

Uluslararası Katılımlı

# AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

25-28 MART 2026

Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*



## Erişkin Bronşiektazide İmmün Yetmezlik Yönetimi

Dr. Seda ALTINER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

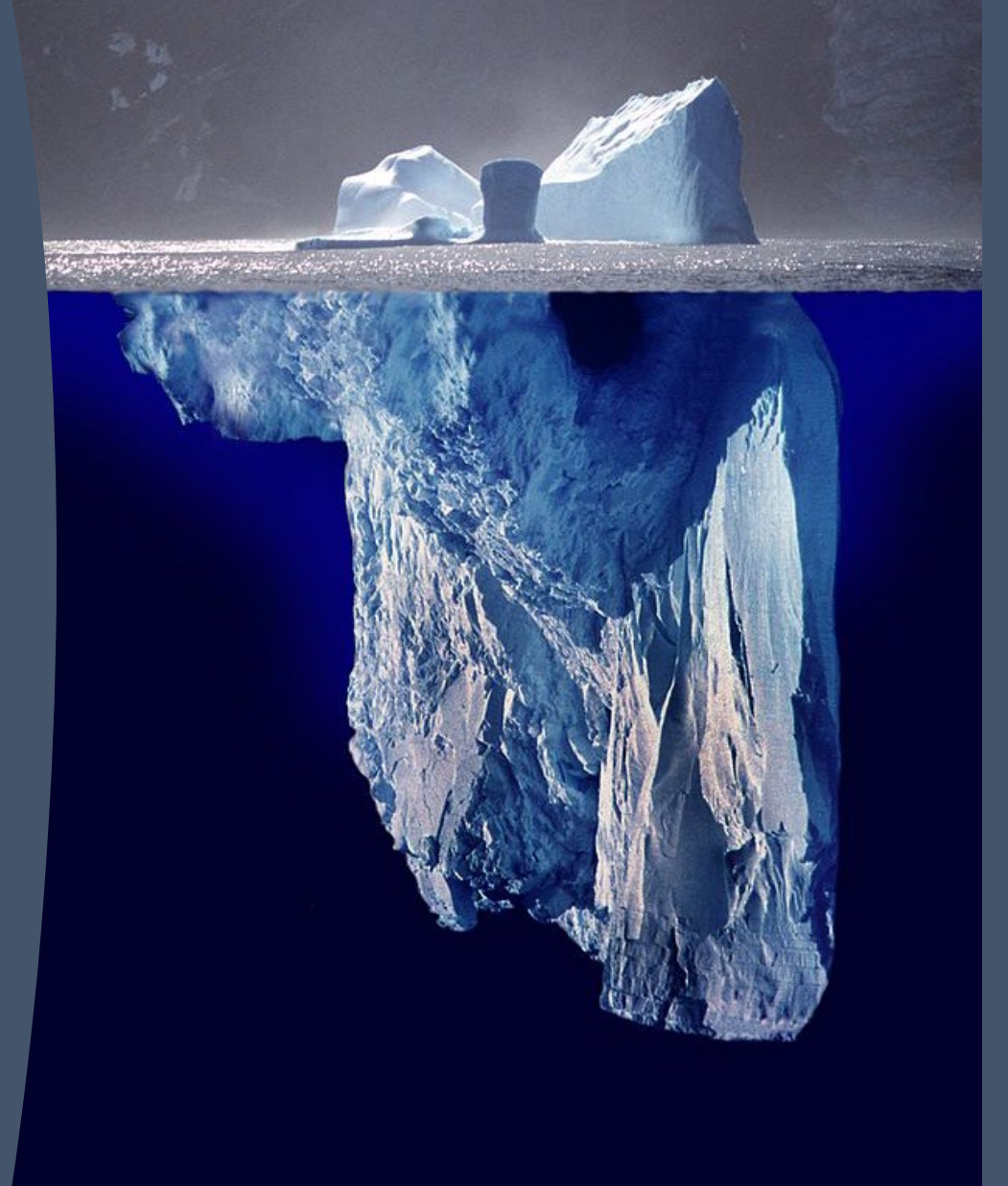
İç Hastalıkları ABD- İmmünoloji ve Alerji BD

## Inborn Errors of Immunity (IEI) = BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN DOĞUŞTAN GELEN KUSURLARI = Primer İmmün Yetmezlikler

Normal immünite gelişimi ve işlevinde spesifik bozulma ile sonuçlanan,

Genellikle tek gen mutasyonlarından kaynaklanan 600'den fazla kalıtsal hastalık grubunu kapsar.

Tek tek defekt olarak hesaplandığında nadir gibi görünse de toplu olarak bu hastalık grubunun prevalansı yaklaşık 1000'de 1 ila 1000'de 5'tir.



# Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

updates

Stuart G. Tangye<sup>1,2</sup>  · Waleed Al-Herz<sup>3</sup> · Aziz Bousfiha<sup>4</sup> · Talal Chatila<sup>5</sup> · Charlotte Cunningham-Rundles<sup>6</sup> · Amos Etzioni<sup>7</sup> · Jose Luis Franco<sup>8</sup> · Steven M. Holland<sup>9</sup> · Christoph Klein<sup>10</sup> · Tomohiro Morio<sup>11</sup> · Hans D. Ochs<sup>12</sup> · Eric Oksenhendler<sup>13</sup> · Capucine Picard<sup>14,15</sup> · Jennifer Puck<sup>16</sup> · Troy R. Torgerson<sup>12</sup> · Jean-Laurent Casanova<sup>17,18,19,20</sup> · Kathleen E. Sullivan<sup>21</sup>

Received: 4 November 2019 / Accepted: 18 December 2019 / Published online: 17 January 2020

© The Author(s) 2020, corrected publication 2020

## Abstract

We report the updated classification of Inborn Errors of Immunity/Primary Immunodeficiencies, compiled by the International Union of Immunological Societies Expert Committee. This report documents the key clinical and laboratory features of 430 inborn errors of immunity, including 64 gene defects that have either been discovered in the past 2 years since the previous update (published January 2018) or were characterized earlier but have since been confirmed or expanded upon in subsequent studies. The application of next-generation sequencing continues to expedite the rapid identification of novel gene defects, rare or common; broaden the immunological and clinical phenotypes of conditions arising from known gene defects and even known

# The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity

Aziz Bousfiha <sup>1 2</sup>, Abderrahmane Moundir <sup>3</sup>, Stuart G Tangye <sup>4 5</sup>, Capucine Picard <sup>6 7</sup>,  
Leïla Jeddane <sup>3 8</sup>, Waleed Al-Herz <sup>9</sup>, Charlotte C Rundles <sup>10</sup>, Jose Luis Franco <sup>11</sup>,  
Steven M Holland <sup>12</sup>, Christoph Klein <sup>13</sup>, Tomohiro Morio <sup>14</sup>, Eric Oksenhendler <sup>15</sup>, Anne Puel <sup>16 17</sup>,  
Jennifer Puck <sup>18</sup>, Mikko R J Seppänen <sup>19 20</sup>, Raz Somech <sup>21</sup>, Helen C Su <sup>12</sup>, Kathleen E Sullivan <sup>22</sup>,  
Troy R Torgerson <sup>23</sup>, Isabelle Meyts <sup>24</sup>

Affiliations + expand

PMID: 36198931 DOI: [10.1007/s10875-022-01352-z](#)

## Abstract

The International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee (EC) on Inborn Errors of Immunity (IEI) reports here the 2022 updated phenotypic classification, which accompanies and complements the most-recent genotypic classification. This phenotypic classification is aimed for clinicians at the bedside and focuses on clinical features and laboratory phenotypes of specific IEI. In this classification, 485 IEI underlying phenotypes as diverse as infection, malignancy, allergy, auto-immunity and auto-inflammation are described, including 55 novel monogenic defects and 1 autoimmune phenocopy. Therefore, all 485 diseases of the genetic classification are presented in this

... in the form of colored tables with essential clinical and immunological laboratory features



# IUUIS

*Immunology  
without  
Borders*

International Union of Immunological Societies

## **Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee**

**Key words:** inborn errors of immunity, immune dysregulation, primary immunodeficiencies, autoinflammatory disorders, IUUIS Committee update

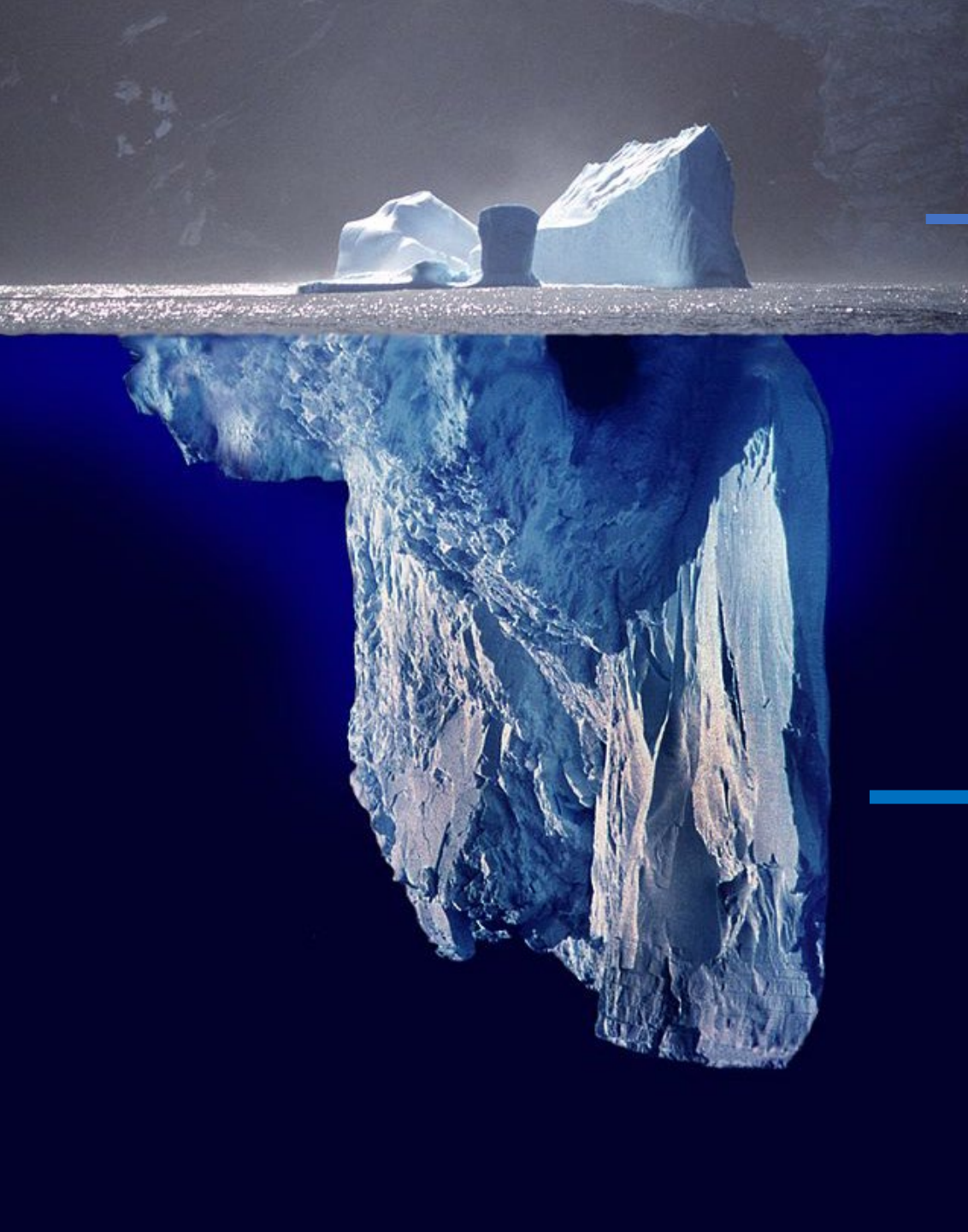
### **Abstract**

This report provides an updated classification of Inborn Errors of Immunity (IEI), encompassing a total of 555 IEIs, and 17 phenocopies due to mutations in 504 different genes. Of these, we report 63 novel monogenic gene defects and 2 phenocopies due to autoantibodies or somatic mutations, which have either been discovered since the previous update (published June 2022) or were reported earlier but have been recently confirmed and/or expanded. The new additions were made after rigorous review of new genetic descriptions of IEI by the



- TANIMLANMIŞ DEFEKTLER

- HENÜZ TANIMLANMAMIŞ DEFEKTLER



• TANI ALMIŞ HASTALAR

- HENÜZ TANI ALAMAMIŞ HASTALAR
- Tanımlanamamış Hastalıklar

# Bağışıklık Sisteminin Doğuştan Gelen Kusurları

1. Hücresel ve humoral (kombine) immün yetmezlikler
2. Sendromik özellik gösteren kombine immün yetmezlikler
3. Antikor eksiklikleri
4. İmmün disregölasyon hastalıkları
5. Fagositer sistem bozuklukları (sayısal ve fonksiyonel)
6. İntrensek ve doğal immünite bozuklukları)
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. PİY fenokopileri




















**Summary of International Union of Immunological Societies (IUIS) classification groups<sup>[1-3]</sup>**

<b>IUIS classification group</b>	<b>Primary immunodeficiency disease category</b>	<b>Number of genes*</b>	<b>Characteristics</b>	<b>Examples</b>
I	Cellular and humoral immunodeficiencies	58	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recurrent viral, fungal, and bacterial infections</li> <li>▪ Autoimmunity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SCID</li> <li>▪ DOCK8 deficiency</li> <li>▪ CD40L deficiency</li> <li>▪ MHC I/II deficiency</li> </ul>
II	Syndromic combined immunodeficiencies	62	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recurrent viral, fungal, and bacterial infections</li> <li>▪ Autoimmunity</li> <li>▪ Nonimmune features</li> <li>▪ Dysmorphology</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hyper-IgE (STAT3)</li> <li>▪ Wiskott-Aldrich syndrome</li> <li>▪ Cartilage-hair hypoplasia</li> <li>▪ 22q11.2 deletion syndrome</li> <li>▪ NEMO deficiency</li> </ul>
III	Antibody deficiencies	39	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recurrent bacterial sinopulmonary infections</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ X-linked (BTK) and autosomal recessive agammaglobulinemia</li> <li>▪ Autosomal recessive hyper-IgM</li> <li>▪ Selective IgA deficiency</li> </ul>
IV	Immune dysregulatory diseases	45	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lymphoproliferation</li> <li>▪ Autoimmunity</li> <li>▪ Hemophagocytic lymphohistiocytosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chediak-Higashi syndrome</li> <li>▪ Perforin deficiency</li> <li>▪ ALPS</li> <li>▪ STAT3 gain of function</li> <li>▪ CTLA4 deficiency</li> <li>▪ LRBA deficiency</li> <li>▪ IL-10 deficiency</li> </ul>
V	Phagocytic diseases	41	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Severe bacterial infections of the skin, lungs, and lymph nodes</li> <li>▪ Inflammatory bowel disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chronic granulomatous disease</li> <li>▪ Leukocyte adhesion deficiency</li> <li>▪ GATA2 deficiency</li> <li>▪ Congenital neutropenias</li> </ul>
VI	Innate immunodeficiencies	64	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Invasive bacterial infections (sepsis, meningitis) often in the absence of fever</li> <li>▪ Recurrent fungal, mycobacterial, and viral infections</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IRAK4 and MyD88 deficiency</li> <li>▪ STAT1 gain of function</li> <li>▪ Interferon gamma receptor deficiency</li> <li>▪ IRF7 deficiency</li> <li>▪ TLR3 deficiency</li> </ul>
VII	Autoinflammatory diseases	42	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recurrent fever, rash, arthritis/arthralgia</li> <li>▪ Amyloidosis</li> <li>▪ Inflammatory bowel disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Familial Mediterranean fever</li> <li>▪ Mevalonate kinase deficiency</li> <li>▪ Muckle-Wells syndrome</li> <li>▪ NLRP1 deficiency</li> </ul>
VIII	Complement deficiencies	36	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disseminated neisserial infections</li> <li>▪ Recurrent pyogenic infections</li> <li>▪ SLE</li> <li>▪ Atypical hemolytic uremic syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deficiency of complement components (C1 to C9)</li> <li>▪ Properdin deficiency</li> <li>▪ Factor D deficiency</li> <li>▪ Factor H deficiency</li> </ul>
IX	Bone marrow failure	43	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Macrocytic anemia and other cytopenias</li> <li>▪ Skeletal, nail, hair, and/or skin abnormalities</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fanconi anemia</li> <li>▪ Dyskeratosis congenita</li> </ul>
X	Phenocopies of primary immunodeficiencies	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Various phenotypes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALPS-SFAS (somatic mutations in <i>TNFRSF6</i>)</li> <li>▪ Mucocutaneous candidiasis due to autoantibodies to IL-17 or IL-22</li> <li>▪ Mycobacterial infections due to autoantibodies to IL-6</li> <li>▪ Acquired angioedema due to autoantibodies to C1 inhibitor</li> </ul>

