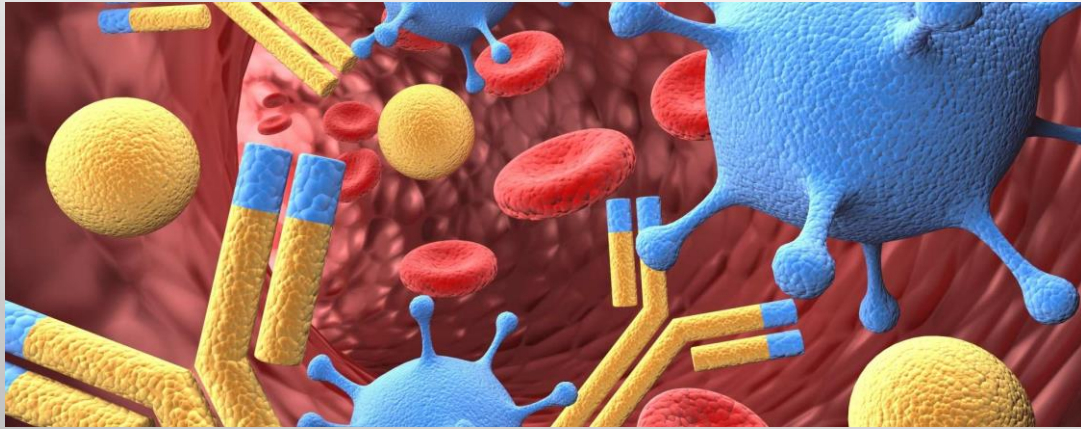


# KLİNİK İMMÜNOLOJİ DOĞUŞTAN GELEN BAĞIŞIKLIK KUSURLARINA GENEL YAKLAŞIM



DR BURCU ÇOBAN

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

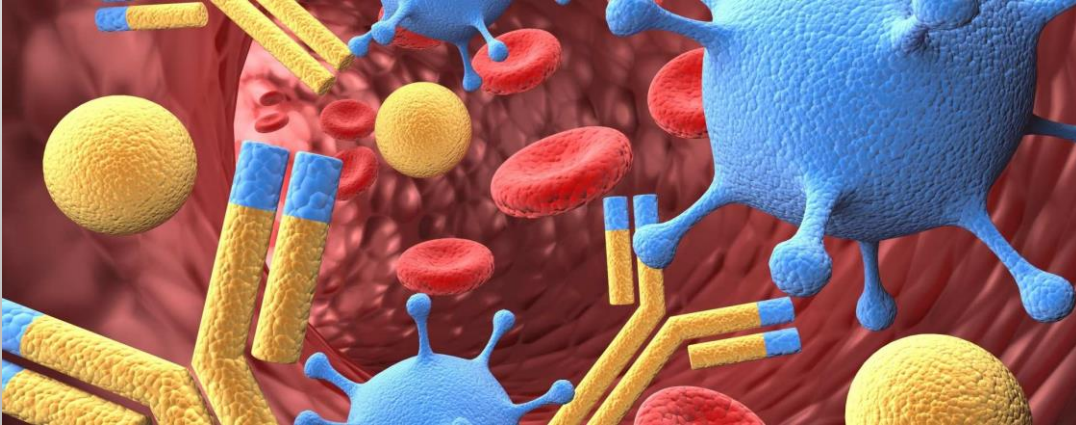
GÖĞÜS HASTALIKLARI ABD

ERİŞKİN ALERJİ-İMMÜNOLOJİ BD

# SUNUM AKIŐI

- PRİMER İMMUN YETMEZLİK TANIM VE SINIFLANDIRMASI
- PİY LERDE TANISAL BASAMAKLAR
  - KLİNİK VE FİZİK MUAYENE
  - TEMEL VE İMMUNOLOJİK LABORATUVAR TESTLERİ
  - GENETİK ANALİZ
- PİY LERDE TEDAVİ
- PİY LERDE AŞILAMA VE PROFİLAKSİ
- PİY VE GLILD (GRANULOMATOUS LYMPHOTIC INTERSTITIAL LUNG DISEASE)
- CVID
- SELEKTİF İGA EKSİKLİĞİ
- İMMUN DİSREGULASYON BOZUKLUKLARI
- AYIRICI TANIDA SEKONDER İMMUN YETMEZLİKLER
- ÖZELLİKLE ALERJİK HASTALIKLARA YATKINLIKLA GİDEN GENETİK VARYASYONLAR

# KLİNİK İMMÜNOLOJİ DOĞUŞTAN GELEN BAĞIŞIKLIK KUSURLARINA GENEL YAKLAŞAMAYIŞ



- DR BURCU ÇOBAN
- ULUDAĞ İNİVERSİTESİ TIP FAKİLTESİ HASTANESİ
- GİĞİS HASTALIKLARI ABD
- ERİŞKİN ALERJİ-İMMİNOLOJİ BD





ASIL YAŞANACAK OLAN

i M M U N            Y E T M E Z L i K

B  
U  
L  
A  
C  
A  
S  
I

?????????

???????



# DOĞUŞTAN GELEN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI (IEI=INBORN ERRORS OF IMMUNITY) (PRİMER İMMUN YETMEZLİK)



- **Primer İmmun Yetmezlikler (PIY)** olarak da bilinen doğuştan gelen bağışıklık kusurları enfeksiyonlara, otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklara, alerjiye, maligniteye karŐı artmıŐ duyarlılıkla kendini gösterir.
- Uluslararası İmmunoloji Dernekler Birliği (IUIS), bu hastalara tanı koymada rehberlik etmesi adına fenotipik bir sınıflandırma oluŐturmuŐtur.
- Bu sınıflandırmada >510 gen kusuruna sahip bozukluk yer almaktadır (2024)
- %80 i yaŐamın ilk 5 yılında bulgu veriyor
- %5 i **ERİŞKİN YAŞTA** tanı alıyor



- **HASTANIN ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ YOKSA İMMUN YETMEZLİK OLAMAZ**


Journal of Clinical Immunology (2022) 42:1473–1507

<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>

ORIGINAL ARTICLE



# Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

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

Received: 20 March 2022 / Accepted: 2 May 2022 / Published online: 24 June 2022

© The Author(s) 2022



# PRİMER İMMUN YETMEZLİK SINIFLAMASI

- **KOMBİNE İMMUN YETMEZLİKLER** (hem T hem B hc defekti, SCID, CID)
- **SENDROMİK NİTELİKLERE EŞLİK EDEN KOMBİNE İY** (HiES, WAS, Di-GEORGE Sendromu)
- **PRİMER ANTİKOR EKSİKLİĞİ** (başlıca B hc defektli, düşük antikor seviyeleri ve enfeksiyonlara yatkınlık, CVID, X'e Bağlı Agamaglobunemi, Selektif IgA Eksikliği)
- **İMMUN DİSREGULASYON BOZUKLUKLARI** (otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), CTLA-4 VE LRBA mutasyonları, IPEX Sendromu))
- **FAGOSİTER SİSTEM DEFEKTLERİ** (nötrofil fonksiyonu defektli, KGH, LAD, GATA-2 Eksikliği)
- **İNTRİNSİK VE DOĞAL BAĞIŞIKLIK KUSURLARI** (kronik mukokutanöz kandidiyazis, STAT1, IRAK4 gibi çok erken yaşta enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan mutasyonlar)
- **OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR**
- **KOMPLEMAN SİSTEM DEFEKTLERİ**
- **KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİ**
- **PRİMER İMMUN YETERSİZLİKLERİN FENOKOPYALARI**

# TANISAL YAKLAŖIM

- Aile öyküsünü de içeren ayrıntılı Tıbbi Öykü ve Fizik Muayene
- Laboratuvar Testleri
- Akım Sitometri ile İmmunofenotipleme
- Görüntüleme Yöntemleri
- Genetik Analiz

Lenfopeni  
Nötropeni  
Nötrofil

Hmg, Ig Düzeyleri

Hipergamaglobunemi?  
Normogamaglobunemi?  
İzole Subgrup Eksikliği?  
Hipogamaglobunemi?  
Panhipogamaglobunemi?

GENETİK ANALİZ

CES

WES

WGS

Fonksiyonel Analizler?

