2:** RAG aktivitesi ile fenotip ilişkisi

ADA eksikliğinde otoimmün ve inflamatuvar bulgular olguların %20'sinde görülür. Otoimmün bulgulardan en sık hemolitik anemi, immün trombositopeni, otoimmün hipotiroidi, DM eşlik eder. Özellikle PEG –ADA ted ile olmak üzere KİT ve gen tedavisi sonrası da otoimmünite tanımlanmıştır. Otoimmün hemolitik anemi, otoimmün tiroidit, Tip 1 DM, immün trombositopeni PEG-ADA tedavisi sonrası bildirilmiştir. Tedavi ile başlangıçta önce B takiben T hücreler artmakla birlikte uzun süreli PEG-ADA tedavisi B ve T hücrelerde ve fonksiyonlarında azalma ile sınırlı B veya T hücre repertuarı sonucu periferik toleransta değişikliklere ve otoimmüniteye yol açmaktadır.

DOCK8 eksikliğinde; santral tolerans korunmuştur. Treg sayı ve fonksiyonunda azalma ile periferik B hücre toleransında bozulma gösterilmiştir. Otoimmün bulgu olarak OHA, vaskülit, enteropati ve distiroidizm tanımlanmıştır. HKHN ile otoimmün bulgulara düzelme görülür. STIM1 defekti otoimmün bulgular belirgindir. NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells) aktivasyonundaki bozukluğun yol açtığı IL-2 üretim yetersizliğinin Treg fonksiyonlarda azalmaya yol açabildiği düşünülmektedir. ORAI-1 eksikliği; *ORAI1* -/- efektör T hücrelerin apoptoza dirençli olduğu gösterilmiştir. NFAT bağımlı molekül olan Fas ligand ekspresyonunda düşüklük bulunur. Calcineurin/NFAT aktivasyonu Fas ligand ekspresyonunu artırır. Bazı proapoptotik genlerde (*Noxa*, *Bok*, *Bax*) azalma görülür. Anti apoptotik molekül Mcl-1 (myeloid leukemia cell differentiation protein) de artış ile ilişkilidir.

Hiper IgM Sendromunda; kemik, gastrointestinal, karaciğer ve hematolojik sistemi etkileyen otoimmün komplikasyonlar sıktır. OHA, kronik nötropeni, İTP, poliartrit, tiroidit, biliyer traktus/karaciğer hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı sıklıkla eşlik eder. Periferik tolerans defekti olur. Yeni göç etmiş/transizyonel B hücrelerin self reaktif klonları içermemesi nedeniyle santral B hücre toleransında defekt olmadığı düşünülmektedir. Matür naif B hücre kompartmanında otoreaktif klonların yüksek oranda olması periferik tolerans defektini desteklemektedir. Treg hücrelerde azalma, BAFF (B-cell activating factor) düzeyinde artış otoimmünitede etkili düşünülmektedir. BAFF artışı olan farelerde B hücre hiperplazisi, splenomegali ve otoimmünite gösterilmiştir. Periferde self reaktif B hücreleri delesyondan kurtarmaktadır. Ancak BAFF artışı nedeni net değildir.

LRBA eksikliğinde; LRBA, Treg hücreler üzerine selektif bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Homozigot LRBA eksikliği, immün yetmezlik, lenfoproliferasyon ve otoimmünite ile karakterizedir. LRBA'nın sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4) ün ekspresyon ve fonksiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. CTLA-4, Treg hücrelerin vezikül veya endozomlarında bulunur, TCR uyarısı sonrası hücre yüzeyine taşınır. Bu süreçte LRBA rol oynar. Treg üzerindeki CTLA-4 ile antijen sunucu hücredeki B7'nin bloke edilmesi, inhibisyon ile sonuçlanır. Granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, otoimmün sitopeniler, tiroidit, myastenia

gravis, atrofik gastrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı en sık görülen otoimmün bulgulardır.

Wiskott-Aldrich sendromunda (WAS) otoimmünite sıklığı %22–72'dir. Otoimmün hemolitik anemi (%36), vaskülit (serebral vaskülit görülebilir) (%29), artrit (%29), nötropeni (%25), inflamatuvar bağırsak hastalığı (%9), IgA nefropatisi (%3), HSP, dermatomyozit, üveit (nadir) görülür. Multiple otoimmün bulgu olabilir. Çoğu olguda ve hemolitik anemili olguların tümünde otoimmün bulgular erken dönemde başlar (0-5yaş). Otoimmünitenin varlığı prognozu olumsuz etkiler. WAS'nun trombositopeni ile seyreden hafif formlarında da yaşamı tehdit eden otoimmün hastalık ve yüksek otoantikör titreleri görülebilir. Otoimmün bulguların tedavisinde; Steroid, steroid+siklosporin, siklofosfamid, azatioprin, anti CD20 (OHA tedavisinde) kullanılmaktadır. KİT sonrası %20 olguda otoimmün bulgu gelişimi bir kısmı daha önce otoimmün bulgusu olmayan olgularda olmak üzere bildirilmektedir. Otoimmünite insidansı lenfoid ve myeloid serilerde kimerizm oranı düşük olanlarda tam kimerizm gelişen olgulara oranla daha yüksek saptanmıştır.

APECED sendromunda görülen otoimmünite bulguları; hipotiroidizm, hipogonadizm, tip 1 DM, otoimmün hepatit, vitiligo, alopesi, primer biliyer sirozdur (29).

Otoimmün lenfoproliferatif sendromu (ALPS) olan hastaların % 50-70'inde otoimmün bulgular gözükmemektedir. Bu hastalarda otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura (ITP) ve otoimmün nötropeni görülme sıklıkları sırasıyla % 29-38, % 23-34 ve % 19–27'dir. ALPS'de daha az sıklıkla görülen otoimmün özellikler ise glomerülo nefrit, optik nörit, Guillain-Barré sendromu, artrit, kutanöz vaskülit, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, dermatit ve edinilmiş faktör VIII eksikliğidir (30-32).

Di George Sendromu olan hastaların % 5-30'unda otoimmün bulgular meydana gelmektedir ve bu bulgular sıklıkla; immün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, hepatit, artrit, psöriasis, vitiligo ve tiroidittir (6, 33-35).

CVID hastalarının yaklaşık %22'sinde otoimmün bulgular eşlik etmektedir. Bu sıklık, kadınlarda ve granüloma görülen hastalarda %50'lere kadar yükselmektedir. CVID'li hastalarda eşlik eden otoimmün bulgular sıklıkla sitopeni, pernisiyöz anemi, Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit ve / veya vitiligodur (36, 37).

Zonios ve ark. yaptığı çalışma da 39 idiopatik CD4 eksikliği olan hastayı incelemiştir. Dokuz hastada CD4 eksikliği tanımlanmasından önce ya da takip sırasında otoimmün belirtileri göstermiş; üçünde SLE, birinde psöriazis ve Hashimoto tiroiditi eşlik etmek üzere iki hastada antifosfolipid sendromu, bir hastada Graves hastalığı, bir hastada OHA, bir hastada ülseratif kolit ve bir hastada vitiligo görülmüştür (39).

C1q, C1s ve C1r eksikliklerinde SLE gelişme riski yüksektir. Homozigot C1q eksikliği olan hastaların %90'ından fazlasında SLE-benzeri sendrom birlikteliği mevcuttur. C1s ve / veya C1r eksikliği olan hastaların % 50'sinden fazlasında SLE görülür (42).

Tüm bu veriler; PİY ile otoimmün belirtilerin kuvvetli bir ilişkisi olduğunu göstermektedir.

## **PİY VE OTOİMMÜN, İNFLAMATUAR BULGULAR İLE TEDAVİ VE PROGNOZ İLİŞKİSİ**

PİY' nin literatürde tanımlanmış çok sayıda tanı alt grubunun olması, bu hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değişiklik göstermesi hastalığın prognozunu ve tedavisini etkilemektedir (43).

Otoimmün sitopenide İVİG, steroidler, diğer immünosüpresif ilaçlar ve rituksimab gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Splenektomi, tedaviye yanıtızsız İTP ve OHA durumunda düşünülebilir. Bu tedavilere genellikle iyi yanıtlar alınmaktadır. Granülamatoz akciğer hastalığı tedavisinde siklosporin ve sirolimus gibi immün süpresif ajanlar kullanılmaktadır. Tedavi edilmezse geri dönüşsüz kronik inflmasyon sonucunda akciğerde fibrozis gelişmektedir. İmmünosüpresif tedavide kortikosteroidler birinci basamakta kullanılırken, ikinci basamakta azatioprin, metotreksat, vinkristin, siklofosamid, siklosporin gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

Otoimmün cilt hastalıklarında lokal yumuşatıcılar, topikal steroidler kullanılmaktadır. Bu tedavilerle kontrol edilemeyen olgularda daha güçlü steroidler, oral ya da intravenöz immünsüpresif ilaçlar kullanılabilir. İnflamatuvar gastrointestinal hastalıklarda steroidler ilk tercih ilaçlar olup, yanıtız olgularda immünsüpresif ajanlar ve rituksimab kullanılmaktadır. Otoimmün tiroidit görülen olgularda hipotiroidizm varsa sentetik tiroid hormonu, hipertroidizm varsa tiroid hormonu yapımını azaltmaya yönelik tedavi uygulanmaktadır. Artritli olgularda genellikle steroidler kullanılmakta yanıtız olgularda immünsüpresif ajanlar tercih edilmektedir (7). Primer immün yetmezliğin tipi ile ilişkili olarak kemik iliği transplantasyonu veya gen tedavisi kûratif olabilir.

Otoimmünitenin eşlik ettiğı PİY olgularında uygun tedavi yapılmaması pronognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, geriye dönük kohort bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Hasta popülasyonunu Ocak 2003- Aralık 2017 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji Polikliniğinde PİY tanısı alan ve takip edilen 0-18 yaş arası hastalar oluşturmaktadır. Örneklem seçilmemiş olup tüm hastalara ulaşılmaya çalışılmıştır.

Çalışmaya alınmama ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- Otoimmün ve ya inflamatuvar bulgular olmayan hastalar
- KİT sonrasında lenfoproliferatif komplikasyonlar gelişen hastalar
- Dosyasına ulaşılamayan, dosya bilgileri yetersiz olan hastalar
- Takiplerine gelmeyen hastalar

Çalışmaya toplam 1036 hasta alınmıştır. Çalışmadan 953 hasta otoimmün veya inflamatuvar bulgular olmadığı için çalışmadan dışlanmıştır. Analiz edilen hasta sayısı 83'tür. Tanı gruplarına göre çalışma süresince incelenen hastaların % 8'i analize dahil edilmiştir. Tanı gruplarına göre antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik olan hastaların %3,5'i, kombine T ve B hücre yetmezliği olan hastaların % 53'ü, sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezliği olanların % 14'ü, immün disregülasyon hastalığı tanılarının %52'si, fagositer sistem defekti olanların %56'sı, kompleman eksikliği olanların %14'ü, doğal immün sistem defekti olanların %33'ü analize dahil edilmiştir.

Verilerin toplanmasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden izin alınarak elektronik dosya kayıt sistemi ve hastane arşivindeki hasta dosyaları kullanılmıştır. Ayrıca hastaların ölme durumlarının değerlendirilmesinde "Ölüm Bildirim Sistemi" kullanılmıştır. Toplanan tüm veriler hasta veri formuna kaydedilmiştir. Hasta veri formunda demografik özellikler ( yaş, cinsiyet, akraba evliliği, tanı yaşı, semptomların ilk görülme yaşı, otoimmün ve inflamatuvar bulguların ilk görülme yaşı), tanıları, otoimmün ve inflamatuvar bulguları, klinik ve

laboratuvar verileri, varsa genetik tanıları, otoimmün ve inflamatuvar bulgulara yönelik tedavi yöntemleri, tedaviye yanıtları ve prognozları yer almaktadır.

Çalışmamızın tanı gruplandırılması 2017 yılında yapılan son PİY sınıflamasına göre yapılmıştır (3). İlk bulgu yaşı; semptomların hastalarda ilk kez görüldüğü yaşı, otoimmünite yaşı; otoimmünite bulgularının hastalarda ilk görüldüğü yaşı, tanı aldığı yaş ise; hekim tarafından PİY tanısının konulduğu yaşı “ay” cinsinden ifade etmektedir. Otoimmünite bulguları, sistemlere göre gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmada; splenomegali, LAP, HSM lenfoproliferatif bulgulara, dermatit ,psöriazis, alopesi areata, egzema, dermatit, vitiligo dermatolojik bulgulara, nötropeni, OHA, İTP hematolojik bulgulara, otoimmün tiroidit, Tip 1 DM endokrin sistem bulgularına, ülseratif kolit, çölyak hastalığı, tekrarlayan oral aft, granülomatöz karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, stomatit ve otoimmün hepatit gastrointestinal sistem bulgularına, granülomatöz akciğer hastalığı solunum sistem bulgularına, ensefalit ve myopati nörolojik sistem bulgularına, artrit romatolojik sistem bulgularına dahil edilmiştir. Dahil edilen herhangi bir hastalık varlığında o hasta için o sistem bulgusunun var olduğu kabul edilmiştir.

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na başvuru yapılmış; 27.10.2017 tarih ve 2017-167 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Tezin konu başlığı seçiminin, proje planlama ve araştırmanın hazırlığının, verilerin toplanmasının, veri girişi, veri analizi ve rapor yazımının ne zaman yapıldığını içeren araştırma takvimine aşağıda yer verilmiştir.

**Tablo 12: Araştırma Takvimi**

|                                   | 2017 |   |   |   |   |    | 2018 |    |   |   |   |   |   |
|-----------------------------------|------|---|---|---|---|----|------|----|---|---|---|---|---|
|                                   | 5    | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11   | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <b>Konu seçimi</b>                |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |
| <b>Kaynak İnceleme</b>            |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |
| <b>Araştırma Planı</b>            |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |
| <b>Gerekli izinlerin alınması</b> |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |
| <b>Etik kurul Başvurusu</b>       |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |
| <b>Veri toplanması</b>            |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |
| <b>Veri girişi ve analizi</b>     |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |
| <b>Rapor yazımı</b>               |      |   |   |   |   |    |      |    |   |   |   |   |   |



Çalışmanın verileri analiz edilirken SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular sayı ve yüzdelerle verilmiştir. Ayrıca numerik verilerde ise ortalama ve standart sapma değerlerine yer verilmiştir.

Çalışmada tüm hastalar ve tanı gruplarına göre ayrı ayrı yaşam analizi uygulanmıştır. Yaşam analizi için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır. Bunun yanında prognoza göre otoimmünite görülme yaş ortlamalarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmış,  $p<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.



## BULGULAR

PİY tanısı ile izlenen toplam 1036 hastanın 83'ünde (%8) otoimmünite ve inflamatuvar bulgu saptandı. Otoimmünite veya inflamatuvar bulgu belirlenen PİY'li hastaların 46'sı (%55,4) erkek, 37'si (%44,6) kız idi. Hastaların 29'unun (%34,9) anne ve babasının akrabalık bağı vardı (Tablo 13).

**Tablo 13:** Hastaların demografik özellikleri

| Değişkenler            | Sayı      | %            |
|------------------------|-----------|--------------|
| <b>Cinsiyet</b>        |           |              |
| Kadın                  | 37        | 44,6         |
| Erkek                  | 46        | 55,4         |
| <b>Akraba Evliliği</b> |           |              |
| Yok                    | 54        | 65,1         |
| Birinci derece kuzen   | 21        | 25,3         |
| İkinci derece kuzen    | 3         | 3,6          |
| Üçüncü derece kuzen    | 5         | 6,0          |
| <b>Toplam</b>          | <b>83</b> | <b>100,0</b> |

Hastalarda PİY ilişkili ilk bulguların ortaya çıktığı yaş ortalaması  $49,2 \pm 49,5$  ay iken ilk otoimmünite veya inflamatuvar bulgunun görüldüğü yaş ortalaması  $61,3 \pm 53,0$  ay ve tanı aldığı yaş  $65,0 \pm 52,8$  ay olarak belirlendi. Yaşayanların güncel yaşı  $134,1 \pm 82,2$  ay olarak saptandı. İzlemde kaybedilen hastaların ölüm yaşları ise  $84,0 \pm 68,6$  ay olarak izlendi (Tablo 14).