Summary of the major classification groups in the 2019 IUIS report.<sup>[3]</sup>

Article | April 15 2025

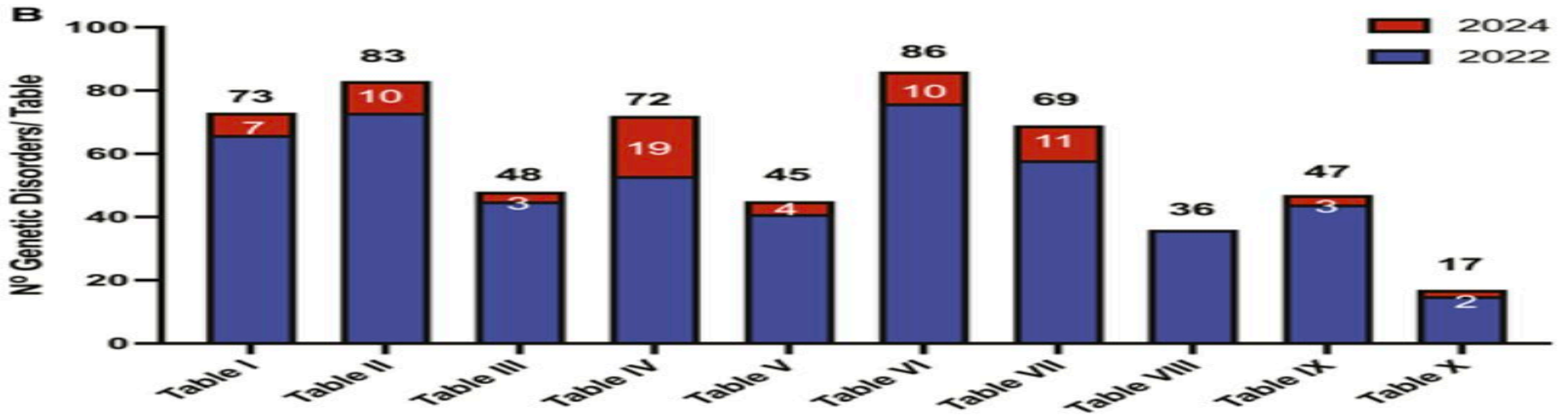
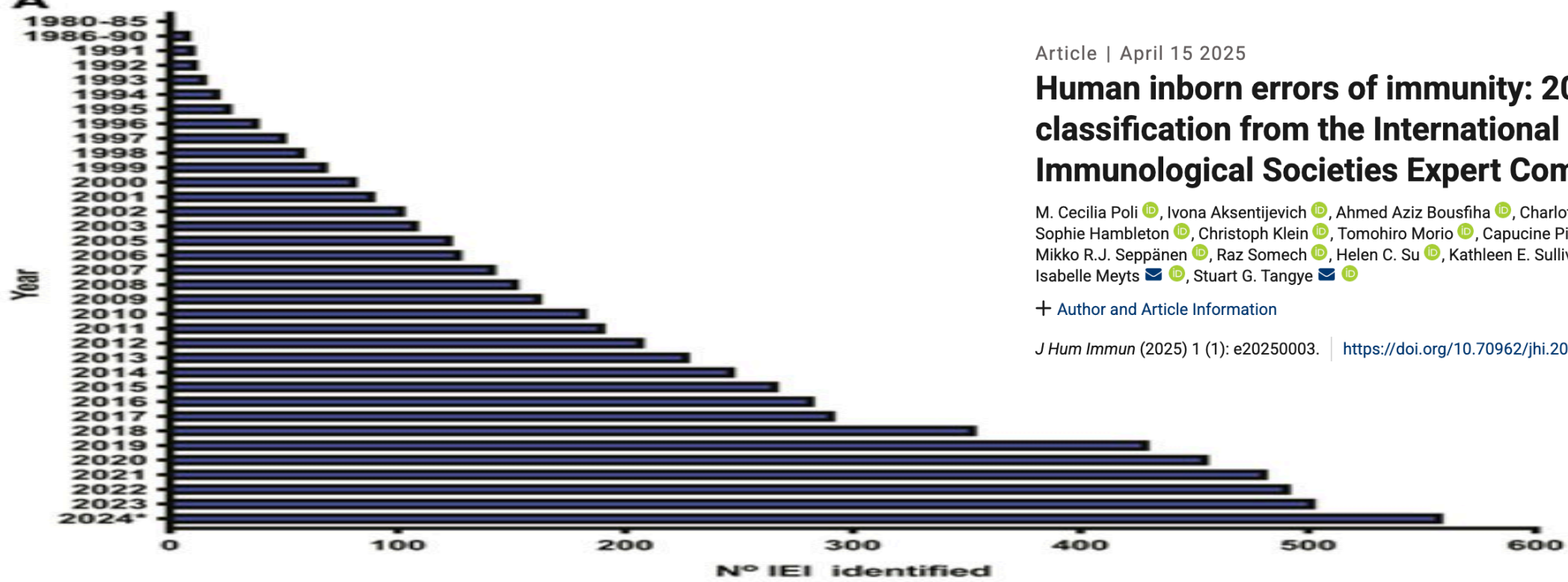
# Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

M. Cecilia Poli , Ivona Aksentijevich , Ahmed Aziz Bousfha , Charlotte Cunningham-Rundles , Sophie Hambleton , Christoph Klein , Tomohiro Morio , Capucine Picard , Anne Puel , Nima Rezaei , Mikko R.J. Seppänen , Raz Somech , Helen C. Su , Kathleen E. Sullivan , Troy R. Torgerson , Isabelle Meyts  , Stuart G. Tangye  

[+ Author and Article Information](#)

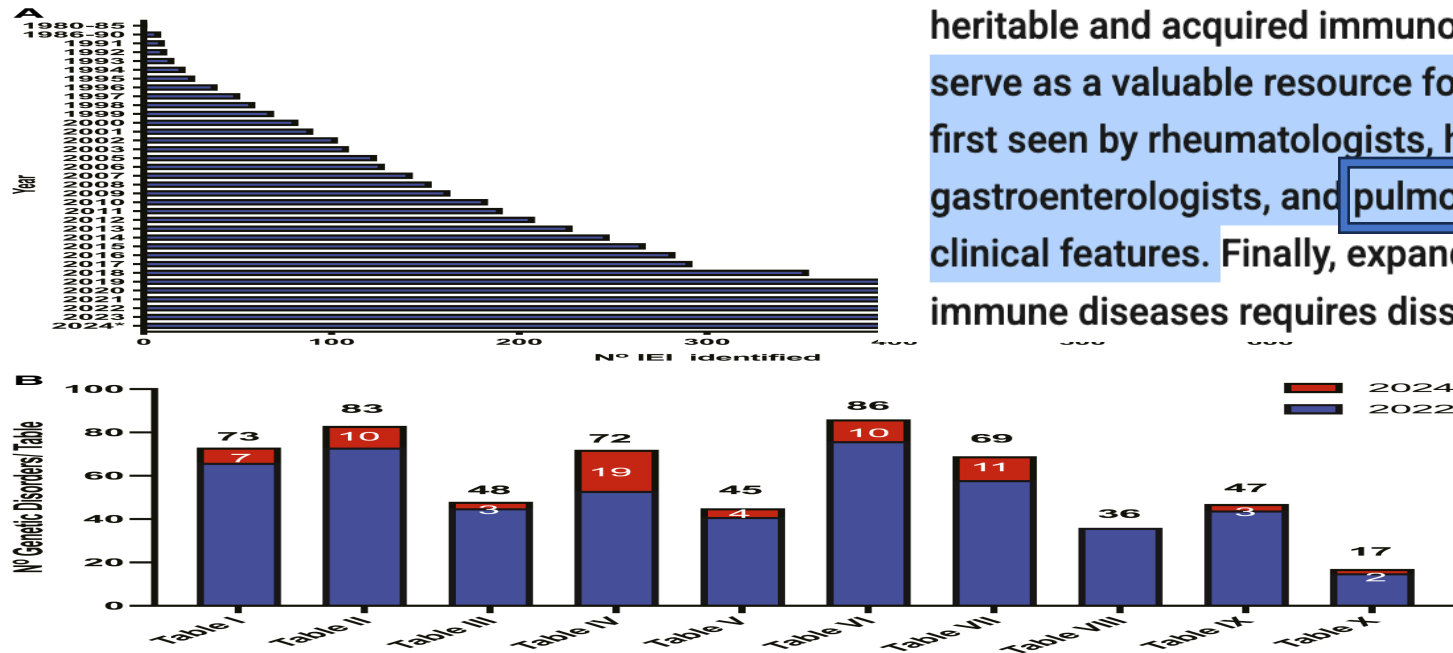
 Check for updates

*J Hum Immun* (2025) 1 (1): e20250003. | <https://doi.org/10.70962/jhi.20250003> | [Article history](#) 



J Hum Immun. 2025;1(1). doi:10.70962/jhi.20250003

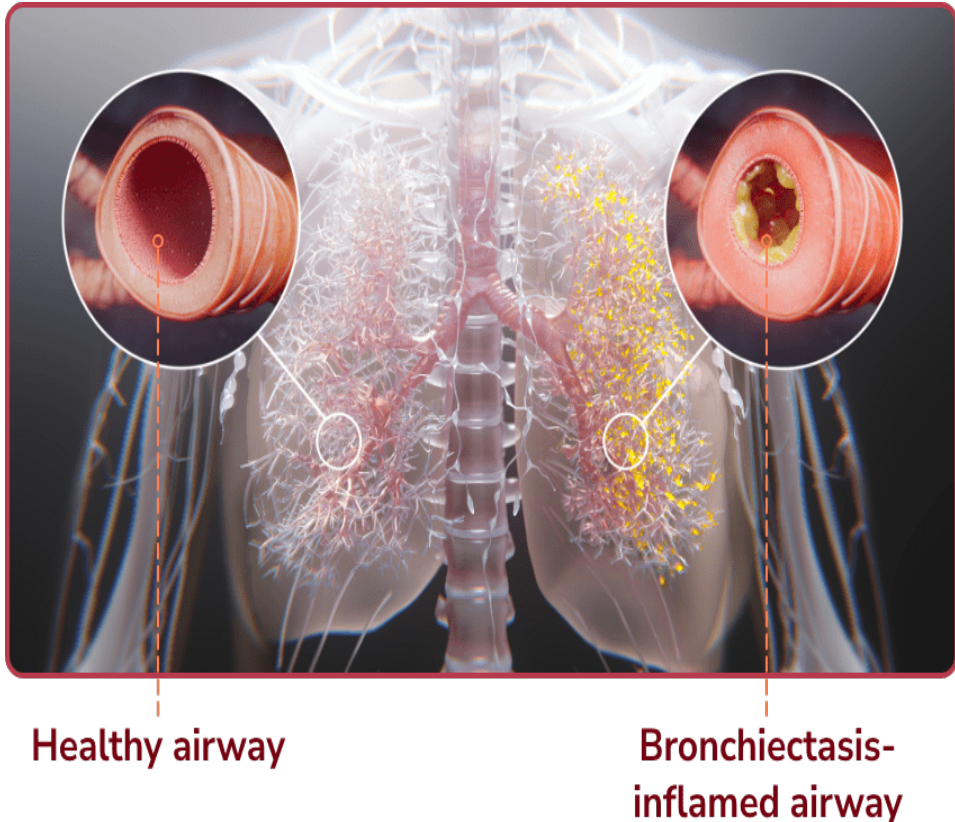
the associated phenotype. This report will serve as a valuable resource for clinical immunologists and geneticists involved in the molecular diagnosis of individuals with heritable and acquired immunological disorders. Moreover, we expect this report to also serve as a valuable resource for all disciplines of medicine, since patients with IEIs may be first seen by rheumatologists, hematologists, allergists, dermatologists, neurologists, gastroenterologists, and pulmonologists, depending upon their spectrum of presenting clinical features. Finally, expanding the known monogenic and related causes of human immune diseases requires dissection of underlying cellular and molecular mechanisms,



### Figure Legend:

Expanding universe of IEIs: 1980–2024. (A) Number of IEIs as reported in the indicated year. (B) Number of IEIs listed in each table of the IUIS IEI Committee 2024 Report. The numbers in each column correspond to the number of genes reported in the 2022 IUIS update (blue bars), the number of new genes for each table contained in this report (red bars), and the total number of genes for each table (black number). Note: the 17 conditions listed for Table 10 are either phenocopies of germline IEIs due to somatic variants or neutralizing autoantibodies.

# Bronşiektazi



Enfeksiyon, immüno­lojik, otoimmün, alerjik ve genetik birçok durumla ilişkili yaygın bir akciğer hastalığı.

İnflamasyon (steril de olabilir) primer immün yetmezliklerde ana neden gibi görünmekte.

Vakaların yaklaşık %40'ında tanımlanmış bir neden yok. (Bunlardan bir kısmı henüz tanı almamış primer immün yetmezlik vakaları olabilir!)

# Primer İmmün Yetmezlikler ve Bronşiektazi

Bronşiektazi “saf/izole enfeksiyöz komplikasyon” olarak sınıflanmaz.

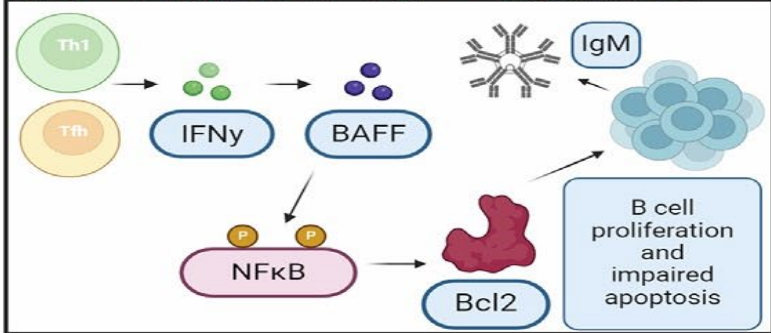
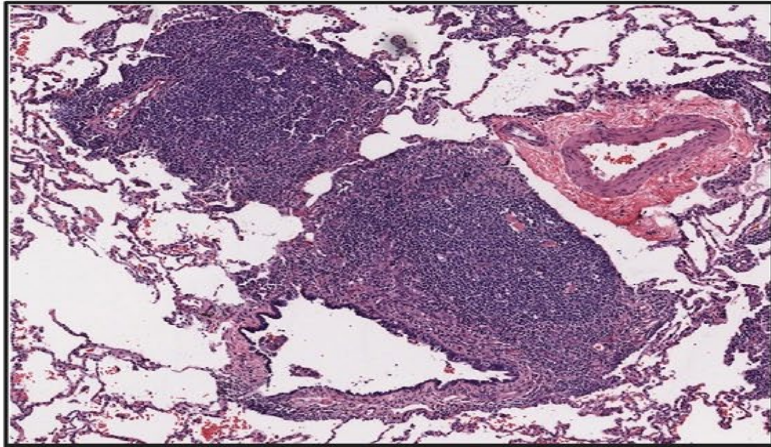
Kronik yapısal akciğer hasarı olarak Kabul edilir..