CD3

CD19

CD20

CD22

CD4

CD8

CD4/CD8

CD27+IgD- B cell

CD16/56

KLİNİK ÖYKÜ

Aşı  
Antikor  
Yanıtı

Tetanoz  
Pnömonok

Flow  
Sitometri





- **HASTANIN ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ YOKSA İMMUN YETMEZLİK OLAMAZ**
- **HASTANIN İG LERİ NORMALSE İMMUN YETMEZLİK OLAMAZ**

# 1-) KLİNİK

- **ERİŞKİNLERDE UYARICI İŞARETLER.....artık yetersiz ☹**
- Tekrarlayan Viral Enfeksiyonlar (üsye, siğil, uçuk, zona gibi)
- Bir yılda 2 veya daha fazla Non-Alerjik Sinuzit / Otit geçirmesi
- Birbirini takip eden birden fazla yıl içerisinde yılda 1 Pnömoni geçirmesi
- Kilo kaybı ile seyreden Kronik İshal
- IV antibiyoterapi öyküsü
- Tekrarlayan doku ve organ apseleri
- Uzun süre devam eden ve tekrarlayan candida enfeksiyonları
- Atipik patojenlerle enfeksiyon öyküsü

YANI,  
Tekrarlayan  
Ağır  
Dirençli  
Hastane yatışı veya iv  
tedavi gerektiren  
Atipik yerleşimli  
Atipik etkenli  
**ENFEKSİYONLAR**

- **HÜCRESEL İMMUN YETMEZLİĞİ (T HÜCRE YETMEZLİĞİ)**

- Büyüme gelişme geriliği
- Kronik ishal
- Fırsatçı enfeksiyonlar
- Oral monilyazis
- Poliendokrinopati

Viral Enfeksiyonlar  
Candida  
P.Jirovecii

AKİY  
Di George Sendromu



- **HUMORAL İMMUN YETMEZLİK (B HÜCRE YETMEZLİĞİ)**

- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- İshal, Gİ malabsorbsiyon
- Otoimmunité

Kapsüllü Bakteriler  
Enterovirusler (Norovirus)

XLA  
CVID

- **FAGOSİTER SİSTEM DEFEKTLERİ:**
- Apseler, derin yerleşimli enfeksiyonlar, oral ülserler
- Yara iyileşmesinde gecikme
- Göbek kordonunun düşmesinde gecikme

Katalaz (+) Bakteriler  
(S.Aerius, Psödomonas, Klebsiella)  
Candida  
Aspergillus  
Nocardia

Konjenital Nötropeniler  
KGH  
LAD

- **KLİNİK ÖYKÜ SADECE BUNUNLA KALMIYOR.....**
- Hastayı otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar
- Lenfoproliferatif hastalıkları
- Malign süreçler
- Kontrolü zor alerjik hastalıklar açısından da iyi sorgulamak gerekiyor !!!



Tablo 5. Sistemlere göre enfeksiyon dışı klinik bulgular

Gastrointestinal	Çölyak hastalığı ve "çölyak benzeri hastalık", İBH ve İBH benzeri, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, otoimmün enteropati, sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, granülomatöz hepatit, granülomatöz kolit ve enterit, ülserler, ekzokrin pankreas yetmezliği.
Kütanöz, saç ve tırnak	Yaygın ve şiddetli egzama, eritroderma, alopesi, kaş kaybı, pakidermi, trikoreksis invaginata (bambu saç), granülomlar, ektodermal displazi (cilt, tırnak, saç ve dişler), gecikmiş yara iyileşmesi, vaskülit, vitiligo, oküler-kutanöz albinizm, telenjiektaziler (oküler-kutanöz), ürtikersiz anjiyoödem, ürtiker (özellikle nötrofilik), jeneralize püstüler psöriazis, konjenital livedo, gangrenöz piyoderma ile ilişkili şiddetli akne.
Respiratuvar	İnterstisyel akciğer hastalığı, granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, bronşiolit obliterans, alveolar proteinozis, bronşektazi
Nörolojik	Ataksi, gecikmiş nöropsikomotor gelişim, mikrosefali, zeka geriliği, nörosensoryel sağırlık, geçici veya erken başlangıçlı iskemik inme, nistagmus, aseptik menenjit, otoimmün ensefalit, erken başlangıçlı ensefalopati
Hematolojik	İmmün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, Evans sendromu, mikrotrombositopeni, nötropeni, nötrofili, eozinofili, hemofagositik lenfohistiyositoz, lenfomalar, miyelodisplazi
Romatolojik	Artrit, sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyopatik artrit
Diğer	Timik aplazi, lenfoproliferatif sendromlar, tonsil ve lenfoid dokuların atrofik olması, malnütrisyon, tekrarlayan serozit, dismorfizmler, malformasyonlar, TORCH benzeri sendrom, tip I diyabetes mellitus, tiroidit, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik



- Çocukluk aşıları sırasında reaksiyon öyküsü? (Kızamık, BCG, Polio..)
- Anne baba akraba mı? Aynı köyden mi?
- Ailede kronik hastalık var mı? (özellikle otoimmün ve bağ doku hastalıkları)
- Ailede immun yetmezlik öyküsü var mı?
- Ailede sebebi bilinmeyen ölüm var mı?
- Erken yaşta bebeklik ölümü var mı?

## 2-) FİZİK MUAYENE

- FM nin normal olması PiY i dışlatmaz
- Sendroma ait inspeksiyon ipuçları önemli olabilir  
(egzema, seyrek/hipopigmente saç, tipik yüz görünümleri, ortopedik deformiteler gibi)
- Palpasyonda Lenf dokusunun hiç olmaması ve patolojik boyutta olması.... **İKİSİ DE ANLAMLI**
  - (XLA gibi)
  - (Benign/Malign Lenfoproliferasyon)
- HSM varlığı



# 3-) LABORATUVAR

- **BİRİNCİ AŞAMA: TAM KAN SAYIMI VE İG DÜZEY ÖLÇÜMLERİ**
- **Hemoglobin** >> KHA, Hemolitik Anemi
- **Lökositoz** >> LAD 1,2,3
- **Lenfopeni** >> T hücre gelişim defektleri ve sonuçta Hücresel İmmün Yetmezliği hakkında uyarıcı (Dolaşımdaki lenfositlerin %50-75'i CD3+ T hücreler oluşturur)

- **Nötrofili** >> Fagositer sistem defektleri ve adezyon defektleri
- **Nötropeni (1500/mm<sup>3</sup>)** >> Ağır Konjenital Nötropeni, Siklik Nötropeni
- **Eozinofili** >> Omenn Sendromu, IPEX Sendromu, WAS, HIES

- Genel prezentasyon Hipogamaglobunemi de olsa, hastaların Normogama- veya Hipergamaglobunemik olabileceği de akılda tutulmalı !!!

- ÖRNEĞİN;

KGH, GATA-2 Eksikliği ....Hipergamaglobunemi olur ama Ig ler işlevsizdir, IVIG ten fayda görürler

## • **İKİNCİ AŞAMA: ANTİKOR YANITLARI**

### • **1)Geçirilmiş enfeksiyonlar veya aşılamaya bağlı gelişen antikorlar**

- Aşılama yapılmadan ve yapıldıktan 4 hafta sonra antikor düzeyleri ölçülür.
- Bazal antikor titreleri yeterliyse aşılama yapılmayabilir.
- Aşılama yapıldıysa 4 hafta sonraki antikor düzeyinin 4 kat artış göstermesi beklenir.