**Tablo 14:** İlk klinik bulguların, ilk otoimmünite bulgularının görüldüğü ve tanı aldığı yaşlar

| Değişkenler              | Ortalama $\pm$ SD (ay) |
|--------------------------|------------------------|
| İlk bulgu yaşı           | $49,2 \pm 49,5$        |
| Otoimmünite yaşı         | $61,3 \pm 53,0$        |
| Tanı aldığı yaş          | $65,0 \pm 52,8$        |
| Yaşayanların güncel yaşı | $134,1 \pm 82,2$       |
| Ölenlerin ölüm yaşı      | $84,0 \pm 68,6$        |

Otoimmünite ve inflamatuvar bulguların başlama zamanı değerlendirildiğinde 67 olguda (%80,7) bulguların tanı ve tanı öncesi başladığı, 16 olguda (%19,3) ise bulguların tanı sonrası izlem sürecinde ortaya çıktığı görüldü.

Otoimmünite ve inflamatuvar bulguların başlangıcından sonra geçen süre ortalama  $66,6 \pm 57,1$  ay olup yaşayan olgularda bu süre  $69,6 \pm 58,2$  ay, kaybedilen olgularda ise  $41,8 \pm 41,3$  ay idi (Tablo 15).

**Tablo 15:** Otoimmünite ve inflamatuvar bulguların izlem süresi

| Değişkenler                    | Ortalama $\pm$ SD |
|--------------------------------|-------------------|
| Yaşayanların takip süresi (ay) | 69,6 $\pm$ 58,2   |
| Ölenlerin takip süresi (ay)    | 41,8 $\pm$ 41,3   |
| Toplam takip süresi (ay)       | 66,6 $\pm$ 57,1   |

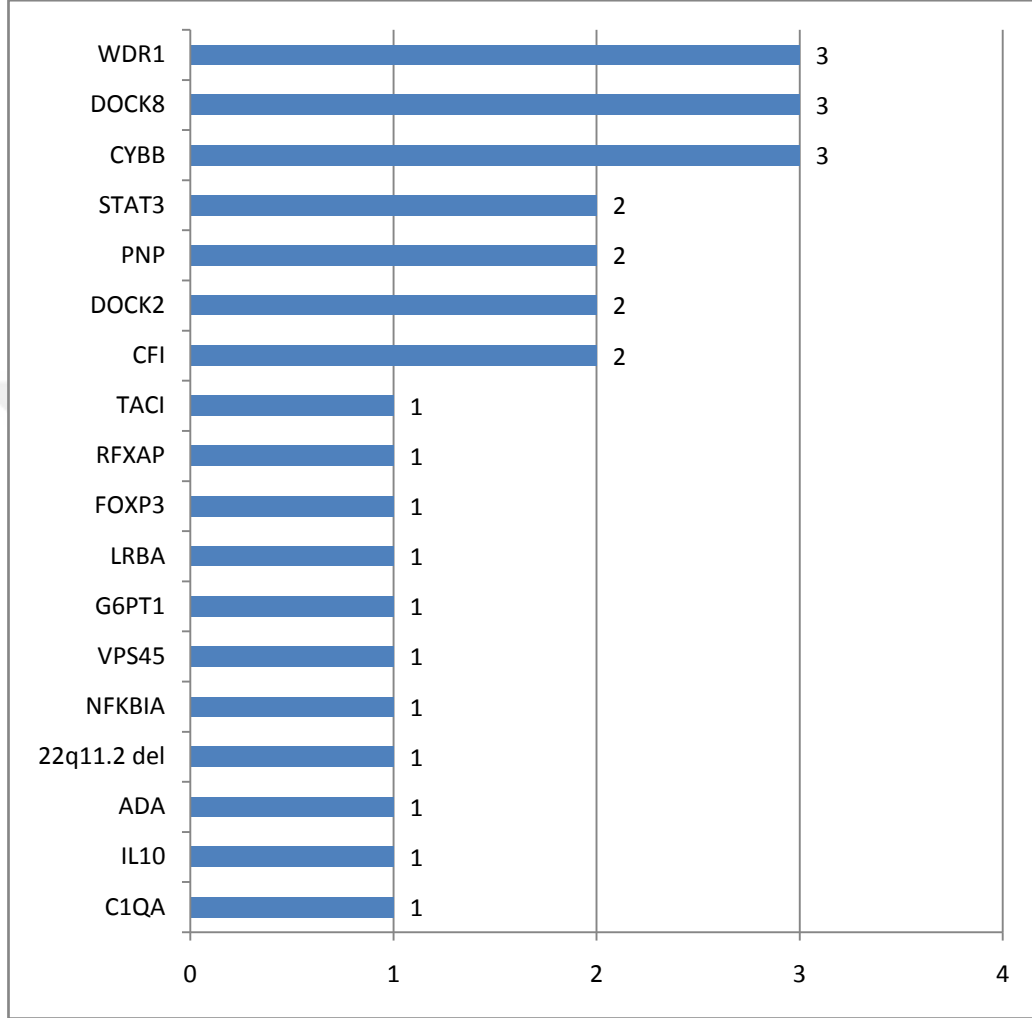
Tanı gruplarına göre otoimmünite ve inflamatuvar bulgu gösteren hastalar değerlendirildiğinde en sık antikor eksikliğine bağlı PİY (%34,9), ikinci sıklıkta ise Kombine T ve B hücre İmmün Yetmezlik (%19,3) tanılı olguların yer aldığı görüldü (Tablo 16).

**Tablo 16:** Hastaların tanı grubu ve genetik tanı alma durumu

| Değişkenler                                             | Sayı      | %            |
|---------------------------------------------------------|-----------|--------------|
| <b>Tanı Grubu</b>                                       |           |              |
| Antikor eksikliğine bağlı                               | 29        | 34,9         |
| Kombine T ve B hücre yetmezlikleri                      | 16        | 19,3         |
| İmmün disregülasyon hastalıkları                        | 12        | 14,5         |
| Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlik | 12        | 14,5         |
| Fagositer sistem defekti                                | 9         | 10,8         |
| Kompleman sistem defekti                                | 3         | 3,6          |
| Doğal immün sistem defekti                              | 2         | 2,4          |
| <b>Genetik Tanı Alma Durumu</b>                         |           |              |
| Evet                                                    | 28        | 33,7         |
| Hayır                                                   | 55        | 66,3         |
| <b>Toplam</b>                                           | <b>83</b> | <b>100,0</b> |

Otoimmünite veya inflamatuvar bulgu belirlenen hastaların 28'inde (%33,7) genetik mutasyon tanımlanmış idi (Tablo 15). Saptanan mutasyonlar WDR1 (n=3), DOCK8 (n=3), CYBB (n=3), STAT3 (n=2), PNP (n=2), DOCK2 (n=2), CFI (n=2),

TACI (n=1), RFXAP (n=1), FOXP3 (n=1), LRBA (n=1), G6PT1 (n=1), VPS45(n=1), NFKBIA(n=1), 22q11 delesyonu (n=1), ADA (n=1), IL10 (n=1), C1QC (n=1) olarak belirlendi (Tablo 17).



**Şekil 3:** Hastaların genetik tanı ve dağılımları

Tanı grupları arasında otoimmünite görülme sıklığı değerlendirildiğinde her bir tanı grubu diğer tanı gruplarından otoimmünite görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü. ( $p<0,000$ ). Sadece sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlik ile kompleman eksikliği arasında otoimmünite görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p<1.00$ ), ( Tablo 17).

**Tablo 17:** Tanı gruplarında otoimmünite görülme sıklığı karşılaştırılması

| Özellikler                                                | Otoimmünite<br>yok | Otoimmünite<br>var |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Antikor eksikliğine bağlı                                 | 827(%96,6)         | 29(%3,4)           |
| Kombine T ve B immün yetmezliği                           | 14(%46,7)          | 16(%53,3)          |
| Sendomik özelliklerle ilişkili kombine<br>immün yetmezlik | 72(%85,7)          | 12(%14,3)          |
| İmmün disregülasyon hastalıkları                          | 11(%47,8)          | 12(%52,2)          |
| Fagositer sistem defekti                                  | 7(%43,8)           | 9(%56,3)           |
| Kompleman eksikliği                                       | 18(%85,7)          | 3(%14,3)           |
| Doğal immün sistem defekti                                | 4(%66,7)           | 2(%33,3)           |
| P<0,001                                                   |                    |                    |

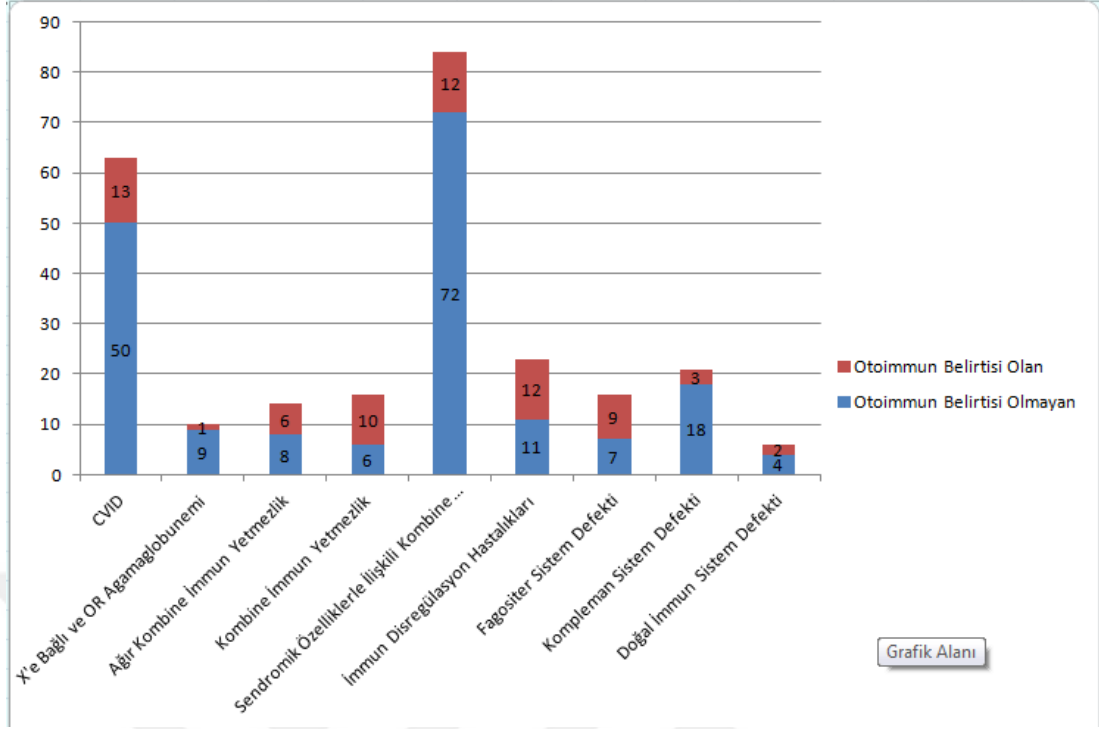
Ki-kare testi uygulanmıştır. Satır yüzdeleri verilmiştir.

Tanı grupları içerisinde otoimmünite ve inflamatuvar bulguların görülme sıklığı değerlendirildiğinde kombine T ve B hücre yetmezliği tanısı alan 16 hastanın 10'unda (%62,50), fagositer sistem defekti tanısı alan 16 hastanın 9'unda (%56,25), immün disregülasyon hastalığı tanısı alan 23 hastanın 12'sinde (%52,17), ağır kombine immün yetmezlik tanısı alan 14 hastanın 6'sında (%42,86), doğal immün yetmezlik tanısı alan 6 hastanın 2'sinde (%33,3), CVID tanısı alan 63 hastanın 13'ünde (%20,6), kompleman sistem defekti tanısı alan 21 hastanın 3'ünde (%14) otoimmünite ve inflamatuvar bulgu mevcut olduğu görüldü (Tablo 18).

**Tablo 18:** Tanı ve alt gruplarında otoimmünite ve inflamatuvar bulguların görülme sıklığı

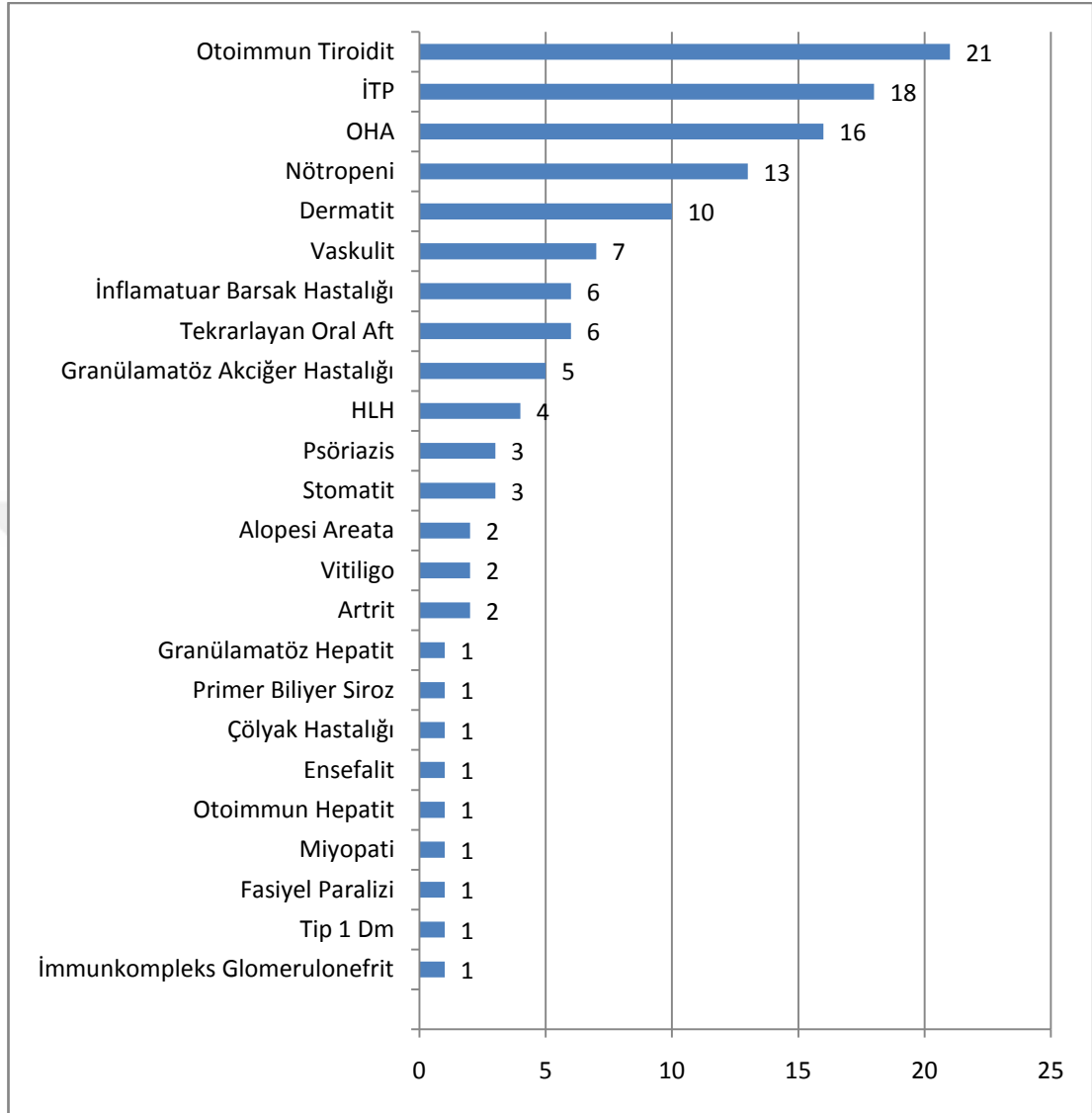
| Tanı                                                              | Toplam hasta | Otoimmünite ve inflamatuvar bulgu görülen hasta |     |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|-----|
|                                                                   | n            | n                                               | %   |
| <b>Antikor eksikliğine bağlı</b>                                  |              |                                                 |     |
| CVID                                                              | 63           | 13                                              | 21  |
| X'e bağlı ve OR agamaglobunemi                                    | 10           | 1                                               | 10  |
| Diğerleri                                                         | 774          | 15                                              | 2   |
| Toplam                                                            | 856          | 29                                              | 3,3 |
| <b>Kombine T ve B hücre yetmezlikleri</b>                         |              |                                                 |     |
| Ağır kombine immün yetmezlik                                      | 14           | 6                                               | 43  |
| Diğer kombine immün yetmezlik                                     | 16           | 10                                              | 63  |
| Toplam                                                            | 30           | 16                                              | 53  |
| <b>Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler</b> | 84           | 12                                              | 14  |
| <b>İmmün disregülasyon hastalıkları</b>                           | 23           | 12                                              | 52  |
| <b>Fagositer sistem defekti</b>                                   | 16           | 9                                               | 56  |
| <b>Kompleman sistem defekti</b>                                   | 21           | 3                                               | 14  |
| <b>Doğal immün sistem defekti</b>                                 | 6            | 2                                               | 33  |