Gelişiminde hem enfeksiyon hem de immünolojik/non-enfeksiyöz mekanizmalar rol oynar.

immün disregülasyon, kronik inflamasyon ve doku hasarı da patogeneze katkıda bulunur.

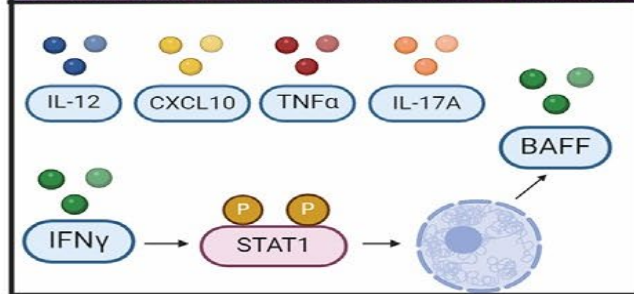
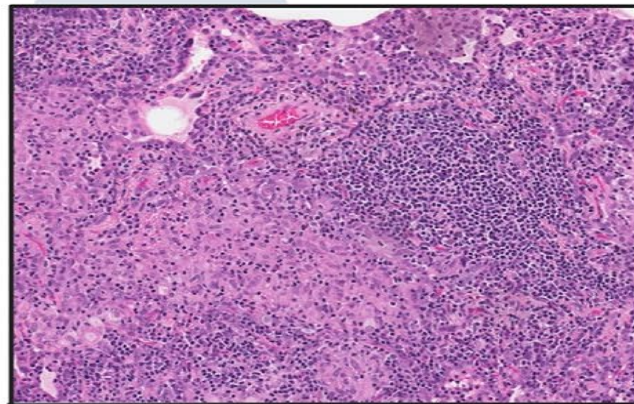
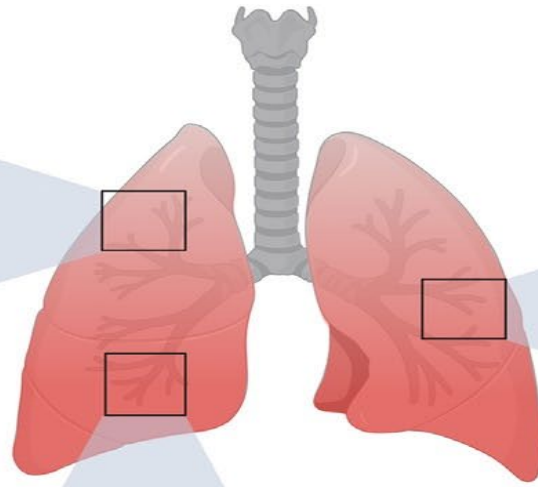
Bronşiektazi, primer immün yetmezliklerde enfeksiyonla tetiklenebilen ancak immünolojik mekanizmalarla da sürdürülen kronik yapısal akciğer hasarıdır.

## Follicular bronchiolitis



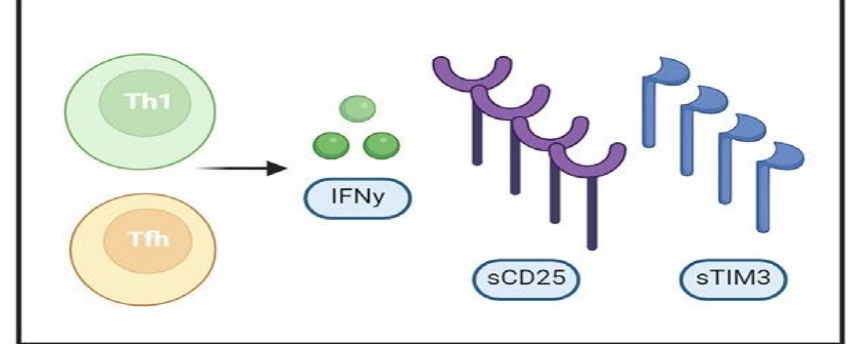
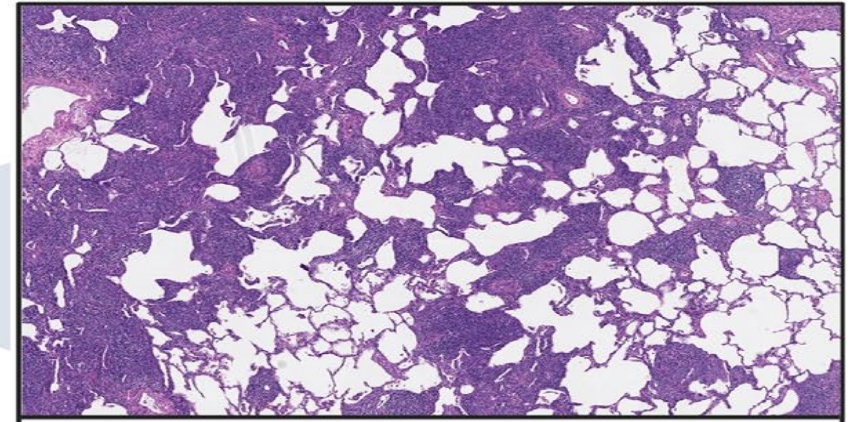
Dysregulated B cell proliferation associated with lymphoid follicle formation and autoantibody secretion

Inflammatory cytokine secretion leading to lymphocytic infiltration and histiocyte formation, specifically via upregulation of the IFN $\gamma$ :STAT1:BAFF axis

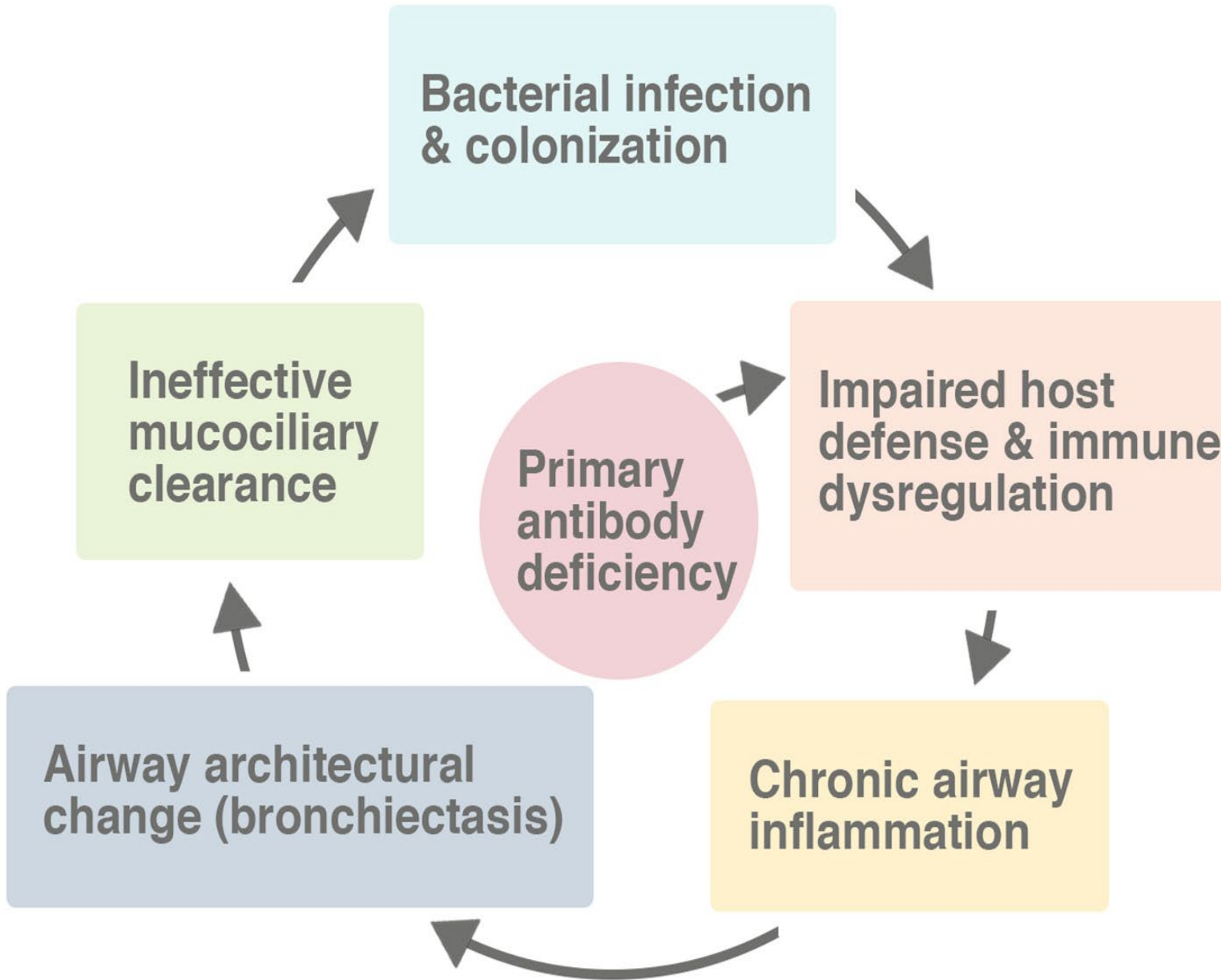


Non-necrotizing granuloma

## Interstitial lymphocytic infiltrates



Disturbed antigen presentation resulting in increased T cell activation, infiltration, and exhaustion



- Antikor eksikliği olan hastalar, sadece akciğerleri enfeksiyonlara karşı etkili şekilde koruyamadıkları için değil,
- Aynı zamanda düzensiz inflamatuvar yanıt **(İmmüdisregülasyon)** nedeniyle bronşektazi için yüksek risk altındadır.

# ~~PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER~~ DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK HATALARI

Yetişkinlerde DBH belirtileri çok çeşitli

Sadece bağışıklık yetmezliği değil, aynı zamanda abartılı veya işlevsiz bağışıklık tepkisi

Tekrarlayan enfeksiyonlar, malignite ve immün disregülasyon-kontROLSÜZ inflamasyon ve organ hasarı

Nadir değildir, tahmini prevalans 1:1200 kadar?  
Önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.



# DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK HATALARI

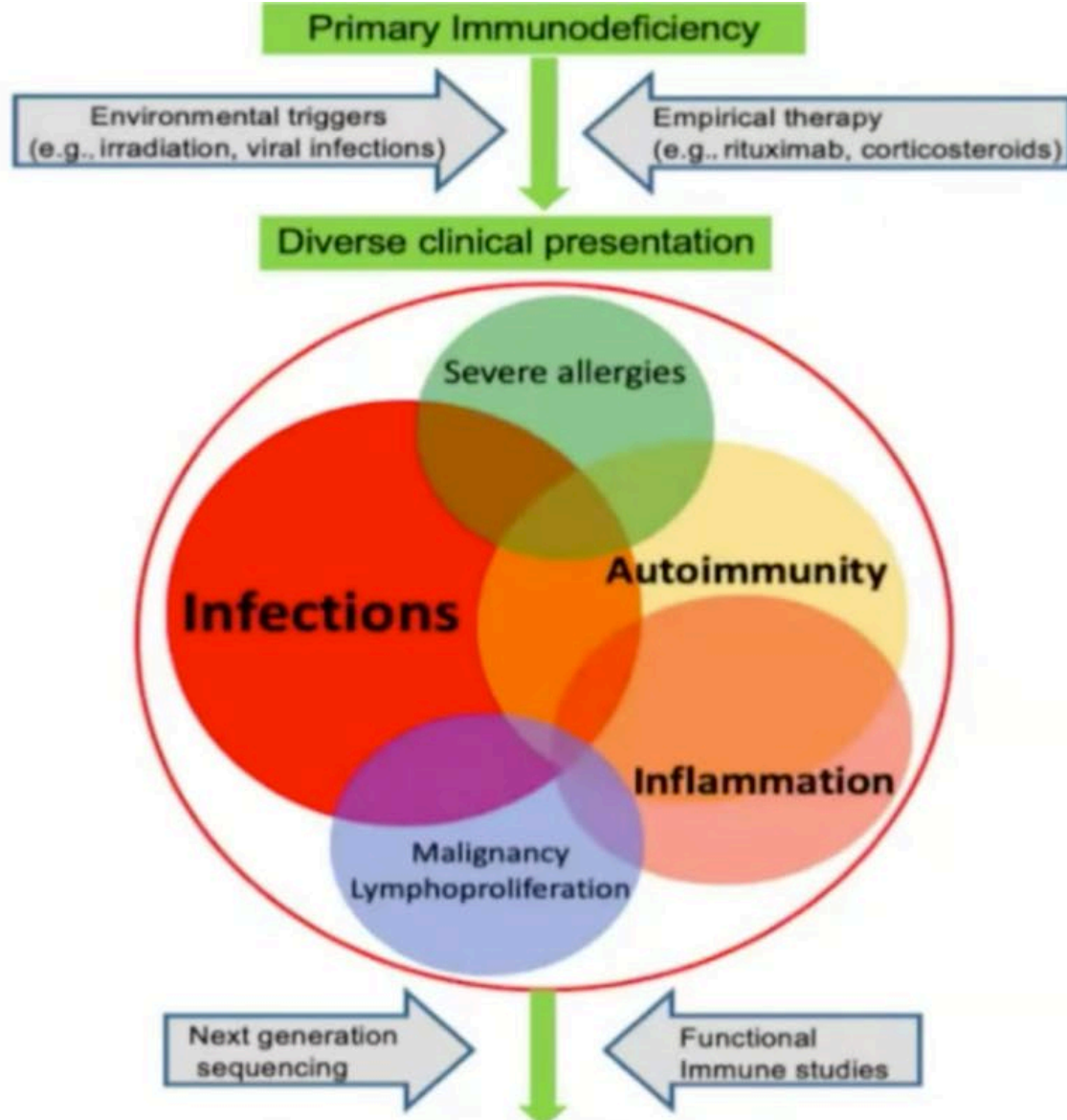


Spesifik genetik nedenin daha iyi anlaşılması

Hedefe yönelik tedaviler için fırsat ve umut

Precision-based yaklaşım, sonuçları önemli ölçüde iyileştirebilir.

Tabii önce bulunmaları/tanınmaları gerekir!



Daha önce farklı klinik durumlar için alınan tedaviler:

- Otoimmünite
- Lenfoproliferasyon
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Romatizmal hastalıklar

İmmün sistem dengesini değiştirmiş olmakta →

Tanıda gecikme

REVIEW

# Clinical updates in inborn errors of immunity: a focus on the noninfectious clinical manifestations

Campbell, Emily<sup>a</sup>; Shaker, Marcus S.<sup>b</sup>; Williams, Kelli W.<sup>a</sup>

[Author Information](#) 

*Current Opinion in Pediatrics* ():10.1097/MOP.0000000000001331, January 23, 2024. | DOI: 10.1097/MOP.0000000000001331

## İmmün Disregölasyon

- ▶ Tekrarlayan ve/veya şiddetli enfeksiyonlar,
- ▶ Otoimmünite,
- ▶ Lenfoproliferasyon,
- ▶ Malignite riskinde artış,
- ▶ Otoinflamasyon,
- ▶ Şiddetli atopi ve/veya hiperinflamasyon.