• Protein yapıdaki antijenlere >> T + B hücre yanıtı **(Tetanoz aşısı)**

• Polisakkarit yapıdaki antijenlere >> B hücre yanıtı **(Polisakkarit Pnömonokok aşısı)**

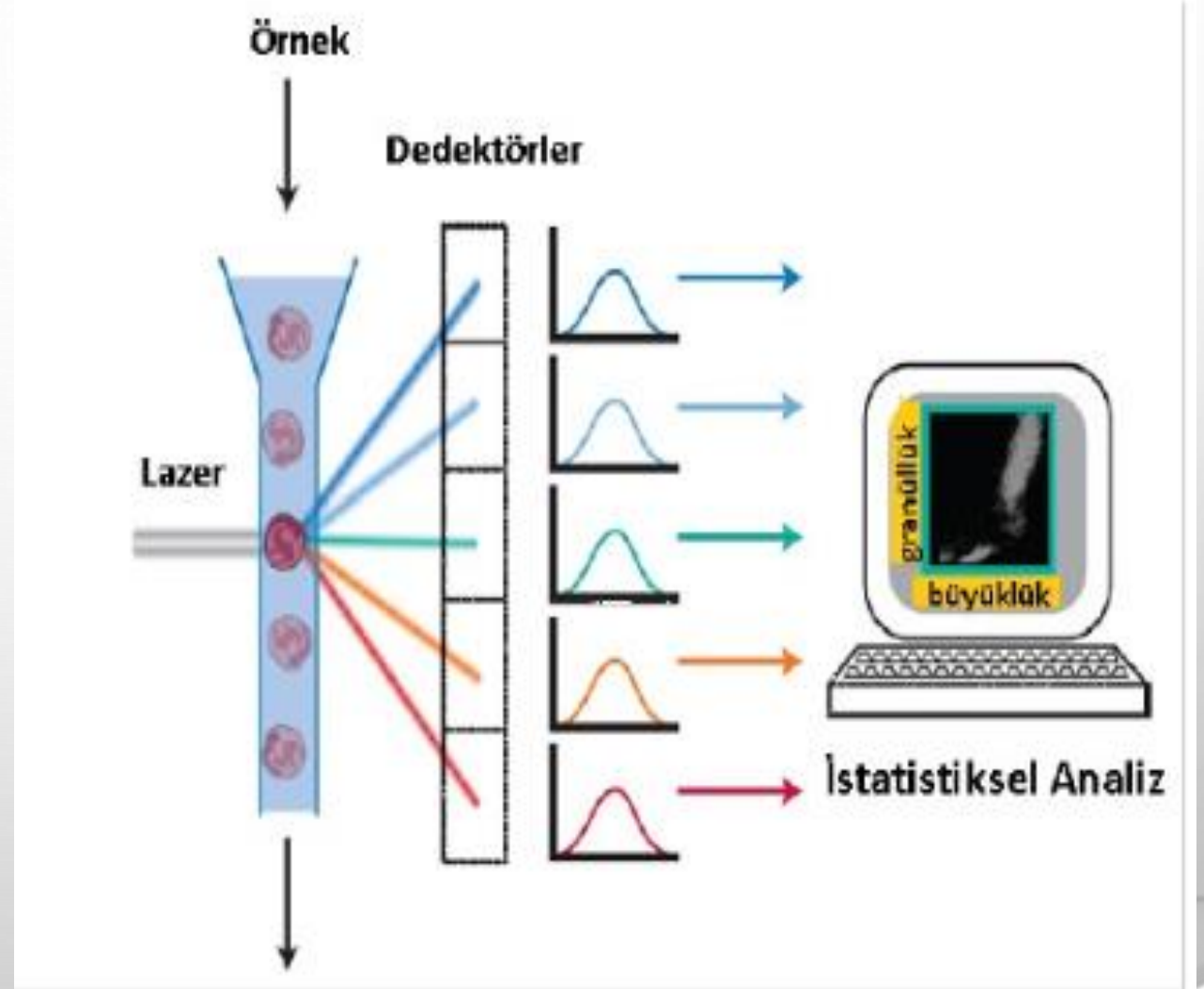
### • **2)Vücutta mevcut olan doğal kan grubu antikorları (izohemaglutininler) (DAHA İLKEL)**

(1/32 ve üzeri YETERLİ ANTİKOR)



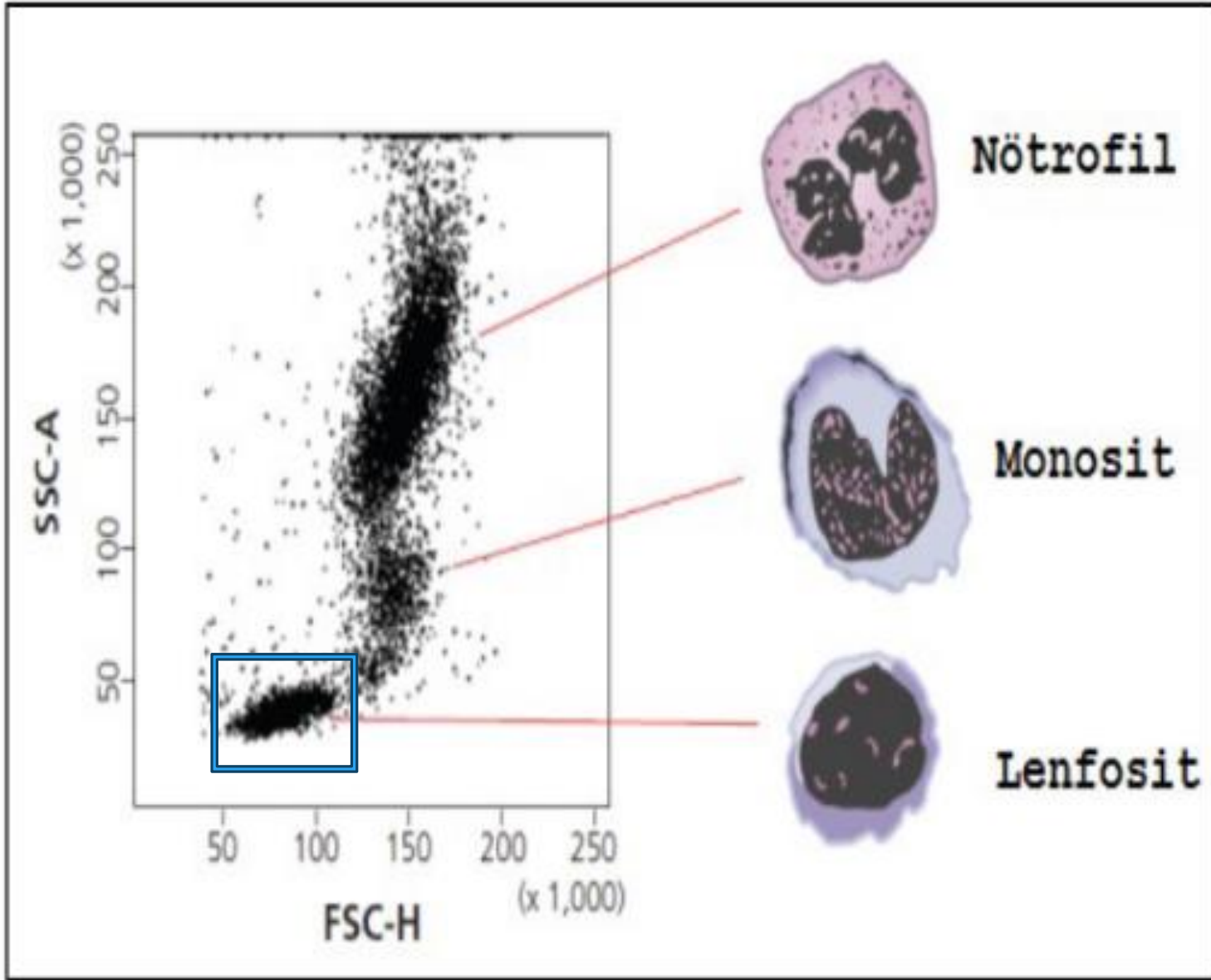
## ÜÇÜNCÜ AŞAMA: AKIM SİTOMETRİ

- Akım sitometresi ile bir süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilir; hücrelerin ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir.
- Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin büyüklük (FSC), granülarite(SSC) gibi fiziksel özellikleri olabildiği gibi; hücreye bağlanan çeşitli florokromlar da olabilir.
- Böylece hücre ya da partikülün immunfenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi toplanabilir.
- Sonuçlar bir histogram a yansıtılır.