Tanı gruplarına göre otoimmün ve inflamatuvar bulguları olan ve olmayan olgu dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4:** Tanı gruplarına göre otoimmün ve inflamatuvar bulguları olan ve olmayan olguların dağılımı

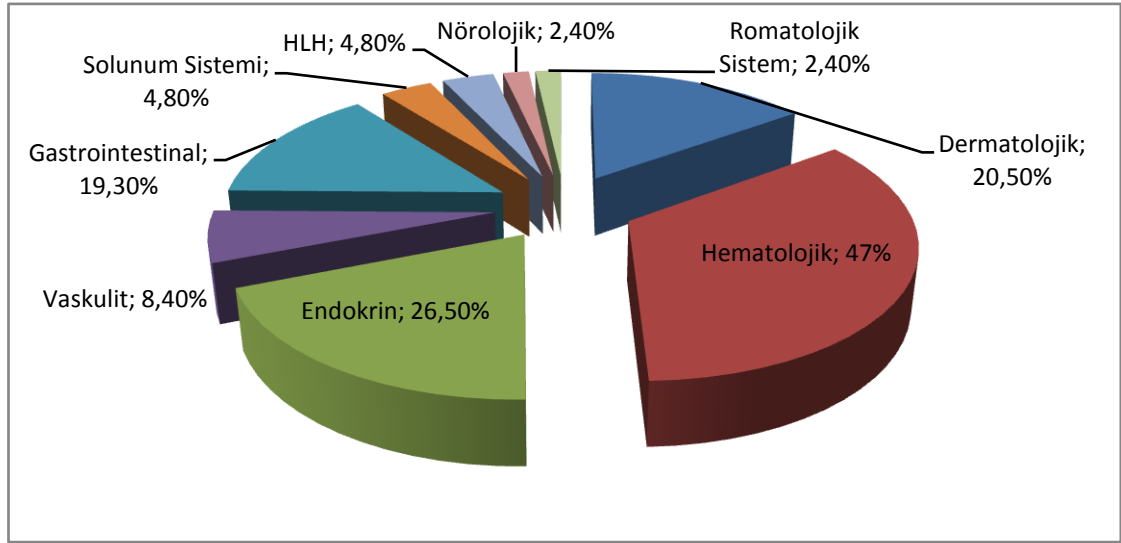
Otoimmünite ve inflamatuvar bulgular görülme sıklığına göre değerlendirildiğinde %25,30 oranı (n=21) ile otoimmün tiroidit ilk sırada yer almakta idi. Takiben 18 hastada (%21,69) İTP, 16 hastada (%19,28) OHA, 13 hastada (%15,66) nötropeni, 10 hastada (%12,05) dermatit, 7 hastada (%8,43) vaskulit görüldü (Şekil 5).



**Şekil 5:** Hastalarda görülen otoimmün ve inflamatuvar bulgular ve görülme sıklıkları

Hastaların bulguları tutulum gösteren sisteme göre değerlendirildiğinde hematolojik sistem bulguları %47 oranı ile en sık izlenen sistem olarak belirlendi, endokrin sistem bulguları %26,5, dermatolojik bulgular %20,50, gastrointestinal sistem bulguları %19,3, vaskülit %8,4 olarak saptandı (Şekil 6).





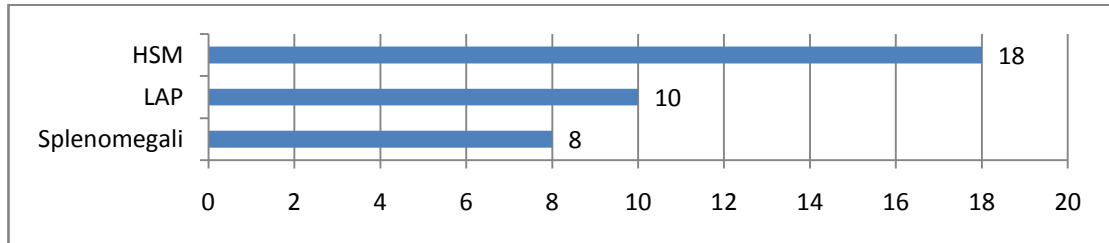
**Şekil 6:** Hastaların sistemlere göre otoimmünite bulgusu görülme sıklıkları

Hastaların 53'ünde (%63.9) otoantikor pozitifliği varken, 30'unda (%36.1) otoantikor pozitifliği saptanmadı (tablo 19). Otoantikor pozitifliği olan hastaların 13'ünde (%24.5) anti T pozitif, 14'ünde (%26.4) anti M pozitif, 16'inde (%30.1) direkt coombs pozitif, 2'sinde (%3.7) anti nükleer antikor (ANA) pozitif saptandı (Tablo 19).

**Tablo 19:** Hastalarda otoantikor pozitifliği

| <b>Otoantikor Pozitifliği</b> |           |              |
|-------------------------------|-----------|--------------|
| Var                           | 53        | 63,9         |
| Yok                           | 30        | 36,1         |
| <b>Toplam</b>                 | <b>83</b> | <b>100,0</b> |

Lenfoproliferatif bulgular görülme sıklığına göre değerlendirildiğinde 18 hastada (%21,7) HSM, 10 hastada (%12,0) LAP, 8 hastada (%9,6) splenomegali saptandı (Şekil 7).



**Şekil 7:** Hastalarda lenfoproliferatif bulgular ve görülme sıklığı

HSM görülen 6 hastada OHA, 5 hastada İTP, 4 hastada otoimmün tiroidit eşlik etmekte idi. LAP görülen 4 hastada dermatit, 2 hastada OHA, 2 hastada otoimmün tiroidit, 2 hastada vaskülit görüldü. Splenomegali görülen 2 hastada OHA, 2 hastada ise dermatit izlendi. Lenfoproliferatif bulgulardan herhangi biri görülen 8 hastada OHA, 6 hastada İTP, 5 hastada dermatit, 5 hastada ise otoimmün tiroidit mevcut idi (Tablo 20).

**Tablo 20:** Otoimmünite bulgularının lenfoproliferatif bulgulara eşlik etme durumu

| Değişken                       | HSM | LAP | Splenomegali | Toplam |
|--------------------------------|-----|-----|--------------|--------|
| OHA                            | 6   | 2   | 2            | 8      |
| İTP                            | 5   | 1   | 1            | 6      |
| Otoimmün tiroidit              | 4   | 2   | 1            | 5      |
| Dermatit                       | 1   | 4   | 2            | 5      |
| Granülamatöz akciğer hastalığı | 3   | -   | 1            | 4      |
| Nötropeni                      | 3   | -   | -            | 3      |
| Vaskülit                       | 1   | 2   | -            | 2      |
| İnflamatuvar barsak hastalığı  | 1   | 1   | 1            | 3      |
| Tekrarlayan oral aft           | 1   | 1   | 1            | 2      |
| Otoimmün hepatit               | 1   | -   | -            | 1      |
| Ensefalit                      | 1   | -   | -            | 1      |
| Artrit                         | 1   | -   | -            | 1      |
| Granülamatöz hepatit           | 1   | -   | -            | 1      |
| Stomatit                       | 1   | -   | -            | 1      |
| HLH                            | 1   | -   | -            | 1      |
| Psöriazis                      | -   | -   | 1            | 1      |

Tanı grupları arasında lenfoproliferatif bulgunun eşlik etme oranları yönünden anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0.008$ ). En yüksek oranda lenfoproliferatif bulgu eşlik eden tanı grubu fagositer sistem defekti iken kompleman eksikliği ve doğal immün sistem defekti olan olgularda lenfoproliferasyon görülmediği belirlendi. Lenfoproliferatif bulgu eşlik eden olgularda tanı yaşı ve otoimmünite gelişim yaşının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Prognoz yönünden lenfoproliferasyon varlığının anlamlı fark oluşturmadığı belirlendi (Tablo21).

**Tablo 21:**Hastalarda lenfoproliferatif bulgu varlığı ile demografik, klinik, otoimmün bulgu ve prognoz ilişkisi

| Özellikler                              | Lenfoproliferatif<br>yok | Lenfoproliferatif<br>var | P     |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| <b>Cinsiyet</b>                         |                          |                          |       |
| Kız                                     | 24(%64,9)                | 13(%35,1)                | 0,864 |
| Erkek                                   | 29(%63,0)                | 17(%37,0)                |       |
| <b>Akraba</b>                           |                          |                          |       |
| Yok                                     | 34(%63,0)                | 20(%37,0)                | 0,953 |
| 1.derece                                | 14(%66,7)                | 7(%33,3)                 |       |
| 2. ve 3.derece                          | 5(%62,5)                 | 3(%37,5)                 |       |
| <b>İlk bulgu yaşı</b>                   | 44,5±48,3                | 57,5±51,4                | 0,254 |
| <b>Tanı yaşı</b>                        | 57,59±51,16              | 77,76±54,32              | 0,099 |
| <b>Otoimmünite yaşı</b>                 | 51,00±49,99              | 79,53±54,21              | 0,018 |
| <b>İzlem süresi</b>                     | 66,56±59,44              | 66,74±53,87              | 0,989 |
| <b>Otoimmünite varlığı</b>              |                          |                          |       |
| Bir tane                                | 31(%62,0)                | 19(%38,0)                | 0,665 |
| Birden fazla                            | 22(%66,7)                | 11(%33,3)                |       |
| <b>Tanı grupları dağılımı</b>           |                          |                          |       |
| Antikor eksikliğine bağlı               | 19(%65,5)                | 10(%34,5)                | 0,008 |
| Kombine T ve B hücre yetmezliği         | 13(%81,3)                | 3(%18,8)                 |       |
| Sendomatik özelliklerle ilişkili        | 9(%75,0)                 | 3(%25,0)                 |       |
| kombine immün yetmezlikler              |                          |                          |       |
| İmmün disregülasyon hastalıkları        | 6(%50,0)                 | 6(%50,0)                 |       |
| Fagositer sistem defekti                | 1(%11,1)                 | 8(%88,9)                 |       |
| Kompleman eksikliği                     | 3(%100,0)                | 0(%0,0)                  |       |
| Doğal immün sistem defekti              | 2(%100,0)                | 0(%0,0)                  |       |
| <b>Hematolojik sistem tutulumu</b>      |                          |                          |       |
| Hayır                                   | 27(%61,4)                | 17(%38,6)                | 0,616 |
| Evet                                    | 26(%66,7)                | 13(%33,3)                |       |
| <b>Endokrin sistem tutulumu</b>         |                          |                          |       |
| Hayır                                   | 36(%59,0)                | 25(%41,0)                | 0,127 |
| Evet                                    | 17(%77,3)                | 5(%22,7)                 |       |
| <b>Dermatolojik sistem tutulumu</b>     |                          |                          |       |
| Hayır                                   | 42(%63,6)                | 24(%36,4)                | 0,935 |
| Evet                                    | 11(%63,6)                | 6(%35,3)                 |       |
| <b>Gastrointestinal sistem tutulumu</b> |                          |                          |       |
| Hayır                                   | 44(%65,7)                | 23(%34,3)                | 0,481 |
| Evet                                    | 9(%56,3)                 | 7(%43,8)                 |       |
| <b>Prognoz durumu</b>                   |                          |                          |       |
| Sağ                                     | 48(%65,8)                | 25(%34,2)                | 0,331 |
| Exitus                                  | 5(%50,0)                 | 5(%50,0)                 |       |

Otoimmün ve inflamatuvar bulguların bir hastada görülme sayısı yönünden hastalar sınıflandırıldığında; 50 hastada (%60,2) tek bulgu mevcut iken 23 (%27,7) hastada iki bulgu, 8 hastada (%9,6) üç bulgu ve 2 hastada (%2,4) dört bulgunun birlikte yer aldığı belirlendi. Lenfoproliferatif bulguların bir hastada görülme sayısı yönünden hastalar sınıflandırıldığında; 24 hastada (%28,9) tek bulgu mevcut iken 6 (%7,2) hastada iki bulgunun birlikte yer aldığı görüldü (Tablo 22).

**Tablo 22:** Hastalarda otoimmün ve lenfoproliferatif bulguların görülme sayısı

| Değişken | Otoimmünite Bulguları |       | Lenfoproliferatif bulgular |       |
|----------|-----------------------|-------|----------------------------|-------|
|          | n                     | %     | n                          | %     |
| 0        | 0                     | 0,0   | 53                         | 63,9  |
| 1        | 50                    | 60,2  | 24                         | 28,9  |
| 2        | 23                    | 27,7  | 6                          | 7,2   |
| 3        | 8                     | 9,6   | 0                          | 0,0   |
| 4        | 2                     | 2,4   | 0                          | 0,0   |
| Toplam   | 83                    | 100,0 | 83                         | 100,0 |

Otoimmünite veya inflamatuvar bulguların bir hastada görülme sayısı tanı gruplarına göre incelendiğinde; antikor eksikliğine bağlı PİY tanılı olgularda tek bulgu mevcut olan hasta sayısı 22 (%75,9), birden fazla olan hasta sayısı 7 (%24,1), idi. Fagositer sistem defekti tanılı olgularda ise tek bulgu olan hasta sayısı 4 (%44,5), birden fazla bulgu olan hasta sayısı 5 (%55,6), olarak saptandı. İmmün sistemin regülasyon bozukluğu tanılı olgularda tek bulgu olan hasta sayısı 8 (%66,7), birden fazla bulgu olan hasta sayısı 4 (%33,3) idi. Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlik tanılı olgularda tek bulgu olan hasta sayısı 5 (%41,7), birden fazla bulgu olan hasta sayısı 7 (%58,3) olarak saptandı. Doğal immün sistem defekti tanılı olgularda tek bulgu olan hasta sayısı 1 (%50,0), birden fazla bulgu olan hasta sayısı 1 (%50,0) idi. Kombine T ve B hücre yetmezliği tanılı olgularda tek bulgu olan hasta sayısı 8 (%50,0), birden fazla bulgu olan hasta sayısı 8 (%50,8), kompleman sistem

defekti tanılı olgularda ise tek bulgu olan hasta sayısı 2 (%66,7), birden fazla bulgu olan hasta sayısı 1 (%33,3) olarak belirlendi. (Tablo 23).