IMMUNOBIOLOGY | FEBRUARY 16, 2012

## Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades

[Clinical Trials & Observations](#)

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold, Charlotte Cunningham-Rundles

- ▶ Tek merkezli 40 yılı aşkın bir süredir takip edilen ve klinik olarak en yaygın IEI olan CVID'li 473 hasta
- ▶ Hastaların %94'ünün enfeksiyon öyküsü var
- ▶ **%68'inin**
  - ▶ otoimmünite,
  - ▶ **kronik akciğer hastalığı,**
  - ▶ gastrointestinal inflamatuvar hastalık,
  - ▶ malabsorpsiyon ve
  - ▶ malignite dahil olmak non infeksiyöz komplikasyona sahip

# İmmün Disregülasyon

# 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

FOR ADULTS

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1 Two or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.
- 3 One pneumonia per year for more than 1 year.
- 4 Chronic diarrhea with weight loss.
- 5 Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma).
- 6 Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 7 Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- 8 Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- 9 Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- 10 A family history of PI.

- Kriterleri retrospektif olarak DBH'li 400 yetiştikten oluşan bir kohorta uygulayan bir çalışma,
- % 45'ten daha azının iki veya daha fazla uyarı işaretine sahip olduğunu buldu.\*
- Şüphelenmeye yardımcı olabilir ancak tüm vakaları saptayamaz.
- **Klinik genellikle enfeksiyöz komplikasyonların ötesine uzanır!**

\* Bjelac JA, Yonkof JR, Fernandez J. Differing performance of the warning signs for immunodeficiency in the diagnosis of pediatric versus adult patients in a two-center tertiary referral population. J Clin Immunol. 2019;39(1):90–8.



## DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK HATALARI

- Enfeksiyon ve maligniteye karşı korumadan ödün vermeden
- AŐıri inflamasyon ve bağışıklık dözensizliğinin (immün disregölasyonun) neden olduğu doku yaralanmasını önlemek hedef

# Primer İmmün Yetmezlikler ve Akciğer Komplikasyonları



PIY'li hastaların %85'inde enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar gelişecek

- özellikle tekrarlayan ve/veya şiddetli alt solunum yolu bakteriyel enfeksiyonları

Enfeksiyöz olmayan komplikasyon tanısı konulmadan önce enfeksiyöz komplikasyonlar dışlanmalı!

- İAH, lenfadenopati ve lenfomaya yatkınlık

# CVID ve Bronşiektazi

CVID hastalarının %94'ünde BT ile tespit edilebilir akciğer anormallikleri vardır.

Bronşiektazi tanısı, CVID hastalarının ~%23'ünde konulmuş (ESID Registry) ve merkezler arasında (%0–%66) büyük farklılıklar vardır.

•Gregersen S et al. High resolution computed tomography and pulmonary function in common variable immunodeficiency. *Respir Med.* (2009) 103:873–80. [10.1016/j.rmed.2008.12.015](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.015)

•Gathmann B et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 134:116–26. [10.1016/j.jaci.2013.12.1077](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077)

•Wall LA, Wisner EL, Gipson KS and Sorensen RU (2020) Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. *Front. Immunol.* 11:522. doi: [10.3389/fimmu.2020.00522](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00522)

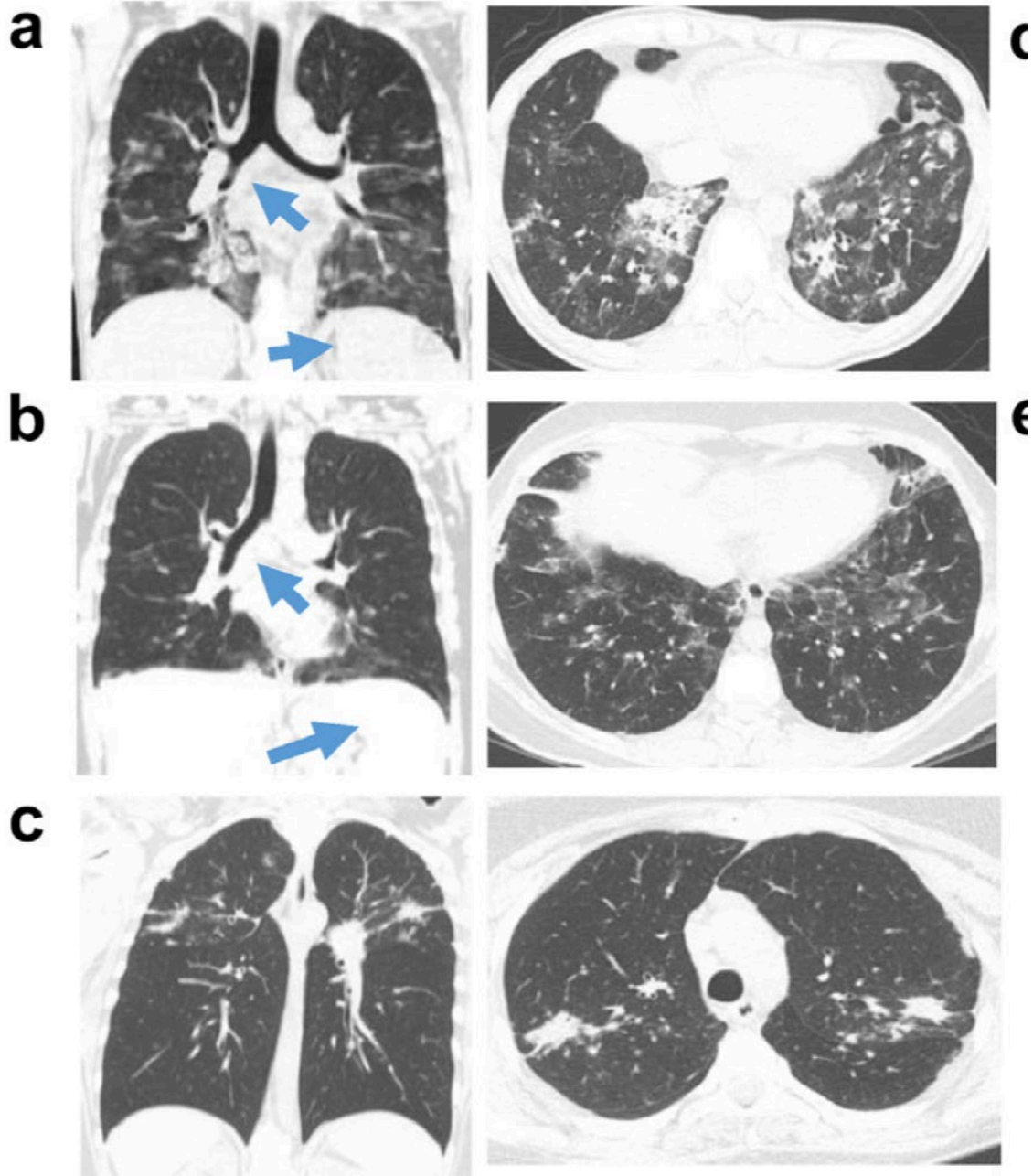
# PiY ve Akciğer Komplikasyonları

## Enfeksiyöz olmayan pulmoner bulgular:

- Primer veya sekonder maligniteler,
- Hava yolu sınırlı antiteler,
- Interstisyel akciğer hastalığı (İAH)
  - **GLILD** en sık
  - Önemli morbidite ve prematüre mortalite nedeni
- Benign lenfoproliferatif bozukluklar olarak ayrılabilir.



Metodolojik sınırlamalar nedeniyle, GLILD'in epidemiyolojisini tam olarak tanımlamak mümkün değildir.



Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik-HRCT:

- 1) Akciğer tutulumuna dair kanıt yok;
- 2) Hava yollarında kalınlaşma, bronşektazi, mukus tıkaçları ve tomurcuklanmış ağaç nodüleritesi ile karakterize YDIY ile ilişkili hava yolu hastalığı;
- 3) **GLILD** (Granülomatöz Lenfositik İnterstisyel Akciğer Hastalığı);
- 4) Organize pnömoni (OP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) ve lenfositik interstisyel pnömoni dahil olmak üzere diğer interstisyel akciğer hastalıkları.



# Genetik ve Akciğer İnflamasyonu

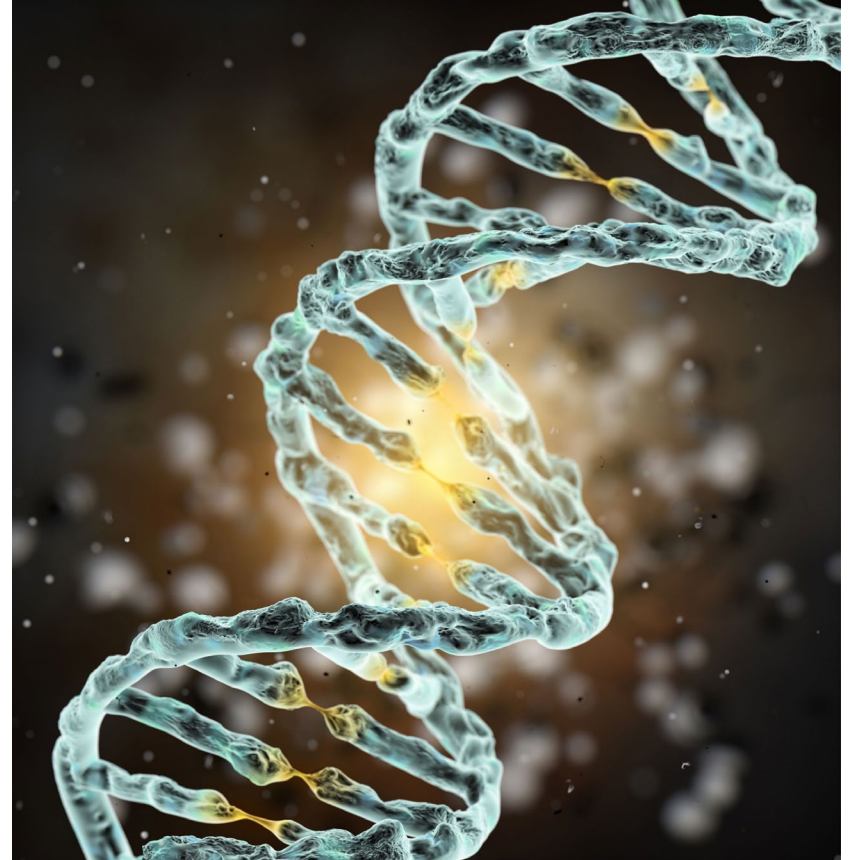
- \*Nature,2020: 1,318 PID tarandı:
- YDIY'li 443 hastanın ~%10'unda monogenik defektler bulundu.(WGS; Sporadik PID)
- CVID'yi taklit eden monogenik hastalıklar YDIY kohortunda gizleniyor olabilir!

**Antikor eksikliğinin genetik nedeni tespit edilirse, hasta CVID olmaktan çıkar ve spesifik genetik bağışıklık kusuru teşhisi konur.**

\*Thaventhiran JED, Lango Allen H, and Burren OS, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. Nature. 2020;583(7814):90–95 .

# Primer İmmün Yetmezlikler ve Akciğer İnflamasyonu: Hangi Genler?

- Histon-lizin N-metiltransferaz 2D (**KMT2D**)
- Recombination-activation gene 1 (**RAG1**)
- Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (**CTLA-4**),
- LPS-responsive beige-like anchor protein (**LRBA**),
- Nuclear factor kappa B subunit 1 (**NFKB1**),
- TNF superfamily member 13b (**TNFRSF13B**) (*TACI*)
- Signal transducer and activator of transcription 3 (**STAT3**) and 1 (**STAT1**).
- Gen mutasyonlarının hastalık başlangıcı, hastalık şiddeti ve ilerlemesi ve tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu açık değildir.
- LRBA veya CTLA-4 varyantları olan hastalarda abatacept !



## Bronşiektazi ve Mortalite/ Morbidite

Erişkin bronşiektazi hastalarında yaşa göre ayarlanmış mortalite, genel popülasyona kıyasla **2 kattan fazladır**.

### Mortalite belirteçleri :

- İleri yaş
- Düşük FEV1
- Düşük vücut kitle indeksi (VKİ)
- Hastaneye yatış öyküsü
- Sık alevlenme

İlerleyici havayolu hasarı, zamanla **solunum yetmezliği** ve **ölüme** yol açabilir.

Bronşiektazi, yaşam kalitesini belirgin şekilde bozar:

- **Günlük kalıcı solunum semptomları**
- **Yorgunluk**
- **Sık ve uzun hastane yatışları**
- Hastalığın çoğu zaman **tam kür sağlayamayan** kronik yapısı

# Non-KF Bronşiektazilerin Önemli Kısmı PIY Olabilir!

- **Primer immün yetmezlikler**, kistik fibrozis dışı bronşiektazi olgularının yaklaşık **%12–34'ünden** sorumludur.
- Kistik fibrozis dışı bronşiektazi vakalarının önemli bir kısmı **idiopatik** olarak sınıflandırılır.
- Ancak gelişmiş ülkelerde bronşiektazinin görece **nadir** görülmesi, bu olguların çoğunda altta yatan bir neden olabileceğini düşündürür.
- Olası altta yatan nedenler:
  - **Henüz tanımlanmamış enfeksiyonlar**
  - **İmmün sistem bozuklukları**
  - **Lokal savunma mekanizmalarında kusur**
  - **Mukosilyer klirens bozukluğu**

# İmmünolojik Tetkikler Genişletilirse 4 Kat Fazla Hasta Tanı Alabilir!

- 401 Bronşektazi hastası; gözlemsel çalışma,
- %44,6'sı, kılavuzlarda önerilen minimum pakete (Tam kan sayımı ve IgG,A,M)
- IgG alt sınıfları ve lenfosit alt grupları eklendiğinde immün yetmezliği teşhisi alabilmiş! (%39 Primer İmmün Yetmezlik)
- ERJ Open Research 2022 8(1): 00388-2021;  
DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00388-2021>

# ERS 2025:

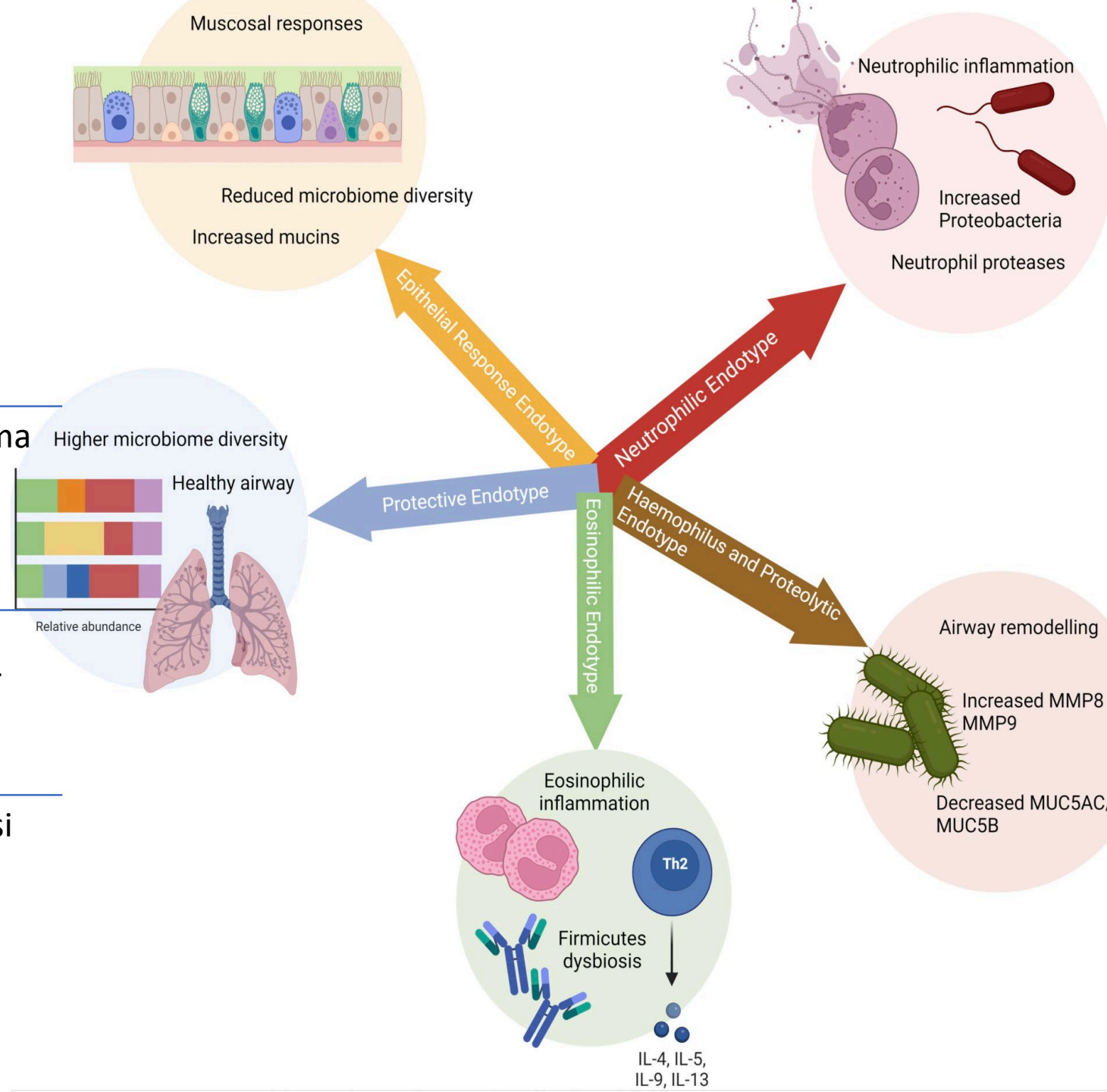
- *Bronşektazi tanısı yeni konmuş tüm hastalarda,*
- *serum immünoglobulinlerinin (IgG, IgM ve IgA) ölçümüyle immün yetmezlik,*
- *Total IgE, Aspergillus'a spesifik IgG ve IgE ölçümüyle ABPA ,*
- Ayrıca kan eozinofilleri ve mikobakteriyel mikroskopi ve kültür yoluyla NTM taraması yapılmalıdır.