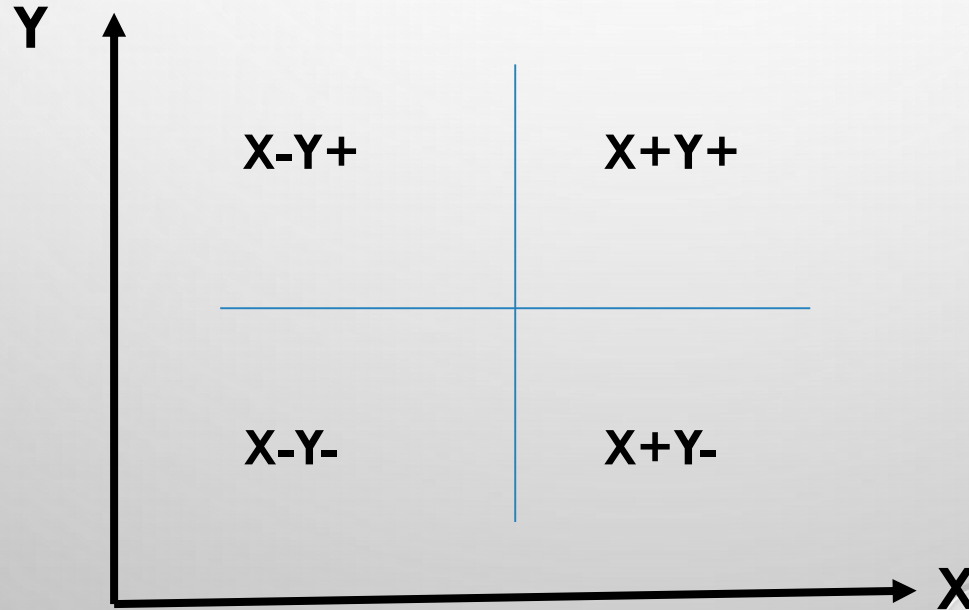
- **İmmunfenotipleme:**

- Hücre yüzey antijenlerinin tanımlanmasında “cluster of differentiation, CD” terminolojisi kullanılır.
- Antijen taşıyan hücrelerin oranlarını (%) bildirmektir.
- Antijenlerin çoğu bir hücre serisine eşlik etseler de o seriye özgün değildirler.
- Farklılaşmanın değişik evrelerinde sergilenen antijenler, hücrenin olgunlaşmasının takibinde kullanılabilir.
- Hücreyi tanıyıp gelişiminin hangi evresinde olduğunu belirleyebilmek için çeşitli antikor panellerinin kullanılması gerekir.



Histogram örneği

- Histogramların onlarca ikili varyasyonu olabilir.
- Sen neyi araştırıyorsun? Neye bakmak istiyorsun???

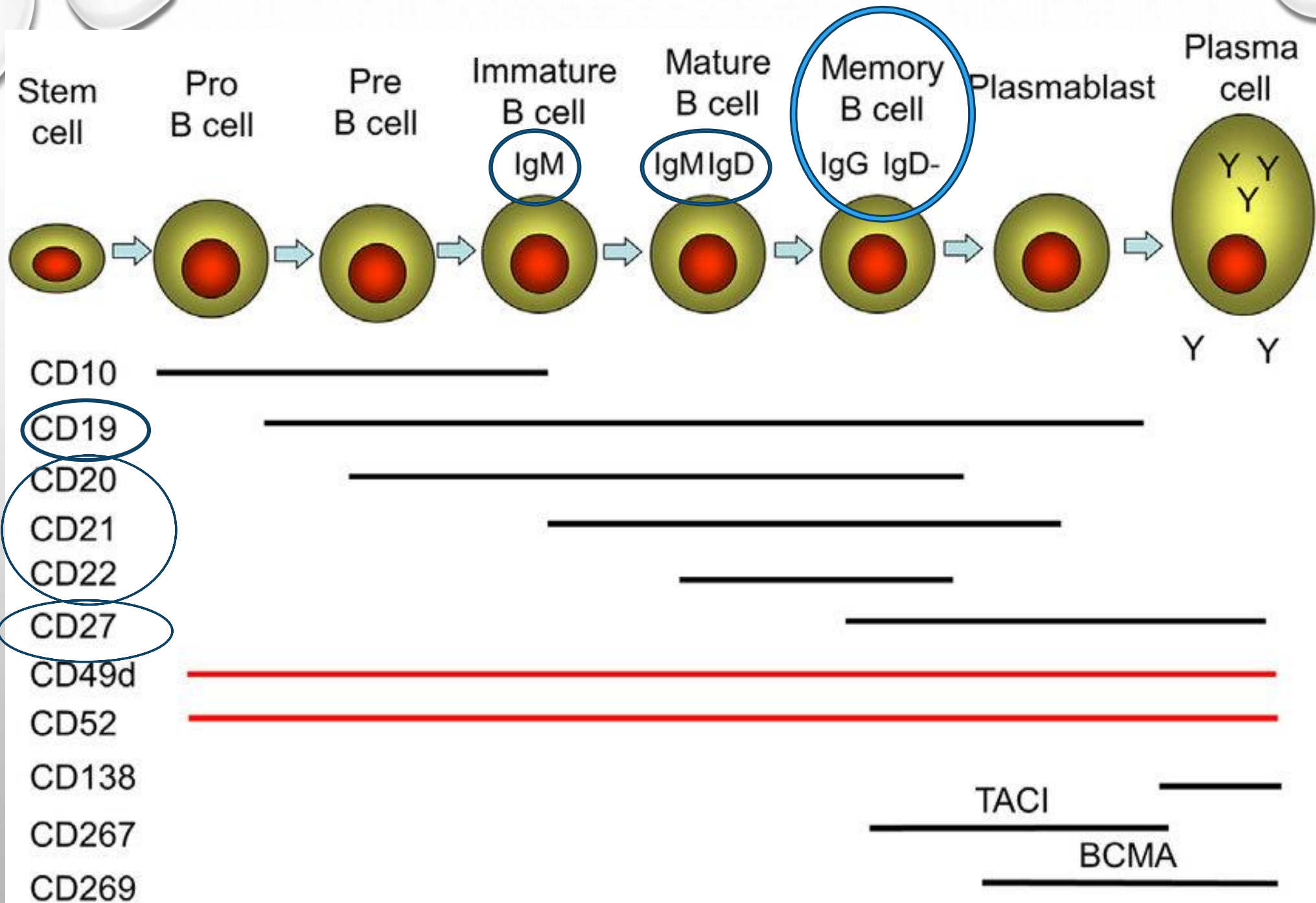




- **Amacımız Ne??**

- 1) İmmun sistemin özgül hücre popülasyonunu ve alt gruplarını (T, B ve NK gibi lenfosit alt gruplarını) ayrıntılı değerlendirmek
- 2) Özgül hücre içi veya hücre yüzey proteinlerini değerlendirmek
- 3) Bu hücre ve protein yapıların immün işlevselliğini değerlendirmek  
protein normal eksprese ediliyordur ama işlevsel değildir belki ;)

- **PIY'de kullanımı:**
- Lenfosit alt grup analizi
- Özgül proteinlerin değerlendirilmesi
- Fonksiyonel Çalışma (CD40, DOCK8, LRBA ekspansiyonu gibi)
- DHR-NADPH oksidaz
- MPO



**Akım Sitometri ile başlıca kilit noktalar;**

**T (CD3+)**

HIV

Kr Enfeksiyon

KİY

ZAP70

Sitotoksik T (CD3+CD8+) MHC 1 Eksikliği

Yardımcı T (CD3+CD4+)

Double Negatif T (CD4- CD8-) ALPS, Otoimmunité

Naif T (CD45+RA) **İnfanтта dominant**

Memory T (CD45+RO) **Erişkinde dominant**

**B (CD19+)**

Agamaglobunemiyle giden hastalıkları (XLA..), KİY

Naif B (CD27-IgM/D+)

Memory B (CD27+)

**Class Switch Yapmış Memory B (CD27+IgM-)**

Class Switch Yapmamış Memory B (CD27+ IgM+)