**Tablo 23:** Tanı gruplarına göre otoimmünite bulguları görülme sayıları

| Değişkenler                                                    | Sayı | %    |
|----------------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Antikor eksikliğine bağlı</b>                               |      |      |
| Bir                                                            | 22   | 75,9 |
| Birden fazla                                                   | 7    | 24,1 |
| <b>Fagositer sistem defekti</b>                                |      |      |
| Bir                                                            | 4    | 44,5 |
| Birden fazla                                                   | 5    | 55,6 |
| <b>İmmün disregülasyon hastalıkları</b>                        |      |      |
| Bir                                                            | 8    | 66,7 |
| Birden fazla                                                   | 4    | 33,3 |
| <b>Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlik</b> |      |      |
| Bir                                                            | 5    | 41,7 |
| Birden fazla                                                   | 7    | 58,3 |
| <b>Doğal immün sistem defekti</b>                              |      |      |
| Bir                                                            | 1    | 50,0 |
| Birden fazla                                                   | 1    | 50,0 |
| <b>Kombine T ve B hücre yetmezlikleri</b>                      |      |      |
| Bir                                                            | 8    | 50,0 |
| Birden fazla                                                   | 8    | 50,0 |
| <b>Kompleman sistem defekti</b>                                |      |      |
| Bir                                                            | 2    | 66,7 |
| Birden fazla                                                   | 1    | 33,3 |

Otoimmünite veya inflamatuvar bulguların bir hastada görülme sayısının ortalaması tanı gruplarına göre incelendiğinde; antikor eksikliğine bağlı PIY olan hastalarda görülen otoimmün veya inflamatuvar bulguların ortalaması  $1,31 \pm 0,60$ , fagositer sistem defekti olan hastalarda  $1,7 \pm 0,8$ , immün disregülasyon hastalıkları  $1,5 \pm 1,0$ , sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezliği olan hastalarda  $1,9 \pm 1,0$ , doğal immün sistem defekti olan hastalarda  $1,5 \pm 0,7$ , kombine T ve B hücre yetmezliği olan hastalarda  $1,5 \pm 0,5$ , kompleman sistem defekti olan hastalarda ise  $1,6 \pm 1,1$  olarak saptandı (Tablo 24).

**Tablo 24:** Tanı gruplarına göre otoimmün bulgu görülme sayıları (ortalama)

| <b>Tanı Grubu</b>                  | <b>Otoimmün ve inflamatuvar bulgu sayısı<br/>(ort± SD)</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Antikor eksikliğine bağlı          | 1,3±0,6                                                    |
| Fagositer sistem defekti           | 1,7±0,8                                                    |
| İmmün disregülasyon dastalıkları   | 1,5±1,0                                                    |
| Sendromik özelliklerle ilişkili    | 1,9±1,0                                                    |
| kombine İmmün yetmezlik            |                                                            |
| Doğal immün sistem defekti         | 1,5±0,7                                                    |
| Kombine T ve B hücre yetmezlikleri | 1,5±0,5                                                    |
| Kompleman sistem defekti           | 1,6±1,1                                                    |
| <b>Toplam</b>                      | <b>1,5±0,7</b>                                             |

Hastalar tekli ve çoklu otoimmünite ve inflamasyon varlığı yönünden değerlendirildiğinde; erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda çoklu otoimmün bulgunun görüldüğü belirlendi. Tanı grupları arasında organ tutulum sayıları yönünden anlamlı fark olmadığı görüldü. Endokrin ve gastrointestinal sistem tutulumu olan olgularda anlamlı düzeyde çoklu otoimmün tutulumun mevcut olduğu saptandı ( p 0,001), (Tablo 25).

**Tablo 25:** Hastalarda tekli ve çoklu otoimmünite ve inflamasyon varlığı ile demografik, klinik, otoimmün bulgu ve prognoz ilişkisi

| Özellikler                                                | Otoimmünite<br>bir tane | Otoimmünite<br>birden fazla | p     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------|
| <b>Cinsiyet</b>                                           |                         |                             |       |
| Kız                                                       | 27(%73,0)               | 10(%27,0)                   | 0,034 |
| Erkek                                                     | 23(%50,0)               | 23(%50,0)                   |       |
| <b>Akraba</b>                                             |                         |                             |       |
| Yok                                                       | 33(%61,1)               | 21(%38,9)                   | 0,526 |
| 1.derece                                                  | 11(%52,4)               | 10(%47,8)                   |       |
| 2 ve 3.derece                                             | 6(%75,0)                | 2(%25,0)                    |       |
| <b>İlk bulgu yaşı</b>                                     | 54,85±50,94             | 40,79±46,91                 | 0,208 |
| <b>Tanı yaşı</b>                                          | 72,90±53,46             | 53,06±50,45                 | 0,095 |
| <b>Otoimmünite yaşı</b>                                   | 68,57±56,48             | 50,31±46,03                 | 0,125 |
| <b>İzlem süresi</b>                                       | 63,09±52,73             | 71,87±63,57                 | 0,498 |
| <b>Lenfoproliferatif varlığı</b>                          |                         |                             |       |
| Yok                                                       | 31(%58,5)               | 22(%41,5)                   | 0,665 |
| Var                                                       | 19(%63,3)               | 11(%36,7)                   |       |
| <b>Tanı grupları dağılımı</b>                             |                         |                             |       |
| Antikor eksikliğine bağlı                                 | 22(%75,9)               | 7(%24,1)                    | 0,353 |
| Kombine T ve B hücre yetmezliği                           | 8(%50,0)                | 8(%50,0)                    |       |
| Sendomik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler | 5(%41,7)                | 7(%58,3)                    |       |
| İmmün disregülasyon hastalıkları                          | 8(%66,7)                | 4(%33,3)                    |       |
| Fagositer sistem defekti                                  | 4(%44,4)                | 5(%55,6)                    |       |
| Kompleman eksikliği                                       | 2(%66,7)                | 1(%33,3)                    |       |
| Doğal immün sistem defekti                                | 1(%50,0)                | 1(%50,0)                    |       |
| <b>Hematolojik sistem tutulumu</b>                        |                         |                             |       |
| Hayır                                                     | 32(%72,7)               | 12(%27,3)                   | 0,014 |
| Evet                                                      | 18(%46,2)               | 21(%53,8)                   |       |
| <b>Endokrin sistem tutulumu</b>                           |                         |                             |       |
| Hayır                                                     | 43(%70,5)               | 18(%29,5)                   | 0,001 |
| Evet                                                      | 7(%31,8)                | 15(%68,2)                   |       |
| <b>Dermatolojik sistem tutulumu</b>                       |                         |                             |       |

|                                         |           |           |       |
|-----------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Hayır                                   | 42(%63,6) | 24(%36,4) | 0,213 |
| Evet                                    | 8(%47,1)  | 9(%52,9)  |       |
| <b>Gastrointestinal sistem tutulumu</b> |           |           |       |
| Hayır                                   | 44(%65,7) | 23(%34,3) | 0,039 |
| Evet                                    | 6(%37,5)  | 10(%62,5) |       |

PİY tanı gruplarına göre otoimmünite veya inflamatuvar bulguların tanı öncesi başlama sıklığı antikor eksikliğine bağlı PİY’de %48,3, fagositer sistem defektlerinde %55,6, immün disregülasyon hastalıklarında %75, sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezliklerde %50, doğal immün sistem defektlerinde %0, kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %56,3, kompleman sistem defektlerinde %66,7 olarak saptandı (Tablo 26).

**Tablo 26:** Tanı gruplarına göre tanı alma yaşından önce otoimmün özellik görülme durumu

| Değişkenler                                                | Tanı Öncesi      | Tanı sırası      | Tanı sonrası     |
|------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Tanı Grubu</b>                                          |                  |                  |                  |
| Antikor eksikliğine bağlı                                  | 14(%48,3)        | 9(%31,0)         | 6(%20,7)         |
| Fagositer sistem defekti                                   | 5(%55,6)         | 2(%22,2)         | 2(%22,2)         |
| İmmün disregülasyon hastalıkları                           | 9(%75,0)         | 3(%25,0)         | 0(%0,0)          |
| Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler | 6(%50,0)         | 3(%25,0)         | 3(%25,0)         |
| Doğal immün sistem defekti                                 | 0(%0,0)          | 2(%100,0)        | 0(%0,0)          |
| Kombine T ve B hücre yetmezlikleri                         | 9(%56,3)         | 3(%18,8)         | 4(%25,0)         |
| Kompleman sistem defekti                                   | 2(%66,7)         | 0(%0,0)          | 1(%33,3)         |
| <b>Toplam</b>                                              | <b>45(%54,2)</b> | <b>22(%26,5)</b> | <b>16(%19,3)</b> |

Otoimmün ve inflamatuvar bulguları olan hastaların tedavisinde; 56 hastada (%67,4) İVİG, 38 hastada (%45) steroid, 9 hastada (%10,8) levotiroksin, 6 hastada (%7,2) interferon gama, 2 hastada (%2,4) azatiopirin, 2 hastada (%2,4) interferon alfa, 3 hastada (%3,6) PUVA, 1 hastada (%1,2) sirolimus, 1 hastada (%1,2) tosilizumab, 1 hastada (%1,2) ADA, 1 hastada (%1,2) insülin kullanılmış; 1 hastada (%1,2) çölyak diyeti uygulanmıştır. 1 hastaya (%1,2) karaciğer transplantasyonu, 1 hastaya (%1,2) splenektomi yapılmıştır. 11 olguya kemik iliği transplantasyonu uygulandı.



Tedaviye yanıt vermeyen hasta sayısı 12 (%14,4), tedaviye kısmi yanıt veren hasta sayısı 16 (%19,2), tedaviye yanıt veren hasta sayısı ise 55 (%66,2) idi. Hasta takibi sonucunda 73'ü (%88,0) hayatta iken, 11'i (%12,0) kaybedildi (Tablo 27). Kaybedilen hastaların ölüm nedenleri; 8'i (%80) sepsis, 1'i (%10) sağ kalp yetmezliği, 1'i de (%10) lenfoma olarak tespit edildi. KİT olan 11 hastadan 1'i exitus oldu.

**Tablo 27:** Hastaların tedaviye yanıt, prognozu

| Değişkenler                    | Sayı | %    |
|--------------------------------|------|------|
| <b>Tedaviye yanıt</b>          |      |      |
| Diğer (yanıt yok, kısmi yanıt) | 28   | 33.8 |
| Var                            | 55   | 66.2 |
| <b>Prognoz</b>                 |      |      |
| Sağ                            | 73   | 88,0 |
| Ölmüş                          | 10   | 12,0 |

Hastaların yaşama durumları ile demografik, klinik, otoimmün ve inflamatuvar bulgularının ilişkisi değerlendirildiğinde cinsiyet, otoimmünite yaşı, tanı yaşı, tekli ya da çoklu organ tutulumu, lenfoproliferasyon varlığı, tanı dağılımı ve organ tutulumları yönünden anlamlı fark saptanmadı. Exitus olan olgularda anne baba arasında akrabalığın daha yüksek oranda olduğu belirlendi ( $p=0,006$ ), (Tablo 28).

Tanı grupları arasında hastaların demografik özellikleri, otoimmün ve inflamatuvar bulguları, organ tutulumları ve prognozları değerlendirildiğinde; cinsiyet, anne baba arasında akrabalık varlığı, ilk bulgu yaşı, otoimmünite yaşı, otoimmünite yaşı, çoklu otoimmünite varlığı, tutlan sistem, tedaviye yanıt ve prognoz durumu yönünden anlamlı fark saptanmadı. Kombine immün yetmezlik tanı alma yaşı, atikör eksikliğine bağlı, immün disregulasyon bozukluğu ve kompleman eksikliği tanısı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük çıktı. Kompleman eksikliği tanısı alma yaşı ise, fagositer sistem defekti sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlik ve kombine immün yetmezliğe göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıktı ( $p: 0,000$ ). Lenfoproliferatif varlığı

fagositer sistem defekti tanısı alanlarda daha yüksek olduğu belirlendi (p:0,008) (Tablo 29)

Her bir hasta için tanı ve alt tanı gruplarına, otoimmünite özelliklerine, otoimmünite testlerine, tedavi ve prognozuna Tablo 30’da yer verilmiştir.

**Tablo 28:** Hastaların yaşam durumu ile demografik, klinik, otoimmün ve inflamatuvar bulgu ilişkisi

| Özellikler                                                | Sağ         | Exitus      | P     |
|-----------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------|
| <b>Cinsiyet</b>                                           |             |             |       |
| Kız                                                       | 32(%86,5))  | 5(%13,5)    | 0,713 |
| Erkek                                                     | 41(%89,1)   | 5(%10,9)    |       |
| <b>Akraba</b>                                             |             |             |       |
| Yok                                                       | 52(%96,3)   | 2(%3,7)     | 0,006 |
| 1.derece                                                  | 15(%71,4)   | 6(%28,6)    |       |
| 2 ve 3.derece                                             | 6(%75,0)    | 2(%25,0)    |       |
| <b>İlk bulgu yaşı</b>                                     | 52,15±48,67 | 28,07±53,63 | 0,151 |
| <b>Tanı yaşı</b>                                          | 68,41±51,96 | 40,20±55,72 | 0,114 |
| <b>Otoimmünite yaşı</b>                                   | 64,50±52,60 | 38,03±53,08 | 0,140 |
| <b>İzlem Süresi</b>                                       | 69,68±58,27 | 41,86±41,34 | 0,170 |
| <b>Otoimmünite varlığı</b>                                |             |             |       |
| Bir tane                                                  | 46(%92,0)   | 4(%8,0)     | 0,164 |
| Birden fazla                                              | 27(%81,8)   | 6(%18,2)    |       |
| <b>Lenfoproliferatif varlığı</b>                          |             |             |       |
| Yok                                                       | 48(%90,6)   | 5(%9,4)     | 0,331 |
| Var                                                       | 25(%83,3)   | 5(%16,7)    |       |
| <b>Tanı grupları dağılımı</b>                             |             |             |       |
| Antikor eksikliğine bağlı                                 | 27(%93,1)   | 2(%6,9)     | 0,527 |
| Kombine T ve B hücre yetmezliği                           | 12(%75,0)   | 4(%25,0)    |       |
| Sendomik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler | 11(%91,7)   | 1(%8,3)     |       |
| İmmün disregülasyon hastalıkları                          | 11(%91,7)   | 1(%8,3)     |       |
| Fagositer sistem defekti                                  | 7(%77,8)    | 2(%22,2)    |       |
| Kompleman eksikliği                                       | 3(%100,0)   | 0(%0,0)     |       |
| Doğal immün sistem defekti                                | 2(%100,0)   | 0(%0,0)     |       |
| <b>Hematolojik sistem tutulumu</b>                        |             |             |       |
| Hayır                                                     | 41(%93,2)   | 3(%6,8)     | 0,120 |

|                                         |            |           |       |
|-----------------------------------------|------------|-----------|-------|
| Evet                                    | 32(%82,1)  | 7(%17,9)  |       |
| <b>Endokrin sistem tutulumu</b>         |            |           |       |
| Hayır                                   | 52(%85,2)  | 9(%14,8)  | 0,207 |
| Evet                                    | 21(%95,5)  | 1(%4,5)   |       |
| <b>Dermatolojik sistem tutulumu</b>     |            |           |       |
| Hayır                                   | 56(%84,8)  | 10(%15,2) | 0,114 |
| Evet                                    | 17(%100,0) | 0(%0)     |       |
| <b>Gastrointestinal sistem tutulumu</b> |            |           |       |
| Hayır                                   | 60(%89,6)  | 7(%10,4)  | 0,359 |
| Evet                                    | 13(%81,3)  | 3(%18,8)  |       |