# Bronşiektazi

Malesef sadece Ig ölçümü yeterli olmayabilir, ama bronşiektazi olsun ya da olmasın tekrarlayan pnömoni ile gelen tüm vakalara bakılmalıdır.

Başlangıçtaki immüoglobulin seviyeleri normal olsa bile, düşündürücü özelliklere sahip hastalar İmmünolojiye yönlendirilmelidir!

İmmünolojik testlerin yelpazesinin genişletilmesi sayesinde primer immün yetmezlik tanısı alan hastalar spesifik tedaviye erişebilirler.



# Tanımlamalar: Sık Görülen PİY alt tipleri

## Selektif IgA eksikliği:

- Nefelometrik ölçümde IgA <0,07 g/L) ve
- Diğer immünoglobulin seviyeleri normal.

## Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik:

- Düşük total serum IgG konsantrasyonları (yaş ortalamasının  $\geq 2$  SS altında) ve
- Düşük IgA ve/veya düşük IgM ile birlikte
- Düşük Class-Switched bellek B-hücreleri (yaşa bağlı normal değerinin <%70'i).
- Spesifik antikor yanıtında bozulma

# Tanımlamalar

## IgG alt sınıf eksikliği:

- Bir veya daha fazla IgG alt sınıfının (IgG1,2,3,4) persistan olarak düşük seviyeleri,
- Normal total IgG, IgA ve IgM serum seviyeleri ve
- T-hücre defektinin dışlanması.

## Selektif IgM Eksikliği:

- **IgG ve IgA normal sınırlarda iken IgM düzeyinin izole olarak düşük olduğu nadir bir primer immün yetmezlik**
- B hücre sayısı genellikle **normal**, Polisakkarit antijenlere yanıt **bozulabilir**
- T hücre fonksiyonu çoğunlukla normal, ancak bazı hastalarda: **CD4/CD8 dengesizlikleri**
- Yardımcı T hücre fonksiyonunda hafif defektler olabilir

# Tanımlamalar: Hiper IgM sendromları



Immüoglobulin sınıf değişim rekombinasyonunun (class-switch recombination, CSR) ve bazen de somatik hipermutasyonun bozulması sonucu gelişen,



Serum IgM düzeyinin normal ya da yüksek iken



IgG, IgA ve IgE düzeylerinin düşük olduğu grup



En sık neden, CD40L-CD40 yolak bozukluğu

# Tanımlamalar: Ağır kombine immün yetmezlik (Erişkinde Leaky-SCID)

Düşük veya olmayan CD3, CD4 veya CD8 T hücreleri;

Naif CD4 ve/veya CD8 T hücrelerinin azalması;

$\gamma\delta$ T hücreleri artışı; ve

Mitogen yanıt bozulması veya T-hücre reseptörü (TCR) uyarısına yanıt olarak proliferasyonun azalması veya olmaması.

Bu kriterler, yaşamın ilk yılında invaziv bakteriyel, viral, mantar veya fırsatçı enfeksiyonlar varlığında anlamlıdır.

# Tanımlamalar: Kombine immün yetmezlik

T-hücre kriterlerinden en az ikisinin varlığı gerekir:

Düşük CD3, CD4 veya CD8 T hücreleri (yaşa bağlı referans değerleri kullanılarak);

Düşük naif CD4 ve/veya CD8 T hücreleri;

$\gamma\delta$ T hücrelerinde artış ve

Mitogen veya TCR uyarısına yanıt olarak proliferasyonun azalması.

T hücre fonksiyon bozukluğunun ön planda olduğu, sıklıkla humoral kusurun da eşlik ettiği primer immün yetmezlik grubudur; tekrarlayan viral, bakteriyel ve fırsatçı solunum yolu enfeksiyonları ile bronşiektazi gelişebilir.

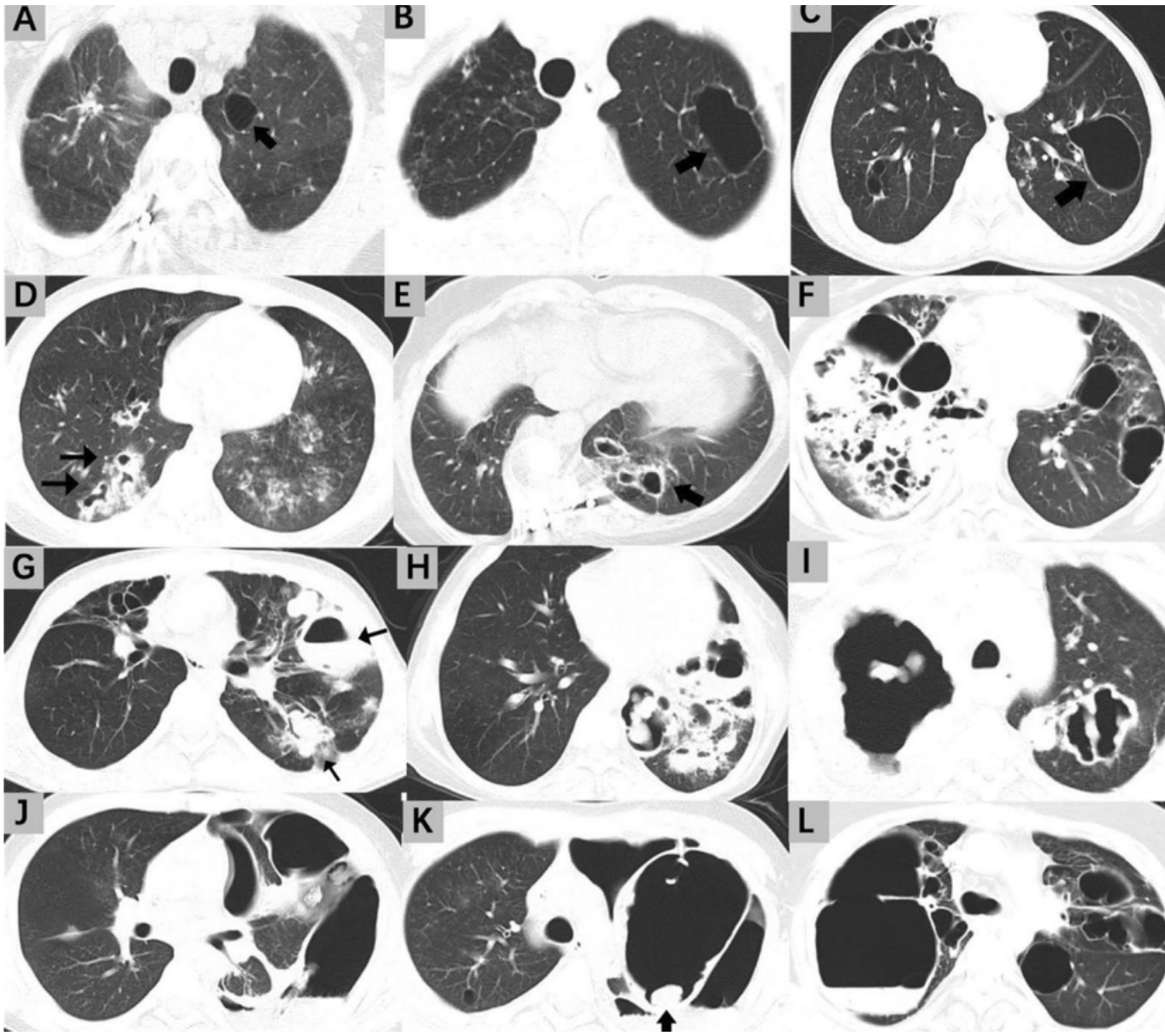
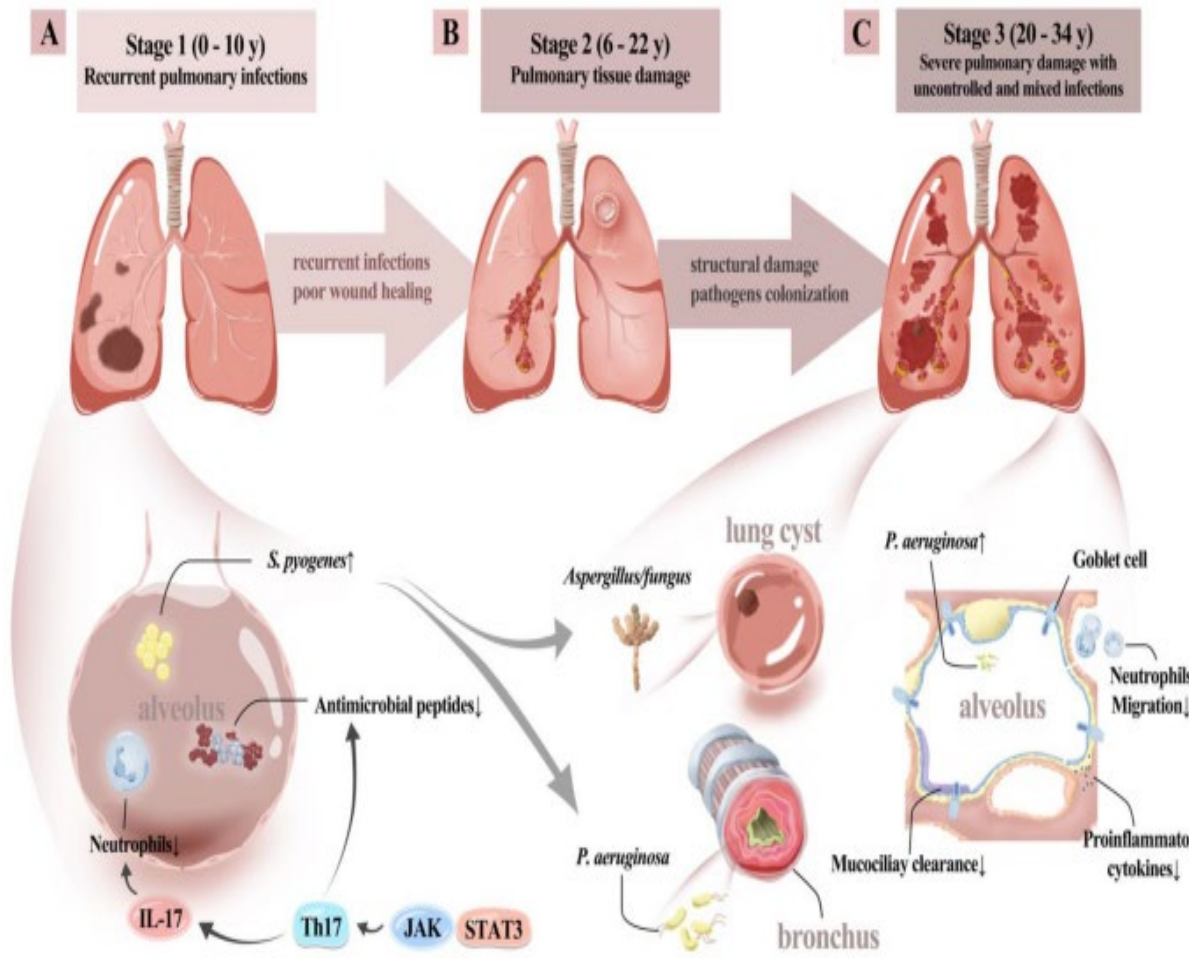
# Tanımlamalar



- **Hiper-IgE sendromu (özellikle STAT3-HIES):**
- Özellikle *Staphylococcus aureus* cilt apseleri (“soğuk apse”)
- Pnömoniler → pnömatosel gelişimi
- Kandidiyazis (özellikle mukokutanöz)
- **İmmün disregülasyon ve/veya bağ dokusu anomalileri**
- Kaba yüz görünümü, iskelet anomalileri
- Atopi, egzema, eozinofili
- Viral, Mantar, bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar
- Aspergillus, Pseudomonas

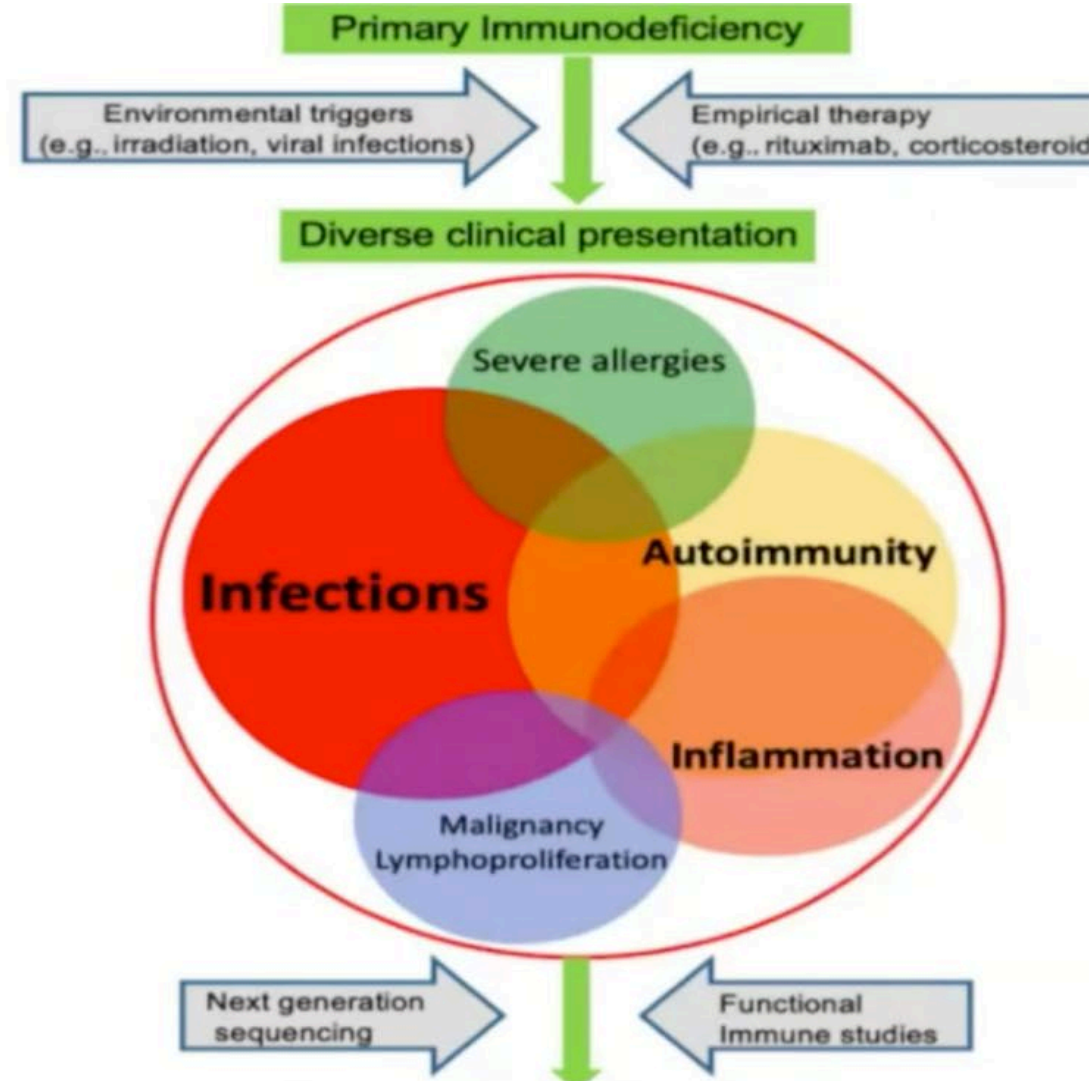
# Tanımlamalar

- Hiper-IgE sendromu



# Tanımlamalar:

- Bu kriterler,
- En az bir ciddi enfeksiyon (hastaneye yatış gerektiren)
- Bağışıklık düzensizliğinin göstergesi
  - (otoimmünite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, şiddetli egzama, lenfoproliferasyon veya granüloma gibi) ve/veya
- Malignite ve/veya
- Etkilenen bir aile üyesi varlığında anlamlıdır.