**NK (CD3-CD16+CD56+)**

Kombine İY,  
CVID

Ayrıca spesifik molekül ekspresyonları değerlendirilebilir

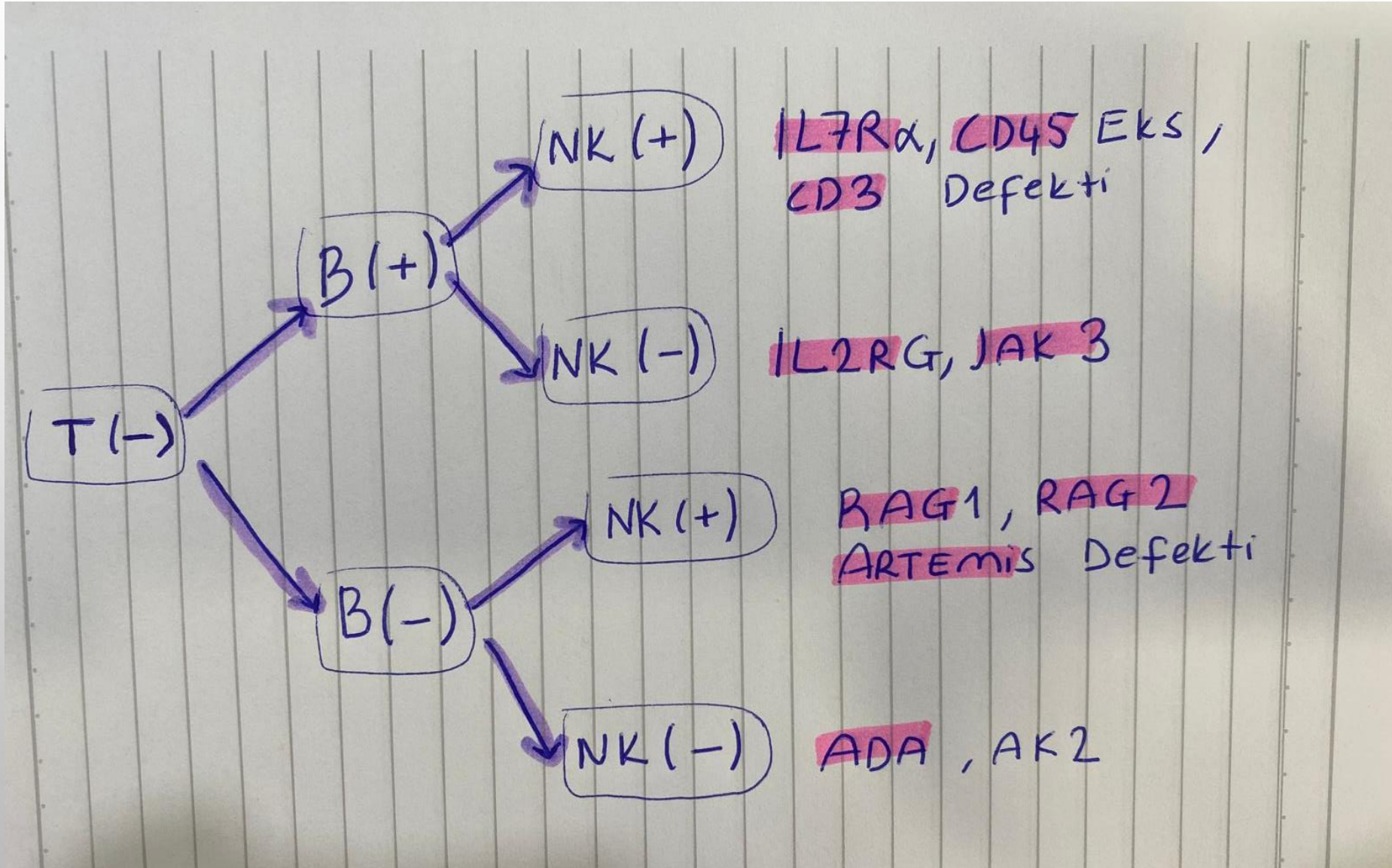
(CD20, CD22, TACI, BAFFR...gibi)

CD20 Eksikliği

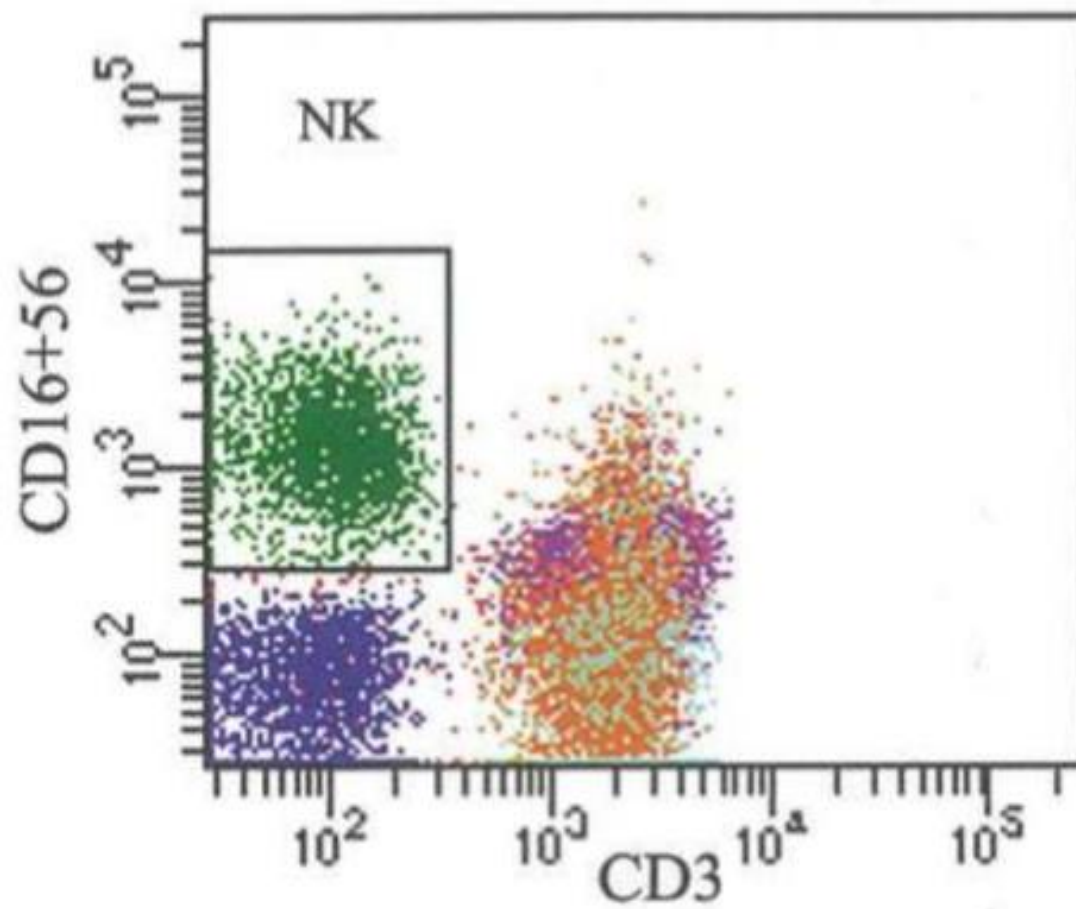
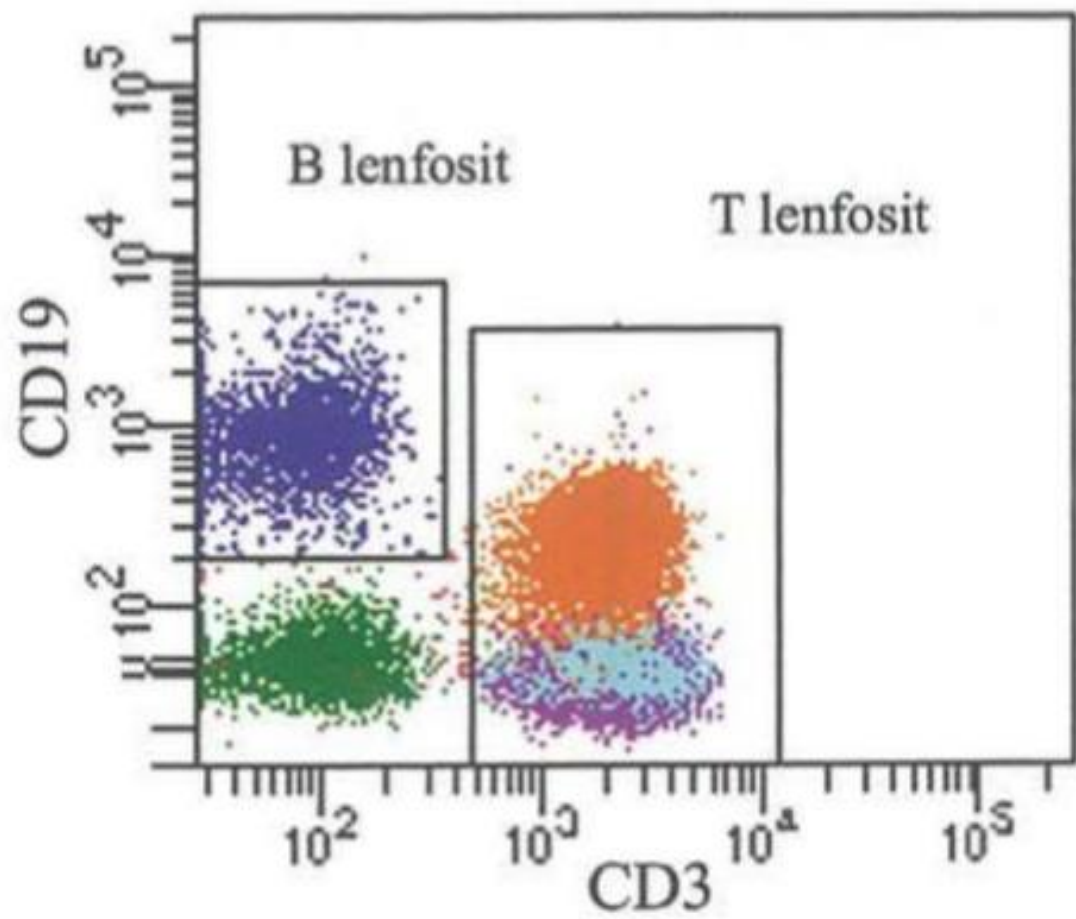
CD22 Eksikliği