**Tablo 29:** Tanı gruplarında hastaların demografik özellikleri, otoimmün ve inflamatuvar bulguları, organ tutulumları ve prognozları

| Özellikler                               | Antikor<br>eksikliğine<br>bağlı | Kombine<br>immün<br>yetmezliği | Sendomik özelliklerle<br>ilişkili kombine<br>immün yetmezlik | İmmün<br>disregülasyon<br>hastalıkları | Fagositer<br>Sistem<br>Defekti | Kompleman<br>Eksikliği | Doğal<br>İmmün<br>Sistem D. | P     |
|------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------|
| <b>Cinsiyet (Kız)</b>                    | %51,7                           | %43,8                          | %25,0                                                        | %50,0                                  | %33,3                          | %100,0                 | %0,0                        | 0,210 |
| <b>Akrabalık varlığı</b>                 | %13,8                           | %43,8                          | %33,3                                                        | %41,7                                  | %66,7                          | %66,7                  | %50,0                       | 0,062 |
| <b>İlk bulgu yaşı</b>                    | 61,12±56,03                     | 26,23±43,15                    | 43,79±39,83                                                  | 59,76±51,00                            | 35,27±37,54                    | 100,0±26,66            | 18,00±0,00                  | 0,101 |
| <b>Tanı yaşı</b>                         | 75,97±54,64                     | 25,50±27,50                    | 55,58±46,94                                                  | 88,91±50,65                            | 57,44±38,81                    | 160,00±38,57           | 27,90±4,24                  | 0,000 |
| <b>Otoimmünite<br/>yaşı</b>              | 74,68±55,33                     | 34,05±41,81                    | 55,00±43,91                                                  | 70,42±48,38                            | 50,98±61,95                    | 120,0±66,81            | 27,00±4,24                  | 0,069 |
| <b>İzlem süresi</b>                      | 72,20±54,83                     | 55,14±58,45                    | 63,00±66,08                                                  | 61,57±31,29                            | 41,01±33,72                    | 150,00±116,55          | 11,00±46,66                 | 0,090 |
| <b>Çoklu<br/>otoimmünite<br/>varlığı</b> | %24,1                           | %50,0                          | %58,3                                                        | %33,3                                  | %55,6                          | %33,3                  | %50,0                       | 0,353 |
| <b>Lenfoproliferatif<br/>varlığı</b>     | %34,5                           | %18,8                          | %25,0                                                        | %50,0                                  | %88,9                          | %0,0                   | %0,0                        | 0,008 |
| <b>Tutulan sistem</b>                    |                                 |                                |                                                              |                                        |                                |                        |                             |       |
| Hematolojik                              | %37,9                           | %50,0                          | %66,7                                                        | %50,0                                  | %55,6                          | %0,0                   | %50,0                       | 0,440 |
| Endokrin                                 | %20,6                           | %31,3                          | %50,0                                                        | %25,0                                  | %22,2                          | %0,0                   | %0,0                        | 0,424 |
| sistem                                   |                                 |                                |                                                              |                                        |                                |                        |                             |       |
| Dermatolojik                             | %13,8                           | %31,3                          | %41,7                                                        | %16,7                                  | %11,1                          | %0,0                   | %0,0                        | 0,310 |
| Gastrointestina                          | %31,0                           | %6,3                           | %8,3                                                         | %25,0                                  | %22,2                          | %0,0                   | %0,0                        | 0,345 |
| l                                        |                                 |                                |                                                              |                                        |                                |                        |                             |       |
| <b>Exitus Oranı</b>                      | %6,9                            | %25,0                          | %8,3                                                         | %8,3                                   | %22,2                          | %0,0                   | %0,0                        | 0,527 |

**Tablo 30:** Hastaların tanı gruplarında otoimmünite, inflamasyon ve lenfoproliferasyon bulguları ile tedavi ve prognozları

| Tanı                                             | Otoimmün Bulgular                                         | Lenfoproliferatif Bulgular | Tedavi                                                   | Prognoz                    | Otoimmünite Testleri                                                                          |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antikor Eksikliğine Bağlı İmmün Yetmezlik</b> |                                                           |                            |                                                          |                            |                                                                                               |
| CVID                                             | Noninfektif gastroenterit ve kolit                        | Splenomegali               | İVİG                                                     | Sağ                        | -                                                                                             |
| CVID                                             | Otoimmün tiroidit, psöriazis, çölyak Hastalığı            |                            | İVİG, çölyak Diyet, levotiroksin, PUVA                   | Sağ                        | Antigliadin IgA (+), antigliadin IgG (+), anti M(+), anti T(+), antiendomisyum IgA(+) IgG (+) |
| CVID                                             | Tekrarlayan oral aft                                      | Splenomegali               | İVİG                                                     | Sağ                        | -                                                                                             |
| CVID                                             | Granülamatöz hepatit, Granülamatöz akciğer (ac) hastalığı |                            | Sirolimus, steroid, tosilizumab, azatiopirin, rituksimab | KİT/Sağ                    | -                                                                                             |
| CVID                                             | Granülamatöz ac hastalığı                                 | Splenomegali               | İVİG, siklosporin, steroid                               | Exitus/Sepsis ve kalp yet. | -                                                                                             |
| CVID                                             | Vaskülit                                                  | LAP                        | İVİG, steroid                                            | Sağ                        | -                                                                                             |
| CVID                                             | OHA                                                       |                            | İVİG, steroid                                            | Sağ                        | Dc(+++++) anti M(+)                                                                           |
| CVID                                             | ITP, granülamatöz ac hastalığı                            | HSM                        | İVİG, steroid                                            | Sağ                        | -                                                                                             |
| CVID                                             | İTP, OHA                                                  | HSM                        | İVİG, steroid                                            | Sağ                        | Dc(+++)                                                                                       |
| CVID                                             | Ülseratif kolit                                           | LAP                        | İVİG,azatiopirin, steroid, salazoprin                    | Sağ                        | -                                                                                             |

|                                        |                                |      |                              |               |                              |
|----------------------------------------|--------------------------------|------|------------------------------|---------------|------------------------------|
| CVID                                   | İTP, OHA, otoimmün tiroidit    | HSM  | Splenektomi, steroid         | Sağ           | Dc(++), anti M(+), anti T(+) |
| CVID                                   | Psöriazis                      |      | PUVA, İVİG                   | Sağ           | -                            |
| CVID                                   | İTP                            |      | İVİG, steroid                | Sağ           | -                            |
| Sınıflandırılmamış antikor eksikliği   | Otoimmün tiroidit              |      | Levotiroksin                 | Sağ           | Anti M(+), anti T(+)         |
| Sınıflandırılmamış antikor eksikliği   | Otoimmün tiroidit              |      | İVİG                         | Sağ           | Anti M(+), anti T(+)         |
| Sınıflandırılmamış antikor eksikliği   | Tekrarlayan oral aft           |      | İVİG, ağız bakımı            | Sağ           | -                            |
| Sınıflandırılmamış antikor eksikliği   | İTP                            |      | İVİG, steroid                | Sağ           | -                            |
| Sınıflandırılmamış antikor eksikliği   | Tekrarlayan oral aft           |      | İVİG, ağız bakımı            | Sağ           | -                            |
| Sınıflandırılmamış antikor eksikliği   | İTP                            |      | İVİG, steroid                | Sağ           | Dc(+)                        |
| Sınıflandırılmamış antikor eksikliği   | İTP                            |      | İVİG, steroid                | Sağ           | -                            |
| IgA eksikliği                          | Otoimmün tiroidit              |      | İVİG                         | Sağ           | Anti T(+), anti M(+)         |
| IgA eksikliği                          | Vitiligo, tekrarlayan oral aft |      | İVİG, PUVA                   | Sağ           | -                            |
| IgA eksikliği                          | Tip 1 DM                       |      | İnsülin                      | Sağ           | Anti T(+)                    |
| IgA eksikliği                          | Vitiligo                       |      | PUVA                         | Sağ           | -                            |
| OR hipogamaglobulinemi                 | Nötropeni                      |      | İVİG                         | Sağ           | -                            |
| OR hipogamaglobulinemi                 | Nötropeni, otoimmün hepatit    | ,HSM | İVİG, steroid, kc transplant | Exitus/Sepsis | -                            |
| IgA eksikliği Ve IgG subgrup eksikliği | Stomatit                       |      | ağız bakımı                  | Sağ           | -                            |
| IgM eksikliği                          | Artrit                         | HSM  | İVİG, siklosporin, steroid   | Sağ           | -                            |

| IgM eksikliği                           | OHA                                                |          | İVİG, steroid           | Sağ               | Dc(+++)              |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|----------|-------------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Doğal immün sistem defekti</b>       |                                                    |          |                         |                   |                      |
| Il-12 beta1 reseptör defekti            | Vaskülit, OHA                                      |          | İFN gama, steroid       | Sağ               | -                    |
| Il-12 beta1 reseptör defekti            | Vaskülit                                           |          | İFN gama                | Sağ               | -                    |
| <b>Fagositer sistem defekti</b>         |                                                    |          |                         |                   |                      |
| WDR1 eksikliği                          | Dermatit                                           | LAP      | İVİG                    | Sağ               | -                    |
| WDR1 eksikliği                          | Ensefalit                                          | HSM      | İVİG                    | Sağ               | -                    |
| WDR1 eksikliği                          | İTP, miyopati, otoimmün tiroidit                   |          | İVİG, steroid           | Sağ               | Anti T(+), anti M(+) |
| Kr. granülamatöz hastalık               | İTP, granülamatöz akciğer hastalığı                | HSM      | IFN gama, steroid       | KİT/Sağ           | -                    |
| Kr. granülamatöz hastalık               | İTP                                                | HSM,LAP  | IFN gama, İVİG, steroid | KİT Planlandı/Sağ | -                    |
| Kr. granülamatöz Hastalık               | Granülamatöz ac hastalığı                          | HSM      | IFN gama                | Sağ               | -                    |
| Kr. granülamatöz Hastalık               | Stomatit, HLH                                      | HSM      | IFN gama, steroid       | KİT/Exitus/Sepsis | -                    |
| Glikojen depo tip 1 B                   | Nötropeni, otoimmün tiroidit                       | HSM      | İVİG                    | Sağ               | Anti T(+), anti M(+) |
| VPS45 Eksikliği                         | Nötropeni, OHA, noninfektif gastroenterit ve kolit | HSM      | İVİG, steroid           | Exitus/Sepsis     | Dc(+++), anti M(+)   |
| <b>İmmün disregülasyon Hastalıkları</b> |                                                    |          |                         |                   |                      |
| STAT3 heterozigot, gain of function     | Otoimmün tiroidit                                  | LAP, HSM | Levotiroksin            | Sağ               | Anti T(+)            |
| CTLA4 eksikliği                         | OHA                                                |          | İVİG, steroid           | Exitus/Sepsis     | Dc(+)                |
| IPEX                                    | Dermatit, noninfektif gastroenterit ve kolit       |          | İVİG, topikal steroid   | KİT Planlandı/Sağ | -                    |

|                     |                                                      |                   |                                                       |         |                               |
|---------------------|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------|---------|-------------------------------|
| LRBA eksikliği      | İTP, OHA , otoimmün tiroidit                         |                   | İVİG, steroid                                         | Sağ     | Dc(+++), anti T(+), anti M(+) |
| İmmün disregülasyon | İTP                                                  | Splenomegali, LAP | İVİG                                                  | Sağ     | Dc(+)                         |
| İmmün disregülasyon | İTP                                                  |                   | Steroid                                               | Sağ     | -                             |
| ALPS                | OHA,                                                 | Splenomegali      | Mikofenolat mofetil, steroid, yanıt var               | Sağ     | Dc(++++)                      |
| İmmün disregülasyon | İTP                                                  | Splenomegali      | IVIG, steroid                                         | Sağ     | -                             |
| Griscelli sendromu  | Hlh                                                  |                   | Ivıg, siklosporin, intratekal metotreksat, yanıt var  | Sağ     | -                             |
| ALPS                | OHA, otoimmün tiroidit, vaskulit, rekürren oral aft, | HSM, LAP          | IVIG, steroid, levotiroksin, tiroidit tedavisiz izlem | Sağ     | Dc(+)                         |
| ALPS                | OHA                                                  | HSM, LAP          | Steroid,antibiyoterapi                                | Sağ     | -                             |
| İl-10 eksikliği     | Noninfektif gastroenterit ve kolit, keratit          |                   | IVIG                                                  | Kit/sağ | Dc(+++)                       |

#### **Kombine T ve B hücre yetmezlikleri**

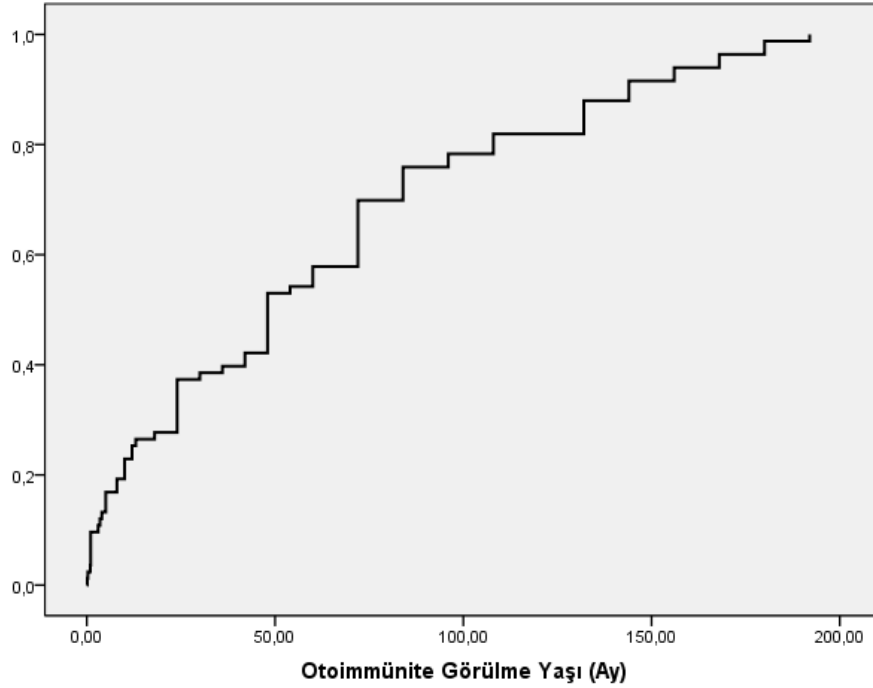
|                              |                     |  |                       |                |           |
|------------------------------|---------------------|--|-----------------------|----------------|-----------|
| Ağır kombine immün yetmezlik | Nötropeni           |  | İVİG                  | Exitus/Sepsis  | -         |
| Ağır kombine immün yetmezlik | Dermatit, nötropeni |  | İVİG, topikal steroid | Sağt           | Anti M(+) |
| ADA eksikliği                | İTP                 |  | İVİG, ADA, steroid    | Exitus/Lenfoma | -         |
| MHC Klas-2 Eks. Defekti      | İTP, nötropeni      |  | İVİG, steroid         | Exitus/Sepsis  | -         |



|                                                                   |                                                    |                   |                         |               |                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------|------------------------------|
| Hiper IgM sendromu                                                | OHA, İTP                                           |                   | Steroid                 | Sağ           | -                            |
| Dock2 eksikliği                                                   | Otoimmün tiroidit                                  |                   | İVİG                    | Sağ           | Anti T(+)                    |
| Dock2 eksikliği                                                   | Otoimmün Tiroidit,HLH                              |                   | İVİG, steroid           | Exitus/Sepsis | Anti T(+)                    |
| Dock8 eksikliği                                                   | Nötropeni                                          |                   | İVİG, IFN alfa, steroid | KİT/Sağ       | -                            |
| Dock8 eksikliği                                                   | Dermatit, fasiyal Paralizi                         |                   | İVİG, steroid,IFN alfa  | Sağ           | -                            |
| Dock8 eksikliği                                                   | Primer bilier siroz (sklerozan kolanjit)           | HSM               | İVİG,UDCA               | KİT/Exitus    | -                            |
| Kombine T ve B hücre yetmezliği                                   | Otoimmün tiroidit                                  |                   | İVİG, levotiroksin,     | Sağ           | Anti T(+)                    |
| Kombine T ve B hücre Yetmezliği                                   | tekrarlayan oral aft                               |                   | İVİG                    | Sağ           | -                            |
| Kombine T ve B hücre yetmezliği                                   | nötropeni                                          |                   | İVİG,levotiroksin       | Sağ           | Anti M(+), anti T(+)         |
| Kombine T ve B hücre yetmezliği                                   | Nötropeni, otoimmün tiroidit                       |                   | İVİG, steroid           | Sağ           | Anti T(+)                    |
| Omenn sendromu                                                    | Dermatit                                           | HSM               | İVİG                    | KİT/Sağ       | -                            |
| Omenn sendromu                                                    | Dermatit                                           | Splenomegali, LAP | İVİG, topikal steroid   | KİT/Sağ       | -                            |
| <b>Kompleman sistem defekti</b>                                   |                                                    |                   |                         |               |                              |
| Faktör I Eksikliği                                                | Vaskülit                                           |                   | Steroid                 | Sağ           | ANA(+), anti T(+), anti M(+) |
| Faktör I Eksikliği                                                | Artrit, vaskülit, immüno kompleks glomerülo nefrit |                   | Steroid                 | Sağ           | -                            |
| C1q Eksikliği                                                     | Vaskülit                                           |                   | Steroid                 | Sağ           | -                            |
| <b>Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler</b> |                                                    |                   |                         |               |                              |