# Sekonder İmmün Yetmezlikler

- Hipogamaglobulinemi ve/veya lenfopeniye yol açabilecek PİY dışı nedenler
- HIV;
- Disemine viral/bakteriyel enfeksiyonlar
- Organ nakli veya graft versus host hastalığı;
- Splenektomi;
- Kemik iliği yetmezlikleri;
- hematolojik maligniteler (lenfoma, lösemi ve multipl myeloma); ve immünosupresif/immunomodulator ajanlar (kemoterapi, uzun süreli steroidler, DMARDlar ve monoklonal antikolar).
- Malnutrisyon, malabsorbsiyon, Nefrotik sendrom, Protein kaybettiren enteropariler, yanık
- Tüm vücut Radyoterapi

Doğuştan  
Bağışıklık  
Hatalarında  
Tedavi  
Yaklaşımları

-Koruyucu ve Destekleyici  
Tedaviler

-Spesifik Tedaviler

-İmmun Sistemin Yeniden  
Yapılandırıldığı Tedaviler

# PiY'lerde Tedavi

## Koruyucu ve Destekleyici Tedaviler

## Spesifik Tedaviler

## İmmün Sistemin Yeniden Yapılandırıldığı Tedaviler

- Genel bakım, beslenme
- Enfeksiyonlardan korunma
- Enfeksiyonların tedavisi
- Antimikrobiyal profilaksi
- Kan ürünlerinin ışınlanması
  - Aşılama uygulamaları

- İmmünglobulin replasman tedavisi (IVIG/SCIG)
- Sitokinler (G-CSF, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ )
  - Trombopoetin reseptör agonistleri
- Enzim replasman tedavisi
- Granülosit transfüzyonu
- Hedefe yönelik tedaviler

- Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
- Timus nakli
- Gen tedavisi

# Tedavide Amaç

Enfeksiyonları azaltmak, önlemek, enfeksiyon gelişirse hızlıca tedavi etmek,

İmmün yetmezliğe eşlik eden hastalıkları tedavi etmek,

Hastaların yaşam kalitelerinin arttırılması,

Organ hasarlarının engellenmesi,

Malnütrisyonun önlenmesi, büyüme ve gelişmenin iyileştirilmesi.

# Enfeksiyonlardan Korunma



GENEL TEMİZLİK  
KURALLARINA UYULMALI,



EL VE AĞIZ-DİŞ TEMİZLİĞİ  
SAĞLANMALI,



SİGARA DUMANINA  
MARUZİYET ÖNLENMELİ,



ENFEKSİYONLU  
BİREYLERLE TEMASTAN,  
KALABALIK  
ORTAMLARDAN  
KAÇINILMALI,



TEMİZ VE GÜVENİLİR İÇME  
SUYU KULLANILMALI,



ASPERGİLLUS VE MANTAR  
ENFEKSİYONUNA  
YATKINLIK İLE SEYREDEN  
KR. GRANÜLOMATÖZ  
HASTALIK VB HASTALAR  
İNŞAAT ALANLARINDAN  
UZAK DURMALI

# Enfeksiyonların Tedavisi

Kültür sonuçları beklenmeden olası enfeksiyon ajanına yönelik

Daha uzun süre ab kullanımı, daha uzun süre hastane yatışı

Daha geniş spektrumlu ab

Atipik-fırsatçı enfeksiyona yatkınlık nedeniyle daha ayrıntılı değerlendirme ve moleküler testler

Ab tedavisine yeterli yanıt alınamıyorsa; fungal, mikobakteriyel, CMV gibi viral, Pneumocystis jirovecii gibi atipik, fırsatçı enfeksiyonlar akla gelmeli

## Antimikrobiyal profilaksi

Yaygın enfeksiyonlar ?

Fırsatçı enfeksiyonlar ?

Belirli bir patojene yatkınlık ?

Uygun antiviral, antifungal ve/veya antibakteriyal profilaksi başlanmalıdır.

# Primer İmmün Yetmezliklerde Antimikrobiyal Profilaksi

- **PJP profilaksisi:** TMP-SMX
- (Aynı zamanda gastroenterit ve İYE eşlik ediyorsa PJP profilaksisi hedeflemediğimiz immün yetmezliklerde de tercih edilebilir)
- Ön planda antikor eksikliği varsa bronşiektazide makrolidler ilk seçilecek ajanlardır.
- **TMP-SMX (Bactrim Forte)**  
→ **160/800 mg (1 tablet) günde 1 kez, haftada 3 gün** (*alternatif: günlük 1x1 düşük doz veya gün aşırı*)
- **Antiviral Profilaksi (HSV/VZV)**
- **Asiklovir**  
→ **400 mg günde 2 kez**
- **Antifungal Profilaksi**
- **Flukonazol**  
→ **100–200 mg/gün**  
(*yüksek riskte genelde 200 mg tercih edilir*)

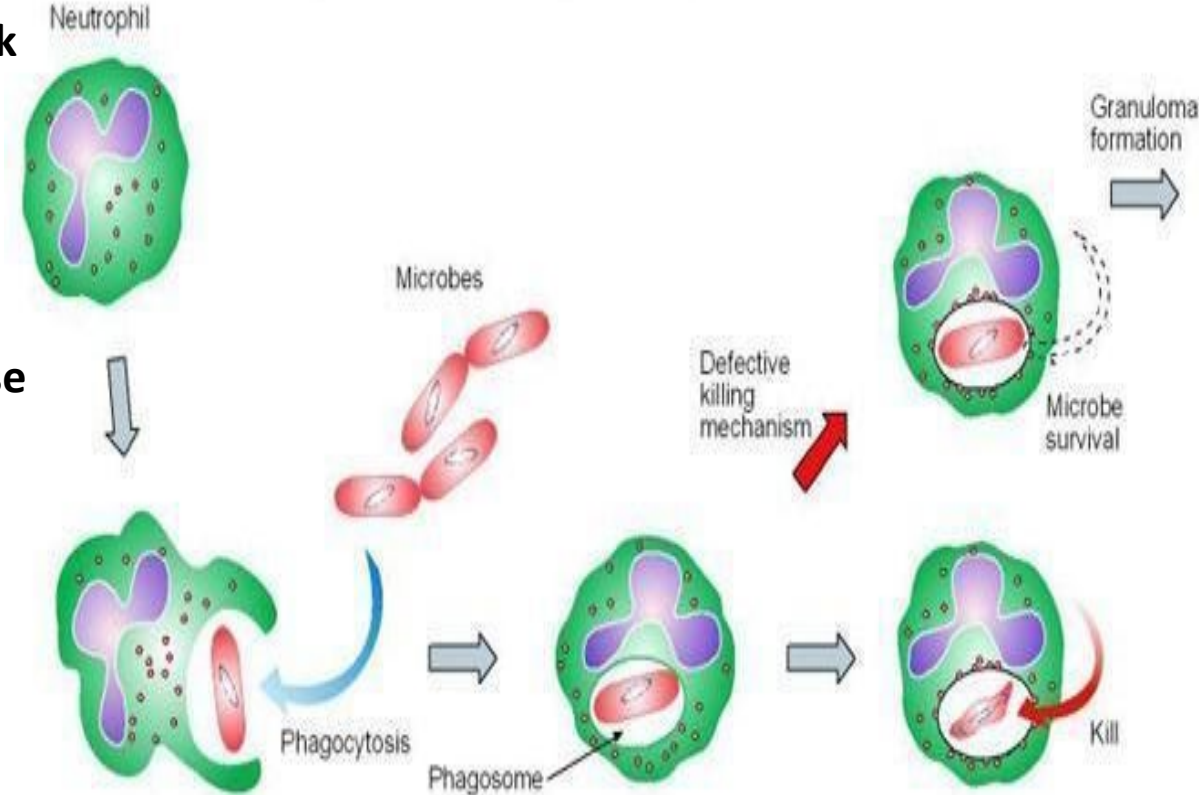
# Primer İmmün Yetmezliklerde Antimikrobiyal Profilaksi

- **Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)**
- **Antibakteriyel (PJP):** TMP-SMX 5 mg/kg/gün  
→ Haftada 3 gün, tek doz
- **Antiviral (HSV):**
  - Yenidoğan: Asiklovir 12.5 mg/kg/doz PO günde 2 kez
  - Alternatif: 8 mg/kg/doz IV
  - Yenidoğan: 750 mg/m<sup>2</sup>/gün IV veya 30 mg/kg/gün PO (3 doza bölünerek)
- **Antifungal:** Flukonazol 200 mg/gün (ALT-AST takibi)
- **RSV:** Palivizumab 15 mg/kg/ay (IM, RSV sezonunda)

# Kronik Granülomatöz Hastalık- Profilaksi

- **Fagositlerin oksidatif öldürme mekanizmasında bozukluk** ile seyreden, NADPH oksidaz defektine bağlı **fagosit fonksiyon bozukluğu**
- **Reaktif oksijen türleri / respiratory burst oluşumu bozulur** ve bakteriler ile mantarların intraselüler öldürülmesi yetersiz kalır.
- **Tekrarlayan ağır bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, akciğer enfeksiyonları, deride ve iç organlarda yaygın apse oluşumu ve granülomatöz inflamasyon** ile karakterizedir.
- Erişkin hastalarda bronşiektaziye yol açabilen nadir fakat önemli nedenlerden biridir.
- **TMP-SMX → 160/800 mg günde 1–2 kez**
- **İtrakonazol → 200 mg/gün**

## Chronic Granulomatous Disease



Under normal circumstances, neutrophils (and other phagocytes) detect and ingest microbes present in inflamed tissue. The microbes are killed by release of antimicrobial granules into the phagosome as well as the generation of reactive oxygen species (ROS) produced by the NADPH oxidase complex. A sudden increased uptake of oxygen during this process is known as the respiratory or oxidative burst. Defective NADPH oxidase function allows survival of the microbes and leads to the formation of a granuloma.

# Hiper IgM Sendromu - Profilaksi

- **TMP-SMX (Bactrim Forte)**  
→ **160/800 mg (1 tablet) günde 1 kez, haftada 3 gün**  
*(alternatif: günlük 1x1 düşük doz veya gün aşırı)*
- → **Cryptosporidium için temel yaklaşım: güvenli su ve maruziyet önleme ve *Azitromisin***

# Primer İmmün Yetmezliklerde Antimikrobiyal Profilaksi

**Makrolid (bronşiektazi/CVID)**  
→ Azitromisin 250 mg haftada 3 gün

Dozlar risk ve fenotipe göre titre edilir

Böbrek fonksiyonu ve ilaç etkileşimleri mutlaka kontrol edilir

NTM dışlanmalıdır.

# PIY, Bronşiektazi ve Aşılama



- **Influenza, Pnömonokok, COVID-19, RSV, rekombinant zoster, HPV**
- **İnaktive/cansız aşıların güvenlidir** ve çoğu hastada uygulanması gerekir.
- Ancak yanıtın derecesi immün defektin tipine göre değişir, spesifik moleküler defekte bağlı olsa da erişkin PIY'lerde bir miktar yanıt alınır
- **İnfluenza**
- Bronşiektazili immün yetmezlik hastasında **her yıl inaktive influenza aşısı** yapılır.
- Solunum yolu alevlenmelerini doğrudan tetikleyebilen viral enfeksiyonlar nedeniyle bu aşı özellikle önemlidir.

# Aşılama

---

- **influenza**
- Bronşiektazili immün yetmezlik hastasında **her yıl inaktive influenza aşısı** yapılır.
- Solunum yolu alevlenmelerini doğrudan tetikleyebilen viral enfeksiyonlar nedeniyle bu aşı özellikle önemlidir.



# Aşılama

- **Pnömonokok**
- Pnömonokok aşısı bu grupta mutlaka yapılmalı.
- Ancak: **spesifik antikor eksikliği değerlendirmesinde tanı için polisakkarit aşılanmanın ÖNCE yapılması gerekir.**
- **pnömonokok antikorları** ve gerekirse **pnömonokok aşı yanıtı** tanısız olarak kullanılabilir!
- **Serotip spesifik pnömonokokal antikor bazal değeri bak** → Saf polisakkarit aşı ile (Pneumovax 23) aşıla → 6-8 hafta sonra tekrar antikor yanıtı bak.
- Korunulan suş sayısı ya da total titrede en az 2-4 akt artış olmalı. → Yoksa hasta spesifik antikor eksikliği tanısı alır; izohemaglitinin titreleri ile birlikte tanısız yaklaşımda ve takip eden kararlarda çok kritik.
- Yanıt değerlendirmenin ardından konjuge pnömonokok aşısı mutlaka yapılır.
- Güncel CDC erişkin çizelgesinde sıralama ters, tanı aşamasında polisakkarit yanıt değerlendirme şansımızı elimizden alıyor.
- Çok ağır hipogamalarda ya da enfeksiyonun ağır olduğu vakalarda 6-8 haftalık bekleme süresi hastayı riske atıyorsa direk konjuge aşı ve yanıt değerlendirme yapmadan IgRT başlanır.

# Aşılama

- **RSV**
- CDC'nin 2026 erişkin rehberine göre RSV aşısı **75 yaş ve üzerindeki tüm erişkinlere ve 50–74 yaş arasında olup ağır RSV riski taşıyanlara** önerilmektedir; risk faktörleri arasında **kronik akciğer hastalığı ve zayıflamış immün sistem** sayılır.
- Klinik immünoloji pratiği: RSV aşısı PİY tanısı olan hastaya yaştan bağımsız yapılır.
- Kabaca her hasta Influenza, Pnömonokok (polisakkarit + konjuge) ve RSV ile aşılanır.