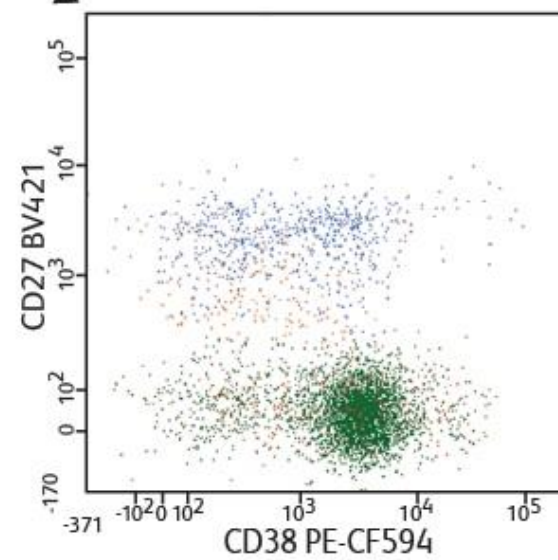
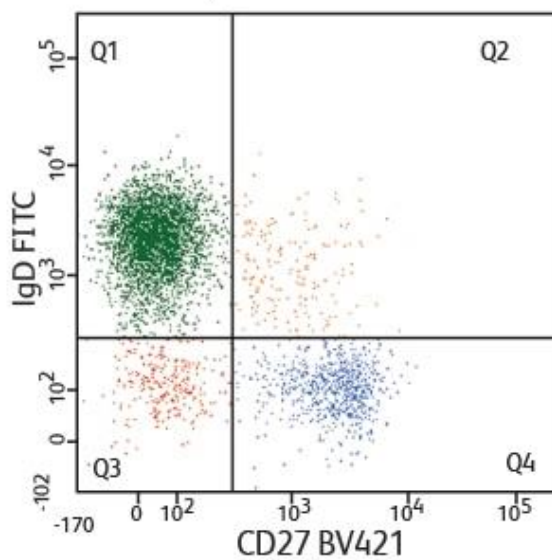
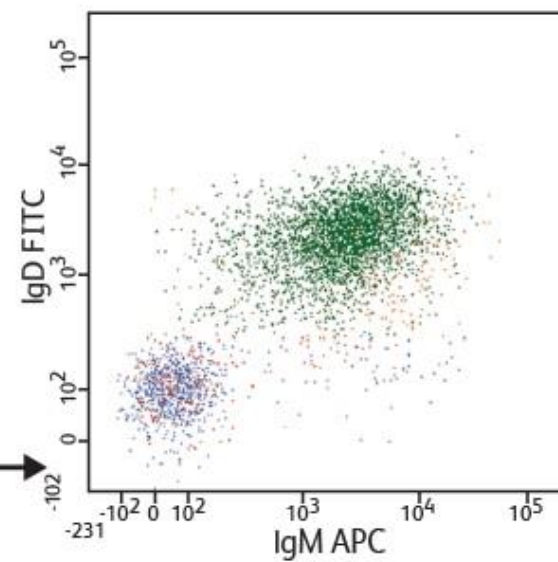
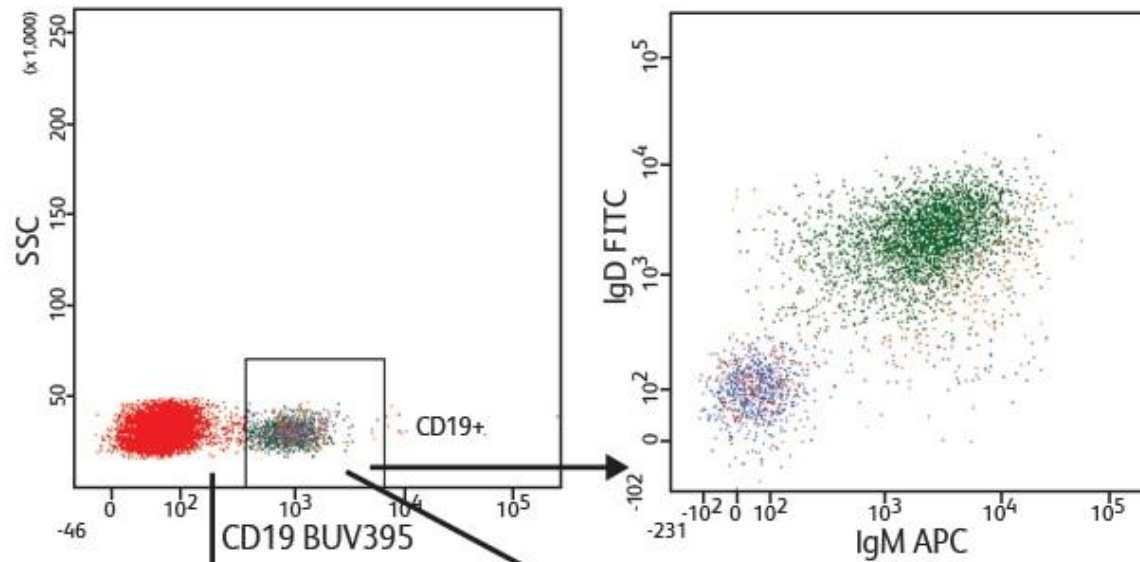
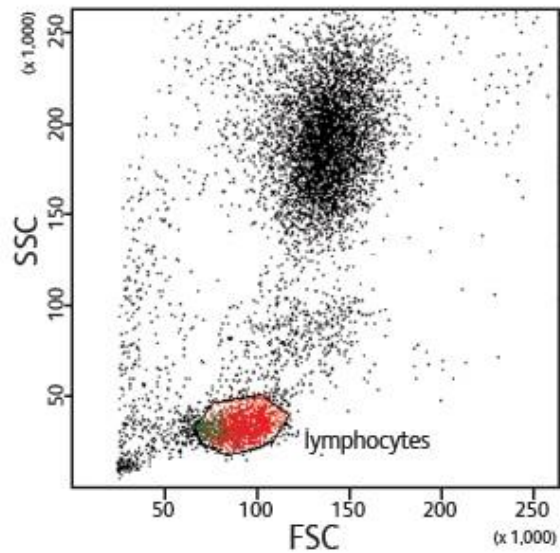
- PİY düşündün >>> T, B ve NK dağılımlarına göre ön tanı oluşturabilirsin