|                                                         |                                                                            |     |                                              |               |                             |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlik | OHA, otoimmün tiroidit                                                     |     | İVİG, steroid                                | Sağ           | Anti T(+), anti M(+)        |
| Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlik | Alopesi Areata, nötropeni, otoimmün tiroidit                               |     | İVİG, levotiroksin                           | KİT/Sağ       | Anti M(+)                   |
| Wiscott-Aldrich Sendromu                                | Dermatit                                                                   |     | İVİG, steroid                                | KİT/Sağ       | -                           |
| Hipogamaglobulinemi, Genetik Sendrom                    | Otoimmün tiroidit, HLH                                                     |     | İVİG, levotiroksin, steroid                  | Sağ           | Anti M(+)                   |
| Hipogamaglobulinemi, Genetik Sendrom                    | Otoimmün tiroidit                                                          |     | İVİG, levotiroksin                           | Sağ           | Anti T(+)                   |
| Nijmegen Breakage Sendromu                              | OHA                                                                        |     | İVİG, steroid                                | Sağ           | -                           |
| NFKB1A gain of function mutasyon                        | ITP                                                                        |     | İVİG, steroid                                | Sağ           | -                           |
| ATX                                                     | Alopesi Areata                                                             |     | İVİG                                         | Sağ           | -                           |
| Di George Sendromu                                      | İTP, OHA, otoimmün tiroidit, psöriazis                                     |     | İVİG, rituksimab, steroid, levotiroksin      | Exitus/sepsis | Dc(+), anti T(+)            |
| PNP eksikliği                                           | Nötropeni, OHA,                                                            | HSM | İVİG, steroid, yanıt yok                     | Exitus/sepsis | Dc(+++) anti t(+) anti m(+) |
| PNP eksikliği                                           | Nötropeni, otoimmün tiroidit, stomatit, noninfektif gastroenterit ve kolit |     | Levotiroksin, bol proteinli diyet, yanıt var | Kit/sağ       | Ana(+) anti t(+) dc(+)      |
| OD hiper İgE sendromu                                   | Egzema                                                                     | LAP | IVIG, topikal steroid, yanıt var             | Sağ           | Ana(+)                      |

Otoimmünite bulguların görülme yaşına göre hastaların kümülatif toplamı Şekil 8’de gösterilmiştir. Otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 48,00(%95 GA 35,66-60,34) aydır.

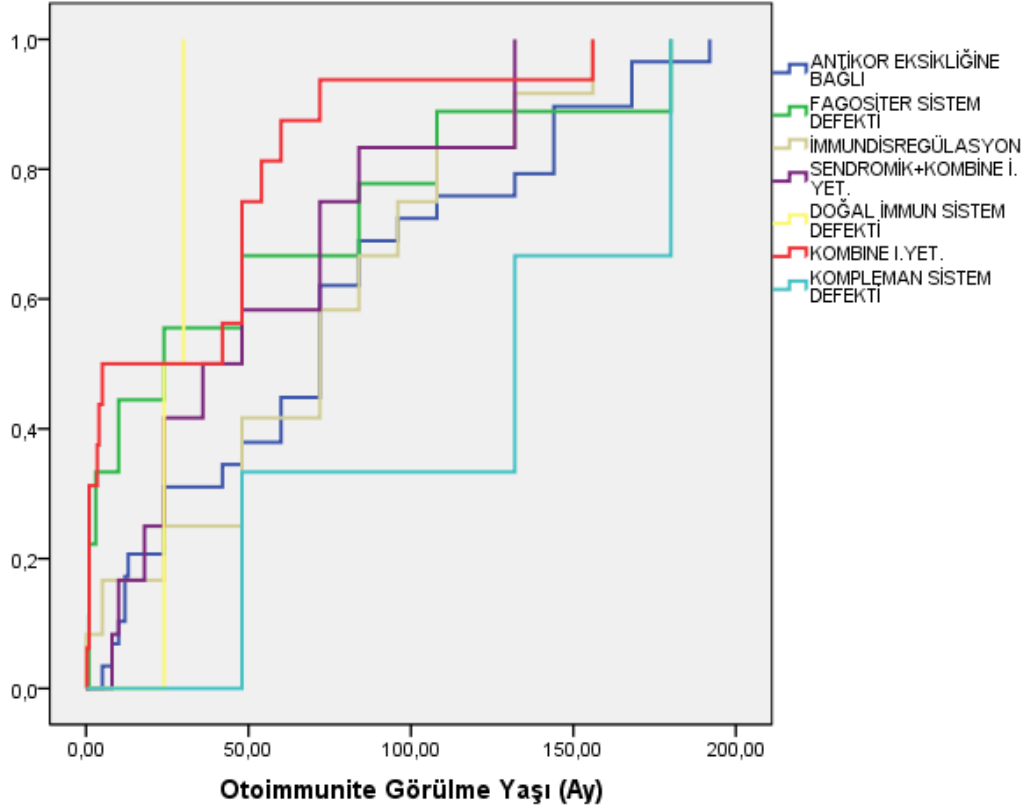


**Şekil 8:** Otoimmünite bulgularının görülme yaşına göre kümülatif toplamı

Otoimmünite bulguların görülme yaşına göre tanı grupları için ayrı ayrı hastaların kümülatif toplamı Şekil 9’da gösterilmiştir. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 72,00(%95 GA 59,71-84,30) ay, fagositer sistem defekti olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 24,0 (%95 GA 0,00-64,91) ay, immün disregülasyon hastalığı olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 72,0 (%95 GA 31,83-112,17) ay, sendromik özelliklerle ilişkili immün yetmezlikleri olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 36,0 (%95 GA 0,0-76,3) ay, doğal immün sistem defekti olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 24,0, kombineT ve B hücre yetmezliği olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 5,0 (%95 GA 0,0-79,5) ay,

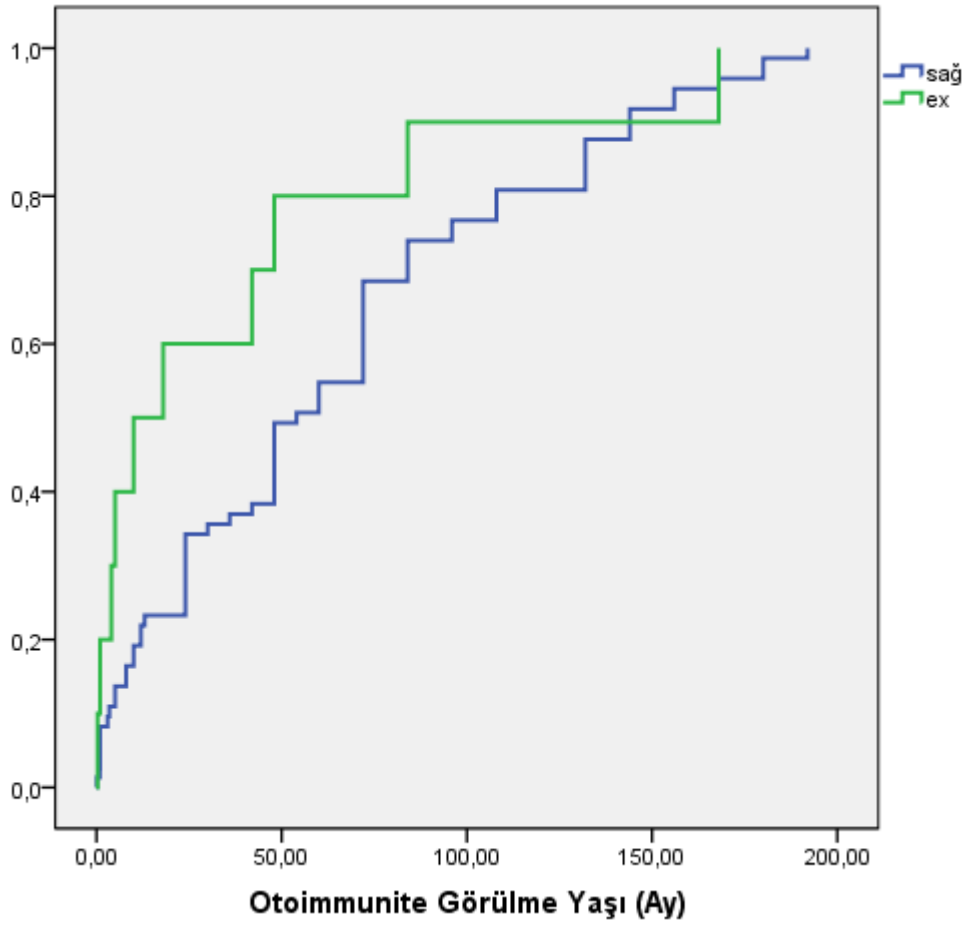
kompleman sistem defekti olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 48,0(%95 GA 35,7-,60,3) aydır.

.



**Şekil 9:** Otoimmünite bulgularının görülme yaşına göre kümülatif toplamı (Tanı Grupları)

Sağ kalma durumu için ayrı ayrı hastaların otoimmünite bulguların görülme yaşına göre kümülatif toplamı Şekil 10’da gösterilmiştir. Takip sonucu sağ olan hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 54,00 (%95 GA 42,58-65,41) ay, takip sonucu ölen hastaların otoimmünite bulguların görülme yaş ortancası 10,00 (%95 GA 0,00-30,14) aydır.



**Şekil 10:** Otoimmünite bulgularının görülme yaşına göre kümülatif toplamı (Sağ Kalma Durumuna Göre)

Prognoz durumuna göre otoimmünite bulgularının görülme yaşının karşılaştırıldığında; takip sonucu sağ kalan ve ex olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 31:** Prognoz durumuna göre otoimmünite bulgularının görülme yaşının karşılaştırılması

|                                                                               | Sayı | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|--------------|
| <b>Sağ</b>                                                                    | 73   | 43,81 ay  | 3198,00      |
| <b>Ex</b>                                                                     | 10   | 28,80 ay  | 288,00       |
| * Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.<br>p:0,064      U: 233,0      Z: -1,851 |      |           |              |

## TARTIŞMA

PİY kalıtsal gen defektine bağlı doğal ve kazanılmış immün sistemin farklı mekanizmalarını etkileyen bir hastalıktır. Son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesiyle sıklığı ve çeşitliliği artmakta, asemptomatik görülebilen alt grupları olduğu gibi erken yaşta ağır seyreden ve ölümlü sonuçlanan alt grupları da bulunmaktadır. Özellikle akraba evliliğinin yaygın olduğu yerlerde nadir değil aksine yaygın görülen bir hastalıktır. Bu hastalar; tanı koymadaki güçlüklerden, hekimlerin seyrek görülen bir hastalık olduğundan dolayı ön tanı da düşünmemesinden dolayı tanı almadan ölebilmektedir. Bu hastalık için erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Erken tanıyı düşünmeyi sağlayacak en önemli belirtilerden birisi otoimmünite bulgularıdır. PİY için tekrarlayan enfeksiyonlar ön planda olsa da otoimmünite bulguları da öne çıkan bir diğer bulgu olarak göze çarpmaktadır. İmmün yetmezlik ve otoimmünite zıt iki klinik tablo gibi gözükse de aynı hasta da ikisi birlikte görülebilmektedir. Otoimmünite ve immün yetmezliğin birlikteliğini açıklayan birçok sebep vardır. Otoimmün hastalıkların mekanizmasında, self toleransın bozulması, mikroorganizmaları yok edecek etkin bir immün yanıtın olmamasından dolayı oluşan kronik inflamasyonun devamlı disfonksiyonel T hücreleri ve innate immün yanıtı aktive etmesi, süperantijenlerin B hücrelerin otoantikor yapımını uyarması, apoptotik hücrelerin temizlenme yetersizliği, fas-fas ligand etkileşiminin bozulması gibi nedenler rol oynamaktadır.

PİY hastalıkları arasında antikor eksiklikleri JMF veri tabanında %47.7, ESID veri tabanında %56.6 olarak saptanmıştır (18, 19). Türkiye’de iki merkezin PİY hasta verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, PİY’lerin en büyük grubunu antikor eksikliklerinin (%73,5) oluşturduğu görülmektedir (2). Yorulmaz ve arkadaşlarının Konya’da yaptığı çalışmada, hastaların ağırlıklı grubunun (%92,8) antikor eksiklikleri olduğu belirtilmiştir (21). Hacettepe Üniversitesi’nden Sanal ve arkadaşları 10 yıllık süreçte PİY tanılı hastaların dağılımını değerlendirdiklerinde primer antikor eksikliklerinin (n:1116) %42 oranında olduğunu bildirmişlerdir (22). Ödek ve arkadaşlarının Ankara’da 2002-2012 yıllarını kapsayan çalışmalarında 821

PİY tanısı alan hastanın % 56,3'ü antikor eksiklikleri olarak saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda da PİY tanısı ile izlenen 1036 hastanın 850'si (%82) primer antikor eksikliği tanısı ile izlenen olgulardan oluşmakta idi. Otoimmün ve inflamatuvar bulgu saptanan olgular tanı gruplarına göre sınıflandırıldığında en sık antikor eksikliğine bağlı PİY (%34,9), ikinci sıklıkta ise kombine T ve B hücre yetmezliği (%19,3) tanılı olguların yer aldığı görüldü.

Akraba evlilikleri otozomal resesif geçiş gösteren hastalıkların görülme sıklığını arttırmaktadır (52). Ülkemizden PİY tanılı olgularla yapılan çalışmalardan Yorulmaz ve arkadaşlarının çalışmasında akraba evliliği oranı %34 olarak, Dibek Mısırlıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %21.6 olarak saptanmıştır (21,53). Barış ve arkadaşları otoimmün bulgu gelişen PİY'li olguların ailelerinde akraba evliliği oranını %53.3 olarak bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda otoimmünite ve inflamasyon bulgusu olan PİY tanılı hastaların %34,9'unda anne ile babası arasında akraba evliliği olduğu görüldü.