# PiY'lerde Tedavi

## Koruyucu ve Destekleyici Tedaviler

- Genel bakım, beslenme
- Enfeksiyonlardan korunma
  - Enfeksiyonların tedavisi
- Antimikrobiyal profilaksi
- Kan ürünlerinin ışınlanması
  - Aşılama uygulamaları

## Spesifik Tedaviler

- İmmünglobulin replasman tedavisi (IVIG/SCIG)
- Sitokinler (G-CSF, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ )
  - Trombopoetin reseptör agonistleri
- Enzim replasman tedavisi
- Granülosit transfüzyonu
- Hedefe yönelik tedaviler

## İmmün Sistemin Yeniden Yapılandırıldığı Tedaviler

- Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
  - Timus nakli
  - Gen tedavisi

# Tedavi: Immünglobulin Replasman Tedavisi

- 3-4 haftada bir intravenöz
- Haftalık subkutan
- Aylık kolaylaştırılmış (Hyaluridaz enzimi içeren) subkutan Ig replasmanı yapılabilir
- Doz 0.4-0.8 gr/kg; Ig biyolojik bir moleküldür.
- Her hastayı enfeksiyondan koruyan doz farklıdır.
- Doz titre edilmelidir, bireyselleştirilmelidir.
- Bronşiektazi hastalarında daha yüksek Ig dozlaması önerilmektedir.
- Dozun artırılmasının yanı sıra, infüzyonlar arasındaki aralığın kısaltılması veya deri altı IgG (SCIg)'e geçiş gibi teknikler faydalı olabilir



# Tedavi: Immüoglobulin Replasman Tedavisi

- Bronşektazi hastaları, bronşektazi olmayanlara göre aynı çukur IgG seviyesine ulaşmak için iki kat fazla replasman gerektirebilir;
- IgG'nin artan kayıpları veya metabolizması nedeniyle i olabilir.
- Pratikte başlangıç noktası ayda 0.6 g/kg'dan az olmamalı.
- Pratik başlangıç 0.6 g/kg/ay, sonra 0.1 g/kg/ay artışlarla titrasyon
- Hasta yılda 3 veya daha fazla enfeksiyon geliştirirse, doz artırılmalıdır.
- Hedef çukur seviyeyi tutturmak yerine enfeksiyonları önlemek olmalıdır.
- IgRT altında da tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarını durdurmak için uzun süreli veya profilaktik antibiyotik tedavisi gerekebilir.



# PIY'de IgRT Endikasyonları

B hc yokluğuna bağlı agamaglobulinemi,

Bozulmuş spesifik antikor yanıtı ile hipogamaglobulinemi,

Normal Ig dűzeyleri ile birlikte bozulmuř spesifik antikor fonksiyonu,

Normal antikor fonksiyonu ile birlikte hipogamaglobulinemi,

İzole IgG alt grup eksikliği ile birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar,

Genetik olarak tanımlanmıř bir PIY'de kompleks bir imműn yanıt nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar

Antikor üretimi bozulmuş  
primer immün yetmezlik tanısı  
olan tüm hastalar

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK  
(antikor üretimi bozuk olan)  
+ BRONŞİEKTAZİSİ olan her  
hasta IGRT hakeder.

Kanıtlanmış spesifik antikor  
eksikliği olan sekonder immün  
yetmezliği olanlar

ANTİKOR KALİTESİNDE  
BOZULMA/EKSİLME  
OLAN TÜM HASTALAR  
IGRT HAKEDER

Serum IgG seviyesi <4 g/L olan  
hastalardan ise:

- 1) yılda üç veya daha fazla alevlenme;
- 2) bir önceki yıl içinde bir veya daha fazla sistemik enfeksiyon;
- 3) önceki yıl bakteriyel enfeksiyon nedeniyle bir veya daha fazla hastaneye yatış;
- 4) tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle düşük yaşam kalitesi.

# Bronşiektazili Erişkin İmmün Yetmezlik Hastasını Yönetirken;

Standart bronşiektazi bakımını mutlaka sürdürürken, altta yatan immün defekti hedefe yönelik biçimde daha agresif yönetmek gerekir.

Özellikle antikor yetmezliğinde “normal” kabul edilen Ig replasmanı çoğu zaman yeterli olmaz;

Bronşiektazi geliştikten sonra hedef genelde enfeksiyonları baskılayacak daha yüksek çukur IgG düzeyi (10 g/L) ve daha düşük alevlenme sayısıdır.

# İmmünoglobulin Replasman Tedavisinin Optimize Edilmesi

Solunum yolu enfeksiyonları devam eden hastalarda bronşektazi progresyon riski artmaktadır.

Güçlü antikor yanıtı üretemeyen hastalar için IgRT, akciğer enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayan ve bu ilerlemeyi yavaşlatan en önemli araçtır.

Daha yüksek IgG çukur seviyeleri, pnömoniye karşı korumanın yanı sıra, bronşektazinin sessiz ilerlemesine karşı da koruyucu bir fayda sağlayabilir. (İmmünmodulator etki)

Çukur seviyelerinin yaş için fizyolojik normalin altına düşmesine asla izin verilmemelidir.

Bronşektazi hastaları için 10 g/L çukur IgG optimal olarak kabul edilebilir.

# Bronşiektazili Erişkin İmmün Yetmezlik Hastasını Yönetirken

- “Doz/interval yetersizliği” lehine olan durumlar:
- Yıllık alevlenmelerin sürmesi,
- Tekrarlayan pnömoni,
- Antibiyotik ihtiyacının devam etmesi,
- HRCT progresyonu,
- SFT parametrelerinde bozulma,
- IVIG son haftasında belirgin “wear-off”, veya yeterli çukur düzeye rağmen klinik başarısızlık.

# Bronşiektazili Erişkin İmmün Yetmezlik Hastasını Yönetirken;



“Doz/interval yetersizliği”ne karar verdik,  
nasıl yapalım?



Bu durumda yaklaşım genelde aynı üründe  
dozu artırmak, IVIG aralığını kısaltmak ya  
da SCIG’e geçmek şeklindedir.



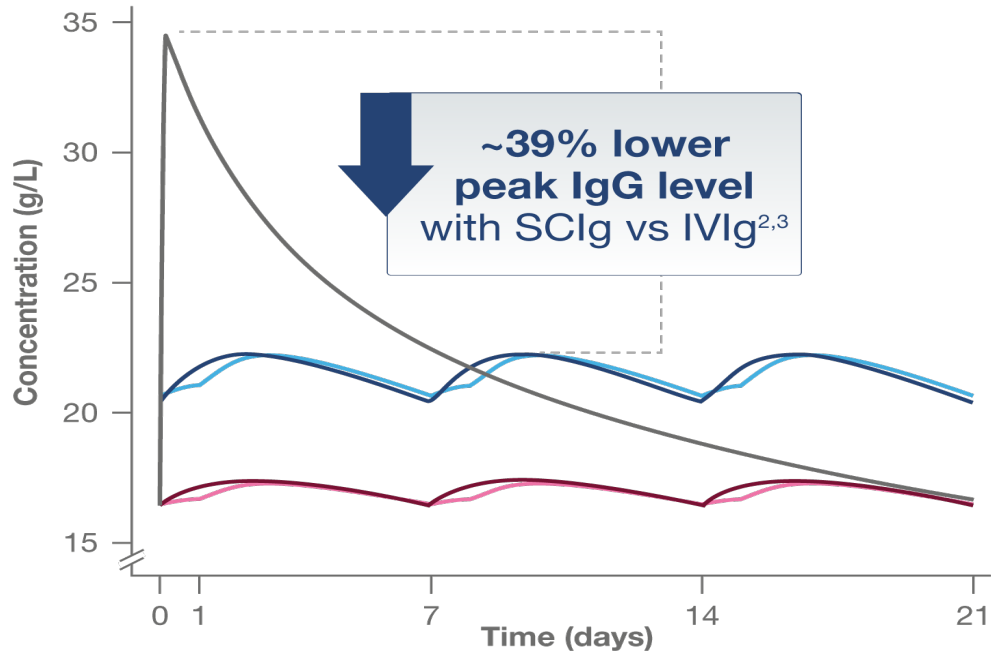
0.1 g/kg/ay artışlarla titrasyon uygun



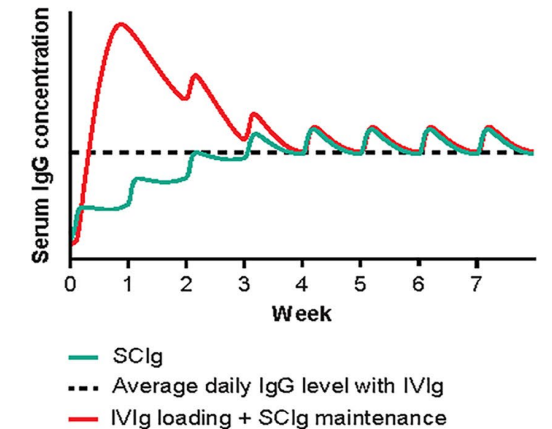
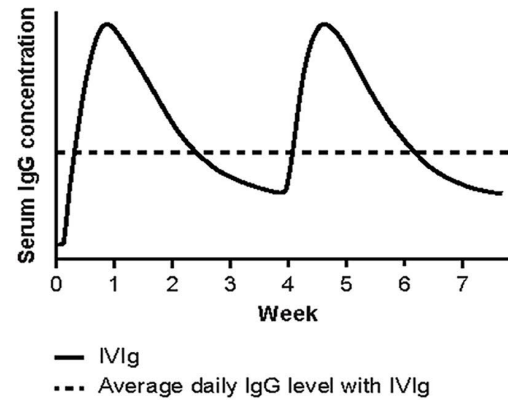
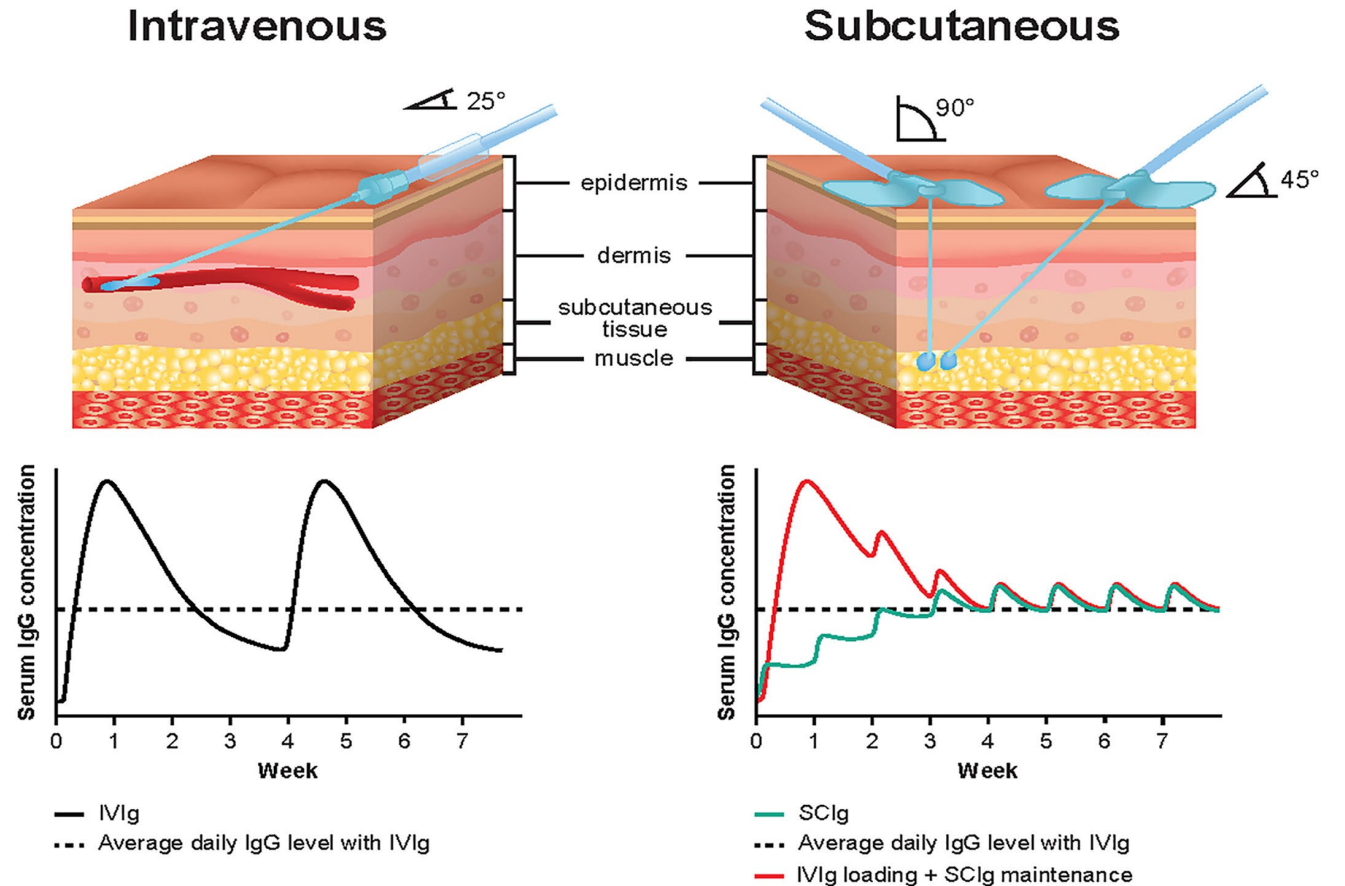
Çünkü yalnız laboratuvar hedefi değil,  
alevlenme ve alt solunum yolu  
enfeksiyonlarının baskılanması esastır.

# İmmünoglobulin Replasman Tedavisinin Optimize Edilmesi

- Daha kararlı çukur IgG düzeyleri ve güvenlik profili nedeni ile ScIGRT'ye geçiş öncelenmelidir.



- 1 g/kg IVIg every 3 weeks
- 0.4 g/kg Hizentra once-weekly
- 0.4 g/kg Hizentra (total dose) twice-weekly
- 0.2 g/kg Hizentra once-weekly
- 0.2 g/kg Hizentra (total dose) twice-weekly



# SCIG'e Geçiş Ne Zaman Özellikle Mantıklı

- IVIG ile son hafta kötüleşenler,
- Venöz erişim sorunu olanlar,
- Sistemik infüzyon reaksiyonu yaşayanlar,
- Ev temelli tedavi isteyenler ve
- Daha stabil çukur igg düzeyi gerektirenler.
- Meta-analizlerde haftalık SCIG, aylık IVIG'ye göre ortalama daha yüksek ve kararlı bazal IgG sağlamış ve SCIG'de daha yüksek IgG ile daha düşük enfeksiyon oranı arasında ilişki gösterilmiştir.