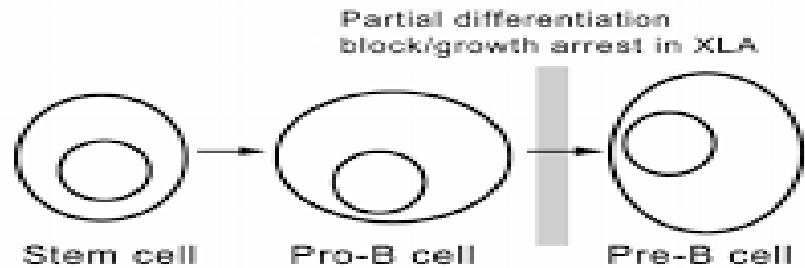
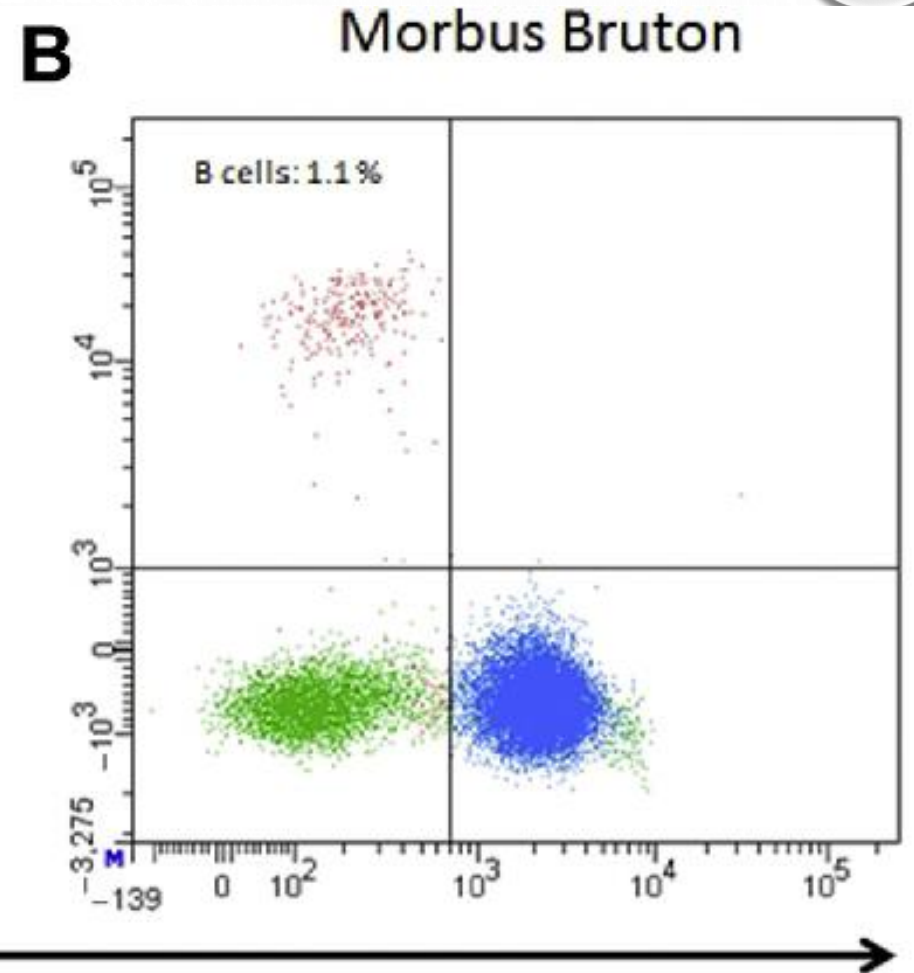
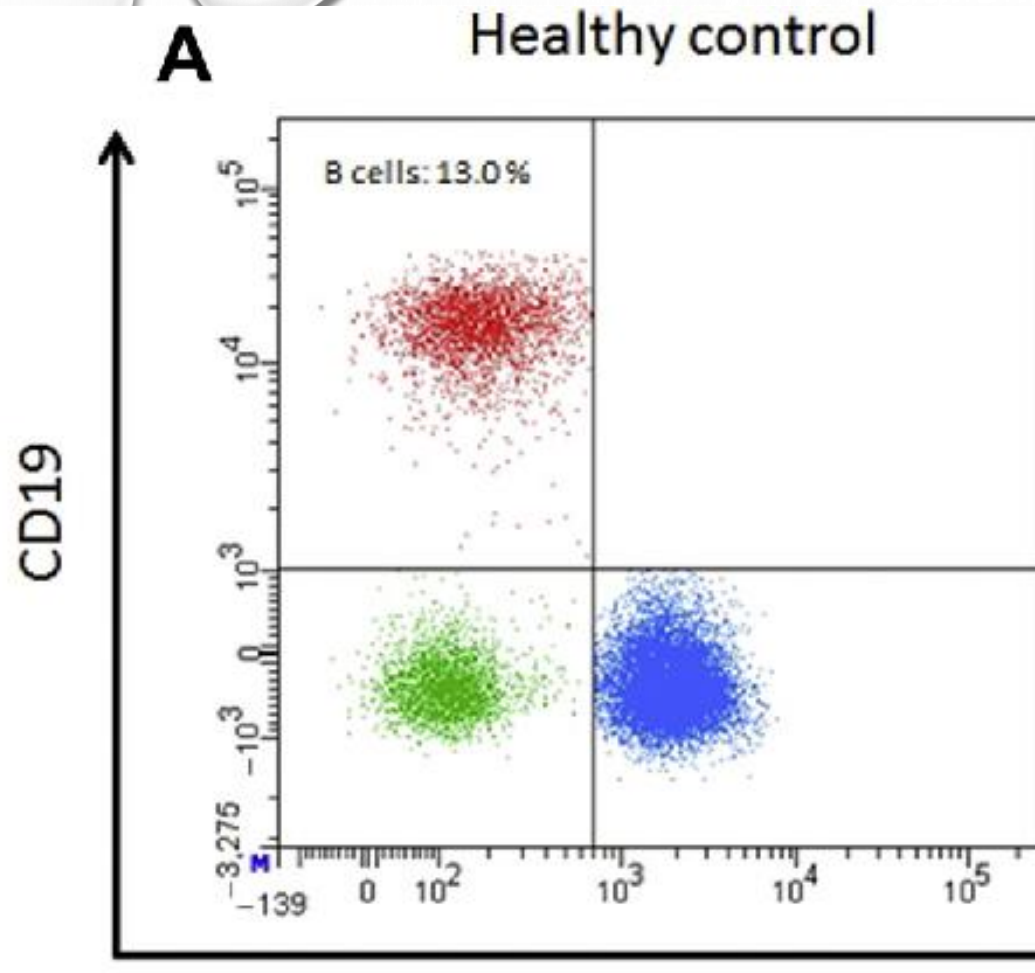
# HİSTOGRAM ÖRNEKLERİ