PİY hastalarda görülen otoimmünite ve inflamatuvar bulgu özellikleri geniş spektruma sahip olup hemen hemen tüm PİY'ler otoimmünite ve inflamatuvar bulgu gelişme riskini arttırmaktadır (6, 26). Blazina ve arkadaşları PİY tanılı çocuk ve erişkin 247 olguyu içeren çalışmalarında %22 oranında otoimmünite tanımlamıştır (8). Fransız Ulusal PİY veri tabanında kayıtlı çocuk ve erişkin 2183 hastayı içeren retrospektif çalışmada primer immün yetmezlikli hastalarda otoimmünite ve inflamatuvar bulgu görülme oranı %26.2 olarak bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda PİY tanısı ile izlenen toplam 1036 pediatrik hastanın 83'ünde (%8) otoimmünite ve inflamatuvar bulgu saptandı. Otoimmünite ve/veya inflamatuvar özellikler PİY'in tipine bağlı olarak farklı oranlarda ortaya çıkabilmektedir (47). Yapılan bir çalışmada kombine immün yetmezliğin alt grubu olan Omenn Sendromlu hastaların tamamında otoimmünite bulgularının görüldüğü belirtilmiştir (48). Bizim çalışmamızda da otoimmünite bulgularının en sık eşlik ettiği tanı grubu kombine T ve B hücre yetmezliği olarak saptandı. Azizi ve arkadaşlarının çalışmasında 471 primer antikor eksikliği tanılı olgunun %26.5'inde otoimmün bulgu tanımlanmıştır. Aynı çalışmada %32 oranı ile CVID en yüksek oranda otoimmünite gözlenen primer antikor eksikliği

olarak belirlenmiştir. Agamaglobulinemili olgularda otoimmünite görülme oranı ise %12.7 olarak tanımlanmıştır (54). Yapılan diğer çalışmalarda da CVID hastalarının yaklaşık %20-25'inde otoimmünite bulgularının eşlik ettiği bildirilmiştir (49-51). Bu sıklık, kadınlarda ve granülom görülen hastalarda %50'lere kadar yükselmektedir. CVID'li hastalarda eşlik eden otoimmün bulgular sıklıkla otoimmün sitopeni, pernisyöz anemi, otoimmün tiroidit, romatoid artrit ve vitiligodur (36, 37). Bizim çalışmamızda da CVID hastalarının % 21'inde otoimmün bulguların eşlik ettiği belirlendi. OR ve X'e bağlı agamaglobulinemili olgularda ise otoimmünite oranı %10 olarak saptandı. Tüm antikor eksiklikleri göz önüne alındığında otoimmünite ve inflamatuvar bulgu görülme oranının %3,5 olarak tanı grupları içinde en düşük orana sahip olduğu belirlendi. CVID ve agamaglobulinemi dışı antikor eksikliklerinin yüksek oranda olması ile ilişkili düşünüldü.

PİY'li olgularda otoimmün ve inflamatuvar bulguların başlangıç zamanı tanı sonrası izlem sürecinde olabildiği gibi bazı olgularda tanı öncesi başlangıç bulgusu olabilmektedir. Blazina ve arkadaşları olguların %80.7'sinde otoimmün bulguların tanı öncesi başladığını tanımlamıştır (8). Azizi ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %46.2'sinde otoimmün bulgular tanı öncesi, %17.6'sında tanı sürecinde ve %36.3'ünde izlem sürecinde ortaya çıktığı belirlenmiştir (54). Çalışmamızda 67(%80.7) hasta tanı esnası ve öncesinde otoimmün ve inflamatuvar bulgu ile başvururken, 16'sında(%19.3) izlem sürecinde görülmüştür. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi erken başlangıçlı otoimmün bulguların ve birden fazla otoimmünitenin henüz enfeksiyon gelişimi izlenmeyen hastalarda bile PİY bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal displazi (APECED) *AIRE* genindeki mutasyon sonucunda organizmaya karşı reaksiyon gösteren otoreaktif T hücrelerin timusta gelişim sürecinde yok edilememesi nedeniyle birçok organın otoimmün olarak tutulduğu PİY tablosudur (55,56). Hipoparatiroidi, hipotiroidi, adrenal yetersizlik, kronik atrofik gastrit, pernisyöz anemi, otoimmün hepatit ve vitiligo birçok endokrin organa karşı otoimmün reaksiyonun gözlendiği bu hastalıkta görülen bazı bulgulardır (57). APECED dışında diğer PİY gruplarında da



otoimmün endokrinopati sıklıkla görülebilmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı (hipotiroidi/hipertiroidi) en sık izlenen otoimmün endokrinopati olup Tıp 1 DM, Addison görülebilen diğer tutulumlar olarak karşımıza gelmektedir. CVID, ADA eksikliği, İPEX sendromu otoimmün endokrinopati izlenen diğer immün yetmezliklerdir. Bizim çalışmamızda otoimmün bulgular görülme sıklığına göre değerlendirildiğinde %25,3 oranı ile otoimmün tiroidit ilk sırada yer almakta idi. Tıp 1 DM belirlenen diğer endokrin sistem tutulumu idi.

Otoimmün sitopeniler PİY olgularında sıklıkla izlenen bulgu olup İTP, OHA, otoimmün nötrojeni, Evans sendromu izlenebilmektedir. CVID, RAG1 ve 2 eksikliği, ADA eksikliği, PNP eksikliği, DiGeorge sendromu, WAS, LRBA eksikliği, ALPS, IgA eksikliği otoimmün sitopeninin sıklıkla izlendiği PİY tiplerinden bazılarıdır. Bizim çalışmamızda İTP en sık izlenen ikinci otoimmün bulgu olup %21,69 oranında belirlendi. OHA %19,28 oranında ve nötrojeni %12,05 oranında tespit edildi.

Fischer ve ark. çalışmalarında otoimmünite bulgusu görülme sıklığını sırasıyla; otoimmün sitopeni (%31,4), gastrointestinal sistem bulguları (%24,4), dermatolojik bulgular (%14,1), romatolojik bulgular (%12,8), endokrin sistem bulguları (%8,1), solunum sistemi bulguları (%3,5) şeklinde bildirmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda da hastaların bulguları tutulum gösteren sisteme göre değerlendirildiğinde hematolojik sistem bulguları %47 oranı ile en sık izlenen sistem olarak belirlendi. Endokrin sistem bulguları %26,5, dermatolojik bulgular %19,3, gastrointestinal sistem bulguları %16,9, vaskulit %8,4, solunum sistemi bulguları %4,8 olarak saptandı. Sistemlere göre otoimmün bulgularının görülme sıklıkları ile bizim çalışmamız arasındaki farklılıkların çalışmanın yaş ve tanı grupları arasındaki farklılardan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

PİY tanılı olgularda otoimmün ve inflamatuvar bulgular tek başına görülebildiği gibi aynı olguda birden fazla bulgu bir arada ortaya çıkabilmektedir. Fischer ve arkadaşlarının çalışmasında PİY tanılı olguların %68,1'inde tek otoimmün veya inflamatuvar bulgu izlenirken diğerlerinde çoklu bulgu saptamıştır (4). Azizi ve arkadaşları primer antikor eksikliği olgularında tek otoimmün bulguyu %69,6

oranında bildirmişlerdir (54). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 50 hastada (%60,2) tek bulgu mevcut iken 23 (%27,7) hastada iki bulgu, 8 hastada (%9,6) üç bulgu ve 2 hastada (%2,4) dört bulgunun birlikte yer aldığı görüldü. Hastalar tekli ve çoklu otoimmünite ve inflamasyon varlığı yönünden değerlendirildiğinde; erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda çoklu otoimmün bulgunun görüldüğü belirlendi. Tanı grupları arasında organ tutulum sayıları yönünden anlamlı fark olmadığı görüldü. Endokrin ve gastrointestinal sistem tutulumu olan olgularda anlamlı düzeyde çoklu otoimmün tutulumun mevcut olduğu saptandı.

PİY'li olgularda lenfoproliferasyon eşlik edebilmektedir. COVID tanılı 224 hasta, ultrasonografi ile değerlendirildiğinde %26 oranında dalak büyüklüğü saptanmıştır (36). Azizi ve arkadaşları çalışmalarında otoimmünite saptanan primer antikor eksikliği olgularında %37,6 oranında splenomegali ve %28 oranında hepatomegali bildirmişlerdir (54). Bizim çalışmamızda otoimmünite ve inflamatuvar bulgu belirlenen PİY'li olgularda eşlik eden lenfoproliferatif bulgular görülme sıklığına göre değerlendirildiğinde olguların %21,7'sinde HSM, %12'sinde LAP ve %9,6'sında splenomegali tespit edildi. ESID analizlerine göre splenomegali çeşitli organlardaki granümatöz hastalık ile ilişkili bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda da splenomegali saptanan 8 hastanın birinde granümatöz akciğer hastalığı eşlik etmekteydi. Tanı grupları arasında lenfoproliferatif bulgunun eşlik etme oranları yönünden anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.008$ ). En yüksek oranda lenfoproliferatif bulgu eşlik eden tanı grubu fagositer sistem defekti iken kompleman eksikliği ve doğal immün sistem defekti olan olgularda lenfoproliferasyon görülmediği belirlendi. Lenfoproliferatif bulgu eşlik eden olgularda tanı yaşı ve otoimmünite gelişim yaşının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bu durumun tanı grubu ile ilişkili olduğu düşünüldü. Prognoz yönünden lenfoproliferasyon varlığının anlamlı fark oluşturmadığı belirlendi.

Barış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada labaratuvar bulgularında; %30 oranında direkt coombs testi, %16,7 oranında anti nükleer antikor, % 13,3 oranında tiroid otoantikor pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %33,3'ünde ise otoantikor pozitifliğine rastlanmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların

%36,1’inde otoantikör pozitifliğı saptanmadı. Hastaların 13’ünde (%24.5) anti T pozitif, 14’ünde (%26.4) anti M pozitif, 16’sında (%30.2) direkt coombs pozitif, 2’sinde (%3.7) antinökleer antikör (ANA) pozitif saptandı.

PİY’de otoimmün ve inflamatuvar bulgu gelişimi durumunda tutulan sistem göz önüne alınarak tedavi uygulanmaktadır. Bazı olgularda otoimmün ve inflamatuvar bulgulara yönelik uygulanan tedaviler sekonder immün yetmezliğe de yol açarak enfeksiyon ve malignite gelişme riskini arttırabilir. Ancak otoimmün hastalığın uygun tedavi edilmemesi ve kontrolsüz inflamasyon kronik doku hasarını arttırmaktadır. Otoimmün komplikasyonların spesifik tedavisine başlamadan önce otoimmün komplikasyonlara da sebep olabilen enfeksiyonlar yönünden değerlendirme ve tedavi yapılmalıdır.

Hem İTP hem OHA’de glukokortikoid tedavisi ilk tercihtir. İmmünglobulin replasman tedavisi yapılırken İTP saptanmışsa yüksek doz immünglobulin tedavisi 1-2gr/kg uygulanabilir. Rituximab tedavisi, İTP/OHA’si olup glukokortikoide refrakter olan hastalarda kullanılabilir. Otuzüç vakalı retrospektif bir analizde İTP veya OHA’si veya birlikteliğı olan hastalarda rituximaba yanıt %85 oranında gözlenmiş, relaps gözlenen hastalara rituximab tekrarlanmış, 9 hastanın 7’sinde cevap ortaya çıkmıştır. Uygun şekilde immünglobulin replasmanı alan hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı artmamıştır(58,59). Düşük B lenfosit sayısı olan ve otoimmün bulgu gösteren PİY’li olgularda otoreaktif B hücre oranının yüksek olması rituksimab ile yanıtı açıklamaktadır. CVID yanı sıra ALPS ve hiper IgM sendromunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (60,61). Splenektomi, refrakter İTP/OHA durumunda düşünülebilir. Önceki çalışmalarda splenektomi sonrası ciddi enfeksiyonlardan bahsedilmiş, ancak sonraki çalışmalar daha cesaretlendirici sonuçlar bildirmiştir.İmmünosüpresif tedavide kortikosteroidler birinci basamakta yer alırken ikinci basamakta azatioprin, metotreksat, vinkristin, siklofosfamid, siklosporin A gibi ilaçlar yer almaktadır. ALPS’de sirolimus, mikofenolat mofetil tedavide başarı ile kullanılabilmektedir. LRBA mutasyonu varlığında abatacept, inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında anti-TNF kullanımı gibi hedefe yönelik tedaviler ile başarılı

yanıtlar elde edilebilmektedir (62,63). Primer immün yetmezliğin tipi ile ilişkili olarak kemik iliği transplantasyonu veya gen tedavisi kûratif olabilir.

Ülkemizden Barış ve ark. yaptığı çalışmada PİY’li olgularda gelişen otoimmün bulguları tedavi etmek için kullanılan ajanlar her hastada farklı olup; İVİG, kortikosteroidler, sirolimus, rituksimab, siklofosfamid, hidroksiklorokin, azatioprin, mikofonelat mofetil, siklosporin, metotreksat, etanersept ve tiroid hormonu olarak bildirilmiştir (9). Çalışmamızda belirlenen otoimmün ve inflamatuvar bulguya yönelik çölyak diyeti, levotiroksin, PUVA, splenektomi yanısıra İVİG, steroid, rituksimab, tosilizumab, azatioprin, sirolimus IFN-alfa ve IFN-gamma kullanıldı. On bir olguya kemik iliği transplantasyonu uygulandı. Tedaviye yanıt vermeyen hasta sayısı 12 (%14,4), tedaviye kısmi yanıt veren hasta sayısı 16 (%19,2), tedaviye yanıt veren hasta sayısı ise 55 (%66,2)tir. Tedavide Rituximab kullanılan hasta sayısı 2 ve splenektomi yapılan hasta sayısı bir olup bu iki tedavi seçeneği için değerlendirmede bulunmak için daha fazla hastaya ihtiyaç vardır.

Otoimmün ve inflamatuvar bulgular, PİY’li hastalarda prognostik açıdan önemlidir. Otoimmün ve inflamatuvar bulguların eşlik ettiği APECED, IPEX, WAS tanıli hastalarda prognoz olumsuz seyrettiği gösterilmiştir (64). Fischer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün ve inflamatuvar bulguların eşlik ettiği PİY’li hastaların yaşama süresinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durumun prognozu olumsuz etkilediği düşünülmüştür. CVID, T ve B hücre yetmezliği alt grupları arasında yaşama sürecinde anlamlı fark bulunmuştur. Doğal immün sistem defekti olan olgularda prognoz yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (4,49-51).

Barış ve ark. kemik iliği nakli uygulanan 10 hastada sağ kalım oranını (n=7) %70 olarak saptamışlardır (9). Otoimmün bulgu izlenen tüm olgular göz önüne alındığında ölüm oranı %20 olarak saptanmış olup kaybedilen altı hastanın ölüm nedenleri; graft versus host hastalığı (GVHH), sepsis, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), kafa içi kanama ve kafa içi mikotik anevrizma olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda sağ kalım oranı %88 olarak saptandı. Kaybedilen hastaların ölüm nedenleri; 8’i (%80) sepsis, 1’i (%10) sağ kalp yetmezliği, 1’i de

(%10) lenfoma gelişimiydi. Kemik iliği transplantasyonu uygulanan 11 olguda sağ kalım oranı %90,9 idi. Bu oran analiz edilen tüm hastaların takibi sonucu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda hastaların yaşama durumları ile demografik, klinik, otoimmün ve inflamatuvar bulgularının ilişkisi değerlendirildiğinde cinsiyet, otoimmünite yaşı, tanı yaşı, tekli ya da çoklu organ tutulumu, lenfoproliferasyon varlığı, tanı dağılımı ve organ tutulumları yönünden anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçların ex olan hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Exitus olan olgularda anne baba arasında akrabalığın daha yüksek oranda olduğu belirlendi.

Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar PİY olan olgularda sık olup erken tanı ve tedavi yaşam kalitesinin artırılması ve komplikasyonların gelişiminin engellenmesi yönünden çok önemlidir. Çalışmamızda görüldüğü gibi otoimmünite ve inflamatuvar bulgu gelişimi gösteren PİY’li hastaların çoğunluğunda bulgular tanı öncesi ve tanı sürecinde gözlenmektedir. Bu nedenle otoimmün ve inflamatuvar bulgu gösteren pediatrik olguların altta yatan PİY yönünden değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Gelecekte PİY’li olgularda otoimmün komplikasyonların ortaya çıkmasında etkin olan spesifik faktörlerin belirlenmesi bu zor olgularda daha rasyonel tedavilerin geliştirilmesine imkan verecektir. Bu gelişmeler aynı zamanda PİY olmayan otoimmüniteli olgularda da yeni tedavi seçeneklerine ulaşmasını sağlayacaktır.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda 1036 hasta incelenmiş olup, otoimmün ve inflamatuvar bulguları olan 83 hasta analizlere dahil edildi. Tanı gruplarına göre otoimmün ve inflamatuvar bulguları olan ve olmayanlar şeklinde incelendiğinde; kombine immün yetmezlik tanısı alan 16 hastanın 10'unda (%62,50), fagositer sistem defekti tanısı alan 16 hastanın 9'unda (%56,25), immün disregülasyon hastalıkları tanısı alan 23 hastanın 12'sinde (%52,17), ağır kombine immün yetmezlik tanısı alan 14 hastanın 6'sında (%42,86), doğal immün yetmezlik tanısı alan 6 hastanın 2'sinde (%33,3), CVID tanısı alan 63 hastanın 13'ünde(%20,6) otoimmün ve inflamatuvar bulgu izlendi.