# IVIG? SCIG?

## IVIG daha uygun

Yaygın cilt lezyonu,

Cilt ve cilt altı yağ dokusunun eksikliği,

Ciddi trombositopeni,

Antikoagülan kullanımı

## SCIG daha uygun

KBH, Hipoalbuminemi, Protein kaybı

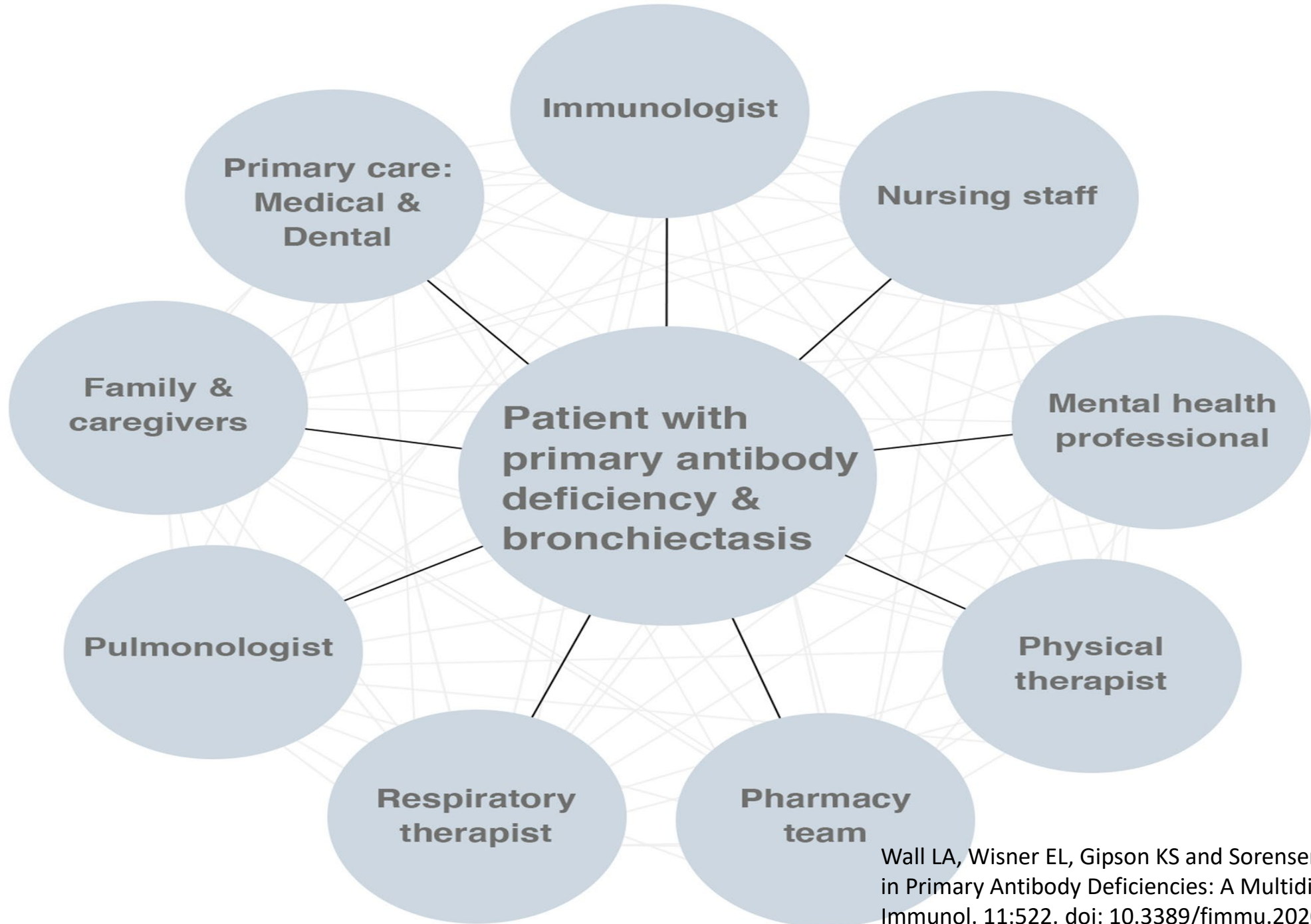
KVS hastalığı olanlar,

İnfanlarda,

Obezlerde,

iv damaryolu sorunlu kişilerde

IVIG	SCIG
3-4 haftada bir	Haftada bir
Daha çok volüm	Daha az
2-6 saatte infüzyon	30-90 dak infüzyon
Yüksek doz mümkün	Sınırlı alan
Ig G seviyesinde dalgalanma	Kararlı serum Ig G
Sağlık personeli gerek	Kendi, arkadaşı, ailesi
Hastanede	Evde
Infüzyon bölgesinde rxn nadir	Sık rxn Şişlik, eritem, kaşıntı : birkaç saat-birkaç gün
Sistemik rxn sık, öz ilk birkaç rxnda	nadir
Kendi kendine uygulamak istemeyenler	Yaşam kalitesinde belirgin artış
Daha pahalı	Daha ucuz



Wall LA, Wisner EL, Gipson KS and Sorensen RU (2020) Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. *Front. Immunol.* 11:522. doi: 10.3389/fimmu.2020.00522

# Sık kullanılan hedefe yönelik tedaviler

- **Sirolimus** → mTOR → CTLA-4 eksikliği, APDS
- **Abatacept / Belatacept** → B7-CD80/86 → CTLA-4 eksikliği, LRBA eksikliği
- **Anakinra / Canakinumab / Rilonacept** → IL-1 yolu → otoinflamatuvar sendromlar
- **Tocilizumab** → IL-6R → STAT3-GOF
- **Etanercept / İnfliksimab / Adalimumab** → TNF- $\alpha$  → SAVI, CANDLE, PAPA, Blau
- **Ruksolitinib / Tofacitinib / Baricitinib** → JAK inhibitörleri → STAT1/3-GOF, CANDLE
- **Ustekinumab** → IL-12/23 p40 → APDS, CGD ilişkili IBH
- **Leniolisib** → PI3K $\delta$  → APDS
- ADA-SCID: enzim replasmanı

# PIY'in İnflamatuvar Komplikasyonlarında:

- Prognoz kötü
- Etkin, erken ve güvenli tedavinin başlanması şart
- Sekonder enfeksiyon riski / organ hasarının önlenmesi
- İmmün yetmezliği var zaten, bir de immün supresif mi vereyim? **EVET**
- İmmün disregülasyon tedavi edildiğinde enfeksiyonlar da azalıyor olabilir!



# PIY ve Gen Tedavisi

- **Onaylı:**

- **ADA-SCID** (Strimvelis, **ADA eksikliğine bağlı SCID** hastalarında, uygun HLA-uyumlu akraba vericisi olmayanlar için endikedir.)
- **Wiskott-Aldrich sendromu (Waskyra (etuvetidigene autotemcel)** FDA tarafından Aralık 2025'te onaylandı.)

- **Klinik çalışma / gelişmekte olan uygulamalar:**

- **X-linked SCID**
- **Artemis-SCID**
- **X-linked CGD**
- **LAD-1**

Table S1. Systems approach to IEI manifestations.

<b>System</b>	<b>Examples of presentations</b>
Pulmonary	Respiratory infections, interstitial lung disease, bronchiolitis obliterans, pulmonary alveolar proteinosis, recurrent serositis
Dermatologic	Infectious skin findings, erythroderma, eczematous lesions, cutaneous granuloma, vitiligo, psoriasis, photosensitive malar rash
Gastrointestinal	Chronic diarrhea, malabsorption, eosinophilic esophagitis, gastritis, inflammatory bowel disease, enteropathy, celiac-like disease, hepatitis, hepatomegaly, cirrhosis, cholangitis, biliary fibrosis, malignancies
Rheumatological	Vasculitis, arthritis, uveitis, systemic lupus erythematosus-like syndrome, sarcoidosis, dermatomyositis-like syndromes
Endocrine	Type I diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, growth failure
Hematologic	Immune thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia, lymphoma

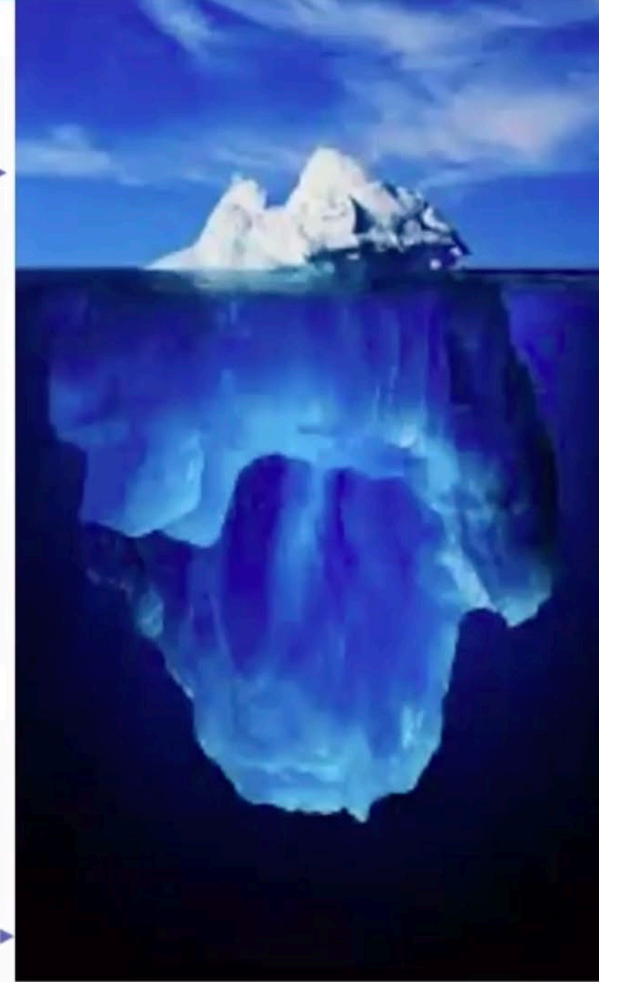
## Buz Dağının EN Görünmeyen Kısmı: İleri Yaşta Ortaya Çıkan Nadir İmmün Yetmezlikler

Özellikle net tanısı olmayan hastalar

Erişkin hastalar için: Bir bulgusu dominant olup bu semptom için tedavi gören hastalar (Diyabet gibi)

Mutasyon hafif olup az etkilenen veya bulguların ileri yaşlarda ortaya çıktığı hastalıklar

Birkaç genin taşıyıcılığının birlikteliği ile ortaya çıkan net bulgusu olmayan hastalıklar



# PİY ve Geciken/ Geç Tanı

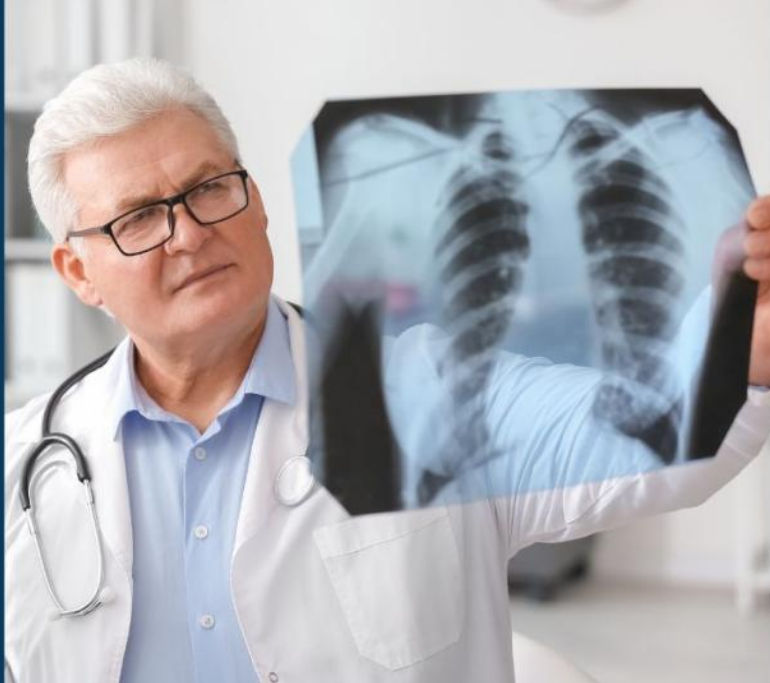
- Tanısal gecikmeler, yetişkinlikte ortaya çıkan PİY'lerin önemli bir nedenidir.
- Tanısal gecikme: PİY semptomlarının başlangıcı ile tanı zamanı arasındaki süre olarak tanımlanır.
- Toplumda da hekimlerde de PİY konusundaki farkındalık eksik ☹
- Uygun tanı koymak için gereken teknolojiye erişimin önündeki engelleri var.
- Kanada, Vancouver'dan yapılan bir araştırma, semptom başlangıcı ile genetik tanı yaşı arasında ortalama gecikme: 16.1 yıl! \*

# SONUÇ

- İmmünolojiye hızlı yönlendirmek ÇOK ÖNEMLİ
- Bazen immünolojik testler normal olabilir; tanı için genetik testler gereklidir.
- Klinik şüphe olan tüm hastalar, tarama testleri normale bile bir immünoloğa yönlendirilmeli
- Hastaların moleküler tanısı hedefe yönelik tedavi alabilmeleri için kritik
- Enfeksiyona ek olarak / enfeksiyon olmasa da immün disregülasyon bulguları açısından hepimiz uyanık olmalıyız:
  1. Otoimmünite
  2. Otoinflamasyon
  3. Granülamatöz İnflamasyon
  4. Ciddi atopi/ yüksek Eos/ yüksek IgE
  5. Malignite (1.4 ila 5 kat risk artışı)
- Bulgulardaki çeşitlilik nedeniyle PİY'nin pek çok komplikasyonu için geleceğin yaklaşımı **bireyselleştirilmiş tıp** olacaktır!

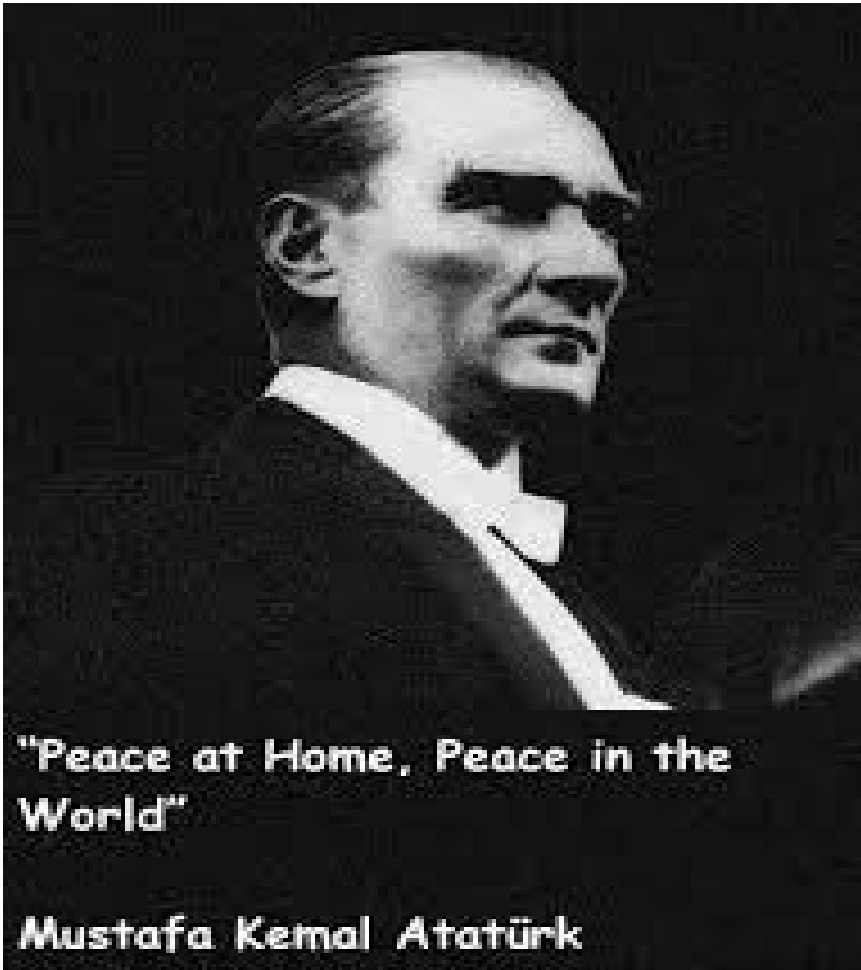
NEW ARTICLE

Address lung disease early with primary immunodeficiency



- PİY'de akciğer hastalığının erken belirtilerinin tanınması, hızlı tanı ve tedavi, uzun vadeli mortalite ve morbiditenin iyileştirilmesi, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi ve azaltılması için önemlidir.

“Pulmonary disease is the most common cause of end-organ damage in patients with immunodeficiency,” said Dr. Antoine Azar, interim director of the Division of Allergy and Clinical Immunology and director for the [Adult Primary Immunodeficiency Center at Johns Hopkins University](#), [who spoke on PI and respiratory health at the 2024 PI Conference](#).



İlginize teşekkür ederim.

AÜTF İç Hastalıkları Erişkin İmmün Yetmezlik ve İmmünolojik Hastalıklar Polikliniği- ve PİY takip polikliniği PİY şüphesi ile yönlendirilen tüm hastalara randevusuz aynı gün hizmet vermektedir.

iletişim:  
altiners@ankara.edu.tr