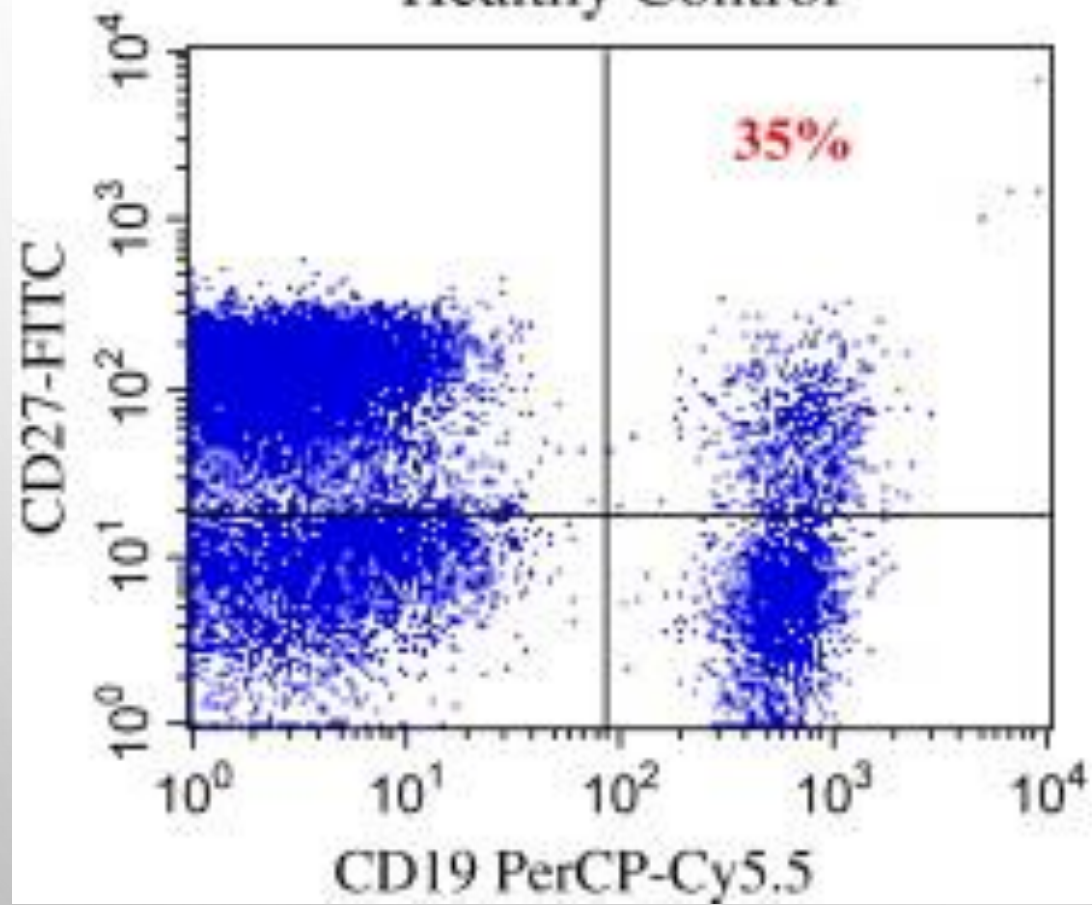




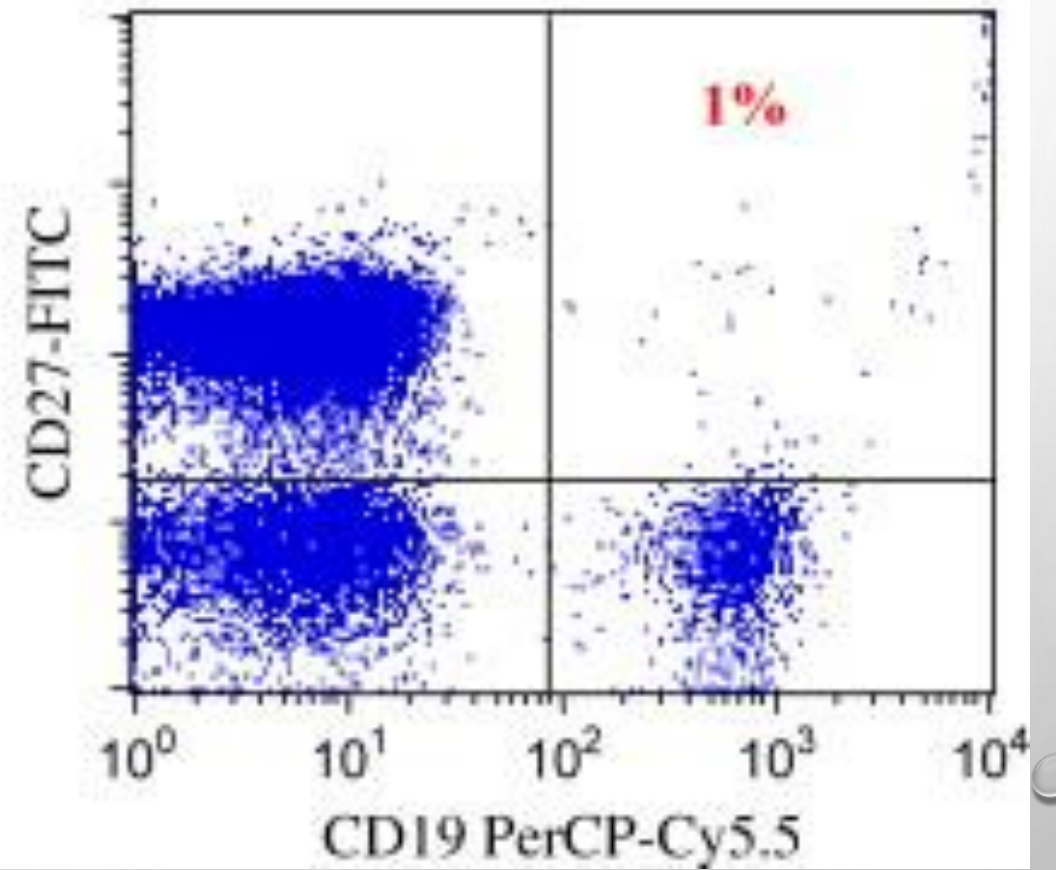


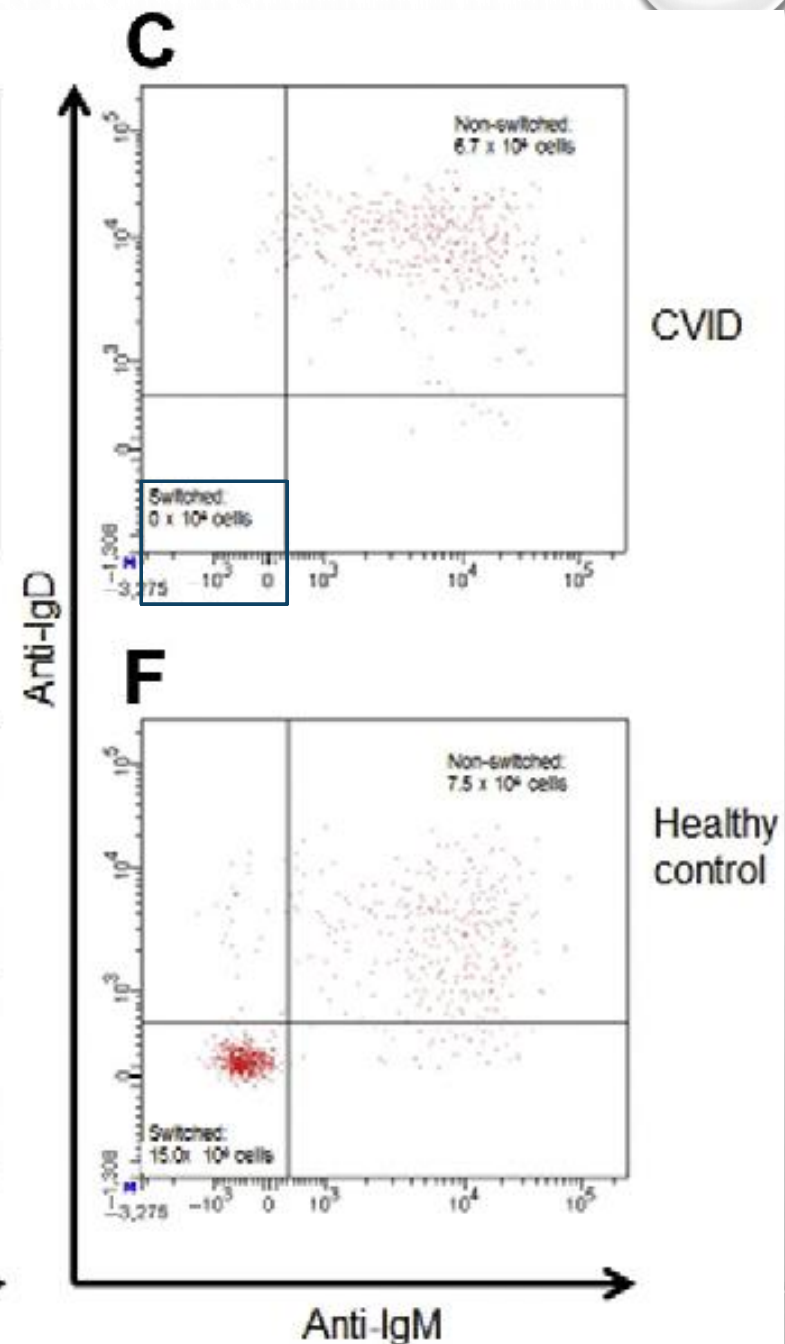