- Hastaların 46'sı (%55,4) erkek idi, 29'unun (%34,9) anne ve babasının akrabalık bağı vardı.
- Tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık antikor eksikliğine bağlı PİY (%34,9), ikinci sıklıkta kombine immün yetmezlik (%19,3) tanılı olguların yer aldığı görüldü .
- Otoimmünite veya inflamatuvar bulgu belirlenen hastaların 28'inde (%33,7) genetik mutasyon tanımlanmış idi. Saptanan mutasyonlar WDR1 (n=3), DOCK8 (n=3), CYBB (n=3), STAT3 (n=2), PNP (n=2), DOCK2 (n=2), CFI (n=2), TACI (n=1), RFXAP (n=1), FOXP3 (n=1), LRBA (n=1), G6PT1 (n=1), VPS45(n=1), NFKBIA(n=1), 22q11 delesyonu (n=1), ADA (n=1), IL10 (n=1), C1QC (n=1) olarak belirlendi.
- Hastalarda PİY ilişkili ilk bulguların ortaya çıktığı yaş ortalaması 49,25±49,56 ay iken ilk otoimmünite veya inflamatuvar bulgunun görüldüğü yaş ortalaması 61,3±53,0 ay ve tanı aldığı yaş 65,0±52,8 ay olarak belirlendi. Yaşayanların güncel yaşı 134,1±82,2 ay olarak saptandı. İzlemde kaybedilen hastaların ölüm yaşları ise 84,0±68,6 ay olarak izlendi
- Otoimmünite ve inflamatuvar bulguların başlama zamanı değerlendirildiğinde 67 olguda (%80,7) bulguların tanı ve tanı öncesi başladığı, 16 olguda (%19,3) ise bulguların tanı sonrası izlem sürecinde ortaya çıktığı görüldü.

- Otoimmünite ve inflamatuvar bulguların başlangıcından sonra geçen süre ortalama  $66,6 \pm 57,1$  ay olup yaşayan olgularda bu süre  $69,6 \pm 58,2$  ay, kaybedilen olgularda ise  $41,8 \pm 41,3$  ay idi.
- Otoimmün ve inflamatuvar bulgular görülme sıklığına göre değerlendirildiğinde %25,30 (n=21) ile otoimmün tiroidit ilk sırada yer almakta idi. Takiben 18 hastada (%21,69) İTP, 16 hastada (%19,28) OHA, 13 hastada (%15,66) nötropeni, 10 hastada (%12,05) dermatit, 7 hastada (%8,43) vaskülit görüldü.
- Lenfoproliferatif bulgular görülme sıklığına göre değerlendirildiğinde 18 hastada (%21,7) HSM, 10 hastada (%12,0) LAP, 8 hastada (%9,6) splenomegali görüldü.
- HSM görülen 6 hastada OHA, 5 hastada İTP, 4 hastada otoimmün tiroidit eşlik etmekte idi. LAP görülen 4 hastada dermatit, 2 hastada OHA, 2 hastada otoimmün tiroidit, 2 hastada vaskülit görüldü. Splenomegali görülen 2 hastada OHA, 2 hastada ise dermatit izlendi. Lenfoproliferatif bulgulardan herhangi biri görülen 8 hastada OHA, 6 hastada İTP, 5 hastada dermatit, 5 hastada ise otoimmün tiroidit mevcut idi.
- Tanı grupları arasında lenfoproliferatif bulgunun eşlik etme oranları yönünden anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.008$ ). En yüksek oranda lenfoproliferatif bulgu eşlik eden tanı grubu fagositer sistem defekti iken kompleman eksikliği ve doğal immün sistem defekti olan olgularda lenfoproliferasyon görülmediği belirlendi. Lenfoproliferatif bulgu eşlik eden olgularda tanı yaşı ve otoimmünite gelişim yaşının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Prognoz yönünden lenfoproliferasyon varlığının anlamlı fark oluşturmadığı belirlendi.
- Hastaların bulguları tutulum gösteren sisteme göre değerlendirildiğinde hematolojik sistem bulguları %47 oranı ile en sık izlenen sistem olarak belirlendi. Lenfoproliferatif bulgular %36,1, endokrin sistem bulguları %26,5, dermatolojik bulgular %19,3, gastrointestinal sistem bulguları %16,9, vaskülit %8,4, solunum sistemi bulguları %4,8, HLH %4,8, nörolojik bulgular %2,4, romatolojik bulgular %2,4 olarak saptandı.
- Otoimmün ve inflamatuvar bulguların bir hastada görülme sayısı yönünden hastalar sınıflandırıldığında; 50 hastada (%60,2) tek bulgu mevcut iken 23

(%27,7) hastada iki bulgu, 8 hastada (%9,6) üç bulgu ve 2 hastada (%2,4) dört bulgunun birlikte yer aldığı belirlendi. İnflamatuvar bulguların bir hastada görülme sayısı yönünden hastalar sınıflandırıldığında; 24 hastada (%28,9) tek bulgu mevcut iken 6 (%7,2) hastada iki bulgunun birlikte yer aldığı belirlendi.

- Hastalar tekli ve çoklu otoimmünite ve inflamasyon varlığı yönünden değerlendirildiğinde; erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda çoklu otoimmün bulgunun görüldüğü belirlendi. Tanı grupları arasında organ tutulum sayıları yönünden anlamlı fark olmadığı görüldü. Endokrin ve gastrointestinal sistem tutulumu olan olgularda anlamlı düzeyde çoklu otoimmün tutulumun mevcut olduğu saptandı.
- Otoimmünite veya inflamatuvar bulguların bir hastada görülme sayısının ortalaması tanı gruplarına göre incelendiğinde; antikor eksikliğine bağlı PİY olan hastalarda görülen otoimmün veya inflamatuvar bulguların ortalaması  $1,3 \pm 0,6$ , fagositer sistem defekti olan hastalarda  $1,7 \pm 0,8$ , immün disregülasyonu olan hastalarda  $1,5 \pm 1,0$ , sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezliği olan hastalarda  $1,9 \pm 1,0$ , doğal immün sistem defekti olan hastalarda  $1,5 \pm 0,7$ , kombine T ve B hücre yetmezliği olan hastalarda  $1,5 \pm 0,52$  kompleman sistem defekti olan hastalarda ise  $1,6 \pm 1,1$  olarak saptandı.
- PİY tanı gruplarına göre otoimmünite veya inflamatuvar bulguların tanı öncesi başlama sıklığı antikor eksikliğine bağlı PİY’de % 48,3, fagositer sistem defektlerinde %55,6, immün disregülasyon hastalıklarında %75, sendromik durumlarla özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezliklerde %50, doğal immün sistem defektlerinde %0, kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %56,3, kompleman sistem defektlerinde %66,7 olarak saptandı.
- Otoimmün ve inflamatuvar bulguları olan hastaların tedavisinde; 56 hastada (%67,4) İVİG, 38 hastada (%45) steroid, 9 hastada (%10,8) levotiroksin, 6 hastada (%7,2) interferon gama, 2 hastada (%2,4) azatiopirin, 2 hastada (%2,4) interferon alfa, 3 hastada (%3,6) PUVA, 1 hastada (%1,2) sirolimus, 1 hastada (%1,2) tosilizumab, 1 hastada (%1,2) ADA, 1 hastada (%1,2) insülin kullanılmış; 1 hastada (%1,2) çölyak diyeti uygulanmıştır. 1 hastaya (%1,2)



karaciğer transplantasyonu, 1 hastaya (%1,2) splenektomi yapılmıştır. 11 olguya kemik iliği transplantasyonu uygulandı.

- Tedaviye yanıt vermeyen hasta sayısı 12 (%14,4), tedaviye kısmi yanıt veren hasta sayısı 16 (%19,2), tedaviye yanıt veren hasta sayısı ise 55 (%66,2) idi. Hasta takibi sonucunda 73'ü (%88,0) hayatta iken, 11'i (%12,0) kaybedildi. Kaybedilen hastaların ölüm nedenleri; 8'i (%80) sepsis, 1'i (%10) sağ kalp yetmezliği, 1'i de (%10) lenfoma olarak tespit edildi.
- Hastaların yaşama durumları ile demografik, klinik, otoimmün ve inflamatuvar bulgularının ilişkisi değerlendirildiğinde cinsiyet, otoimmünite yaşı, tanı yaşı, tekli ya da çoklu organ tutulumu, lenfoproliferasyon varlığı, tanı dağılımı ve organ tutulumları yönünden anlamlı fark saptanmadı. Exitus olan olgularda anne baba arasında akrabalığın daha yüksek oranda olduğu belirlendi ( $p=0,006$ ).
- Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar PİY olan olgularda sık olup erken tanı ve tedavi yaşam kalitesinin artırılması ve komplikasyonların gelişiminin engellenmesi yönünden çok önemlidir. Çalışmamızda görüldüğü gibi otoimmünite ve inflamatuvar bulgu gelişimi gösteren PİY'li hastaların çoğunluğunda bulgular tanı öncesi ve tanı sürecinde ortaya çıkmakta ve geniş yelpazede sistem tutulumları görülmektedir. Bu nedenle otoimmün ve inflamatuvar bulgu gösteren pediatrik olguların altta yatan PİY yönünden değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Gelecekte PİY'li olgularda otoimmün komplikasyonların ortaya çıkmasında etkin olan spesifik faktörlerin belirlenmesi bu zor olgularda daha rasyonel tedavilerin geliştirilmesine imkan verecektir. Bu gelişmeler aynı zamanda PİY olmayan otoimmüniteli olgularda da yeni tedavi seçeneklerine ulaşmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Espanol Boren T et al. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *Journal of Clinical Immunology*. 1997; 17:333-9.
2. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D et al. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. *Journal of Clinical Immunology*. 2013; 33:74-83.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz Wet al. International union of immunological societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *Journal of Clinical Immunology*. 2018; 38:96-128.
4. Fischer A, Provot J, Jais JP et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140:1388-93.
5. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014; 26:570-8.
6. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2010; 71:317-28.
7. Todoric K, Koontz JB, Mattox D et al. Autoimmunity in immunodeficiency. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013; 13:361-70.
8. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK et al. Autoimmune and inflammatory manifestations in 247 patients with primary immunodeficiency-a report from the slovenian national registry. *Journal of Clinical Immunology*. 2016;36(8):764-73.
9. Barış HE, Kıyıkım A, Nain E et al. Birincil immün yetersizlikli hastalarda otoimmünite çeşitliliği, klinik özellikleri ve tedavi seçenekleri. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi*. 2016; 51.
10. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the international union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120:776-94.
11. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology:Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005; 94:1-63.
12. Saunders, Ed. B. R. Evaluation of suspected immunodeficiency. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2011; 715–722.
13. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9:722-8.
14. B. O. T doa, Bergsm. D,Good RA(eds) Birth defects Orig. Artic. Ser. 1968.

15. Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA. Absence of serum gamma globulins. *AMA American Journal of Diseases of Children*. 1952; 84:632-6.
16. H.H.Hitzig W, Biro Z, Bosch H Agammaglobulinemia and alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue. *Helv Pediatr Acta*. 1958; 13:551–585.
17. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125:182-94.
18. Grimbacher B. The european society for immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014; 178:18-20.
19. Modell V, Quinn J, Orange J et al. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunologic research*. 2016; 64:736-53.
20. Basturk B, Sari S, Aral A et al. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2011; 53:364-8.
21. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S et al. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2008; 6:127-34.
22. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1238:15-23.
23. Ödek Ç, Kendirli T, Doğu F et al. Patients with primary immunodeficiencies in pediatric intensive care unit: outcomes and mortality-related risk factors. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34:309-15.
24. Kwan A, Abraham RS, Currier R et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama*. 2014; 312:729-38.
25. Saifi M, Wsocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015; 35:731-52.
26. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:185.
27. Magnani A, Brosselin P, Beate J et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 134:655-62.
28. Cunningham- Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clinical & Experimental Immunology*. 2011; 164:6-11.
29. Esselborn VM, Landing BH, Whitaker J et al. The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16:1374–87.
30. Worth A, Thrasher AJ, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *British Journal of Hematology*. 2006; 133:124-40.

31. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death and Differentiation*. 2003; 10:124-33.
32. Kwon SW, Procter J, Dale JK et al. Neutrophil and platelet antibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Vox Sanguinis*. 2003; 85:307-12.
33. Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease. *Journal of Clinical Immunology*. 2008; 28:4-10.
34. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2003; 2:364-9.
35. Tison BE, Nicholas SK, Abramson S et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128:1115-3.
36. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2006; 5:465-70.
37. Knight AK, Cunningham-Rundle C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmunity Reviews*. 2006; 5:156-9.
38. Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *Journal of Clinical Immunology*. 2008; 28:62-6.
39. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood*. 2008; 112:287-94.
40. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics*. 2003; 111:622-7.
41. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multi institutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1994; 125:876-85.
42. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology*. 1998; 199:265-85.
43. Yong PL, Boyle J, Ballou M et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the primary immunodeficiency committee of the American academy of allergy asthma and immunology. *Clinical Immunology*. 2010; 135:255-63.
44. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic L et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine*. 2001;80:123-33.
45. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U et al. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *The Journal of Pediatrics*. 2009;154:888-94.

46. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical Immunology (Orlando, Fla)*. 1999;92:34-48.
47. CEREDIH: the French PID study group. The French National Registry of Primary Immunodeficiency Disease. *Clin Immunol* 2010; 135:264-72.
48. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB. Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency, lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol* 2008;20:646-54.
49. Quinti I, Soresina A, Spadaro G et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27:308-16.
50. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:347-52.
51. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002; 16:61-4.
52. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency disorders; general consideration. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J, eds. *Immunologic disorders in infant and children*. 5th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders Company 2004; 652-84.
53. Emine Dibek Mısırlıoğlu, Tayfur Ginis, Mahmut Doğru et al. Allerji kliniğinde izlenen hastalarda primer antikor eksiklikleri. *Türkiye Çocuk Hast. Derg.* 2010; 4: 219-223.
54. Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunology* 2017;13:1099-1106.
55. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nature Genetics* 1997; 17:399-403.
56. Gardner JM, Fletcher AL, Anderson MS, Turley SJ. AIRE in the thymus and beyond. *Current Opinion in Immunology* 2009; 21:582-9.
57. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *Journal of Clinical Immunology* 2015; 35:463-78.
58. Mogensen TH, Bernth-Jensen JM, Petersen CC et al. Common variable immunodeficiency unmasked by treatment of immune thrombocytopenic purpura with Rituximab. *BMC Hematol.* 2013; 13-4.
59. Hill F, Yonkof J, Chaitanya Arudra SK et al. Treatment of ANCA-associated vasculitis in the setting of common variable immunodeficiency using rituximab. *Am J Ther.* 2016; 23:239-45.
60. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunology* 2012; 3:189.

61. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematology* 2010; 148:205-16.

62. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev.* 2006; 5:156-9.

63. Lo B, Zhang K, Lu W et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015; 349: 436-40.

64. Lehman K. H. Autoimmunity and immune dysregulation in primary immune deficiency disorders. *Cur. Allergy and Asthma Reports*; 2015; 15: 9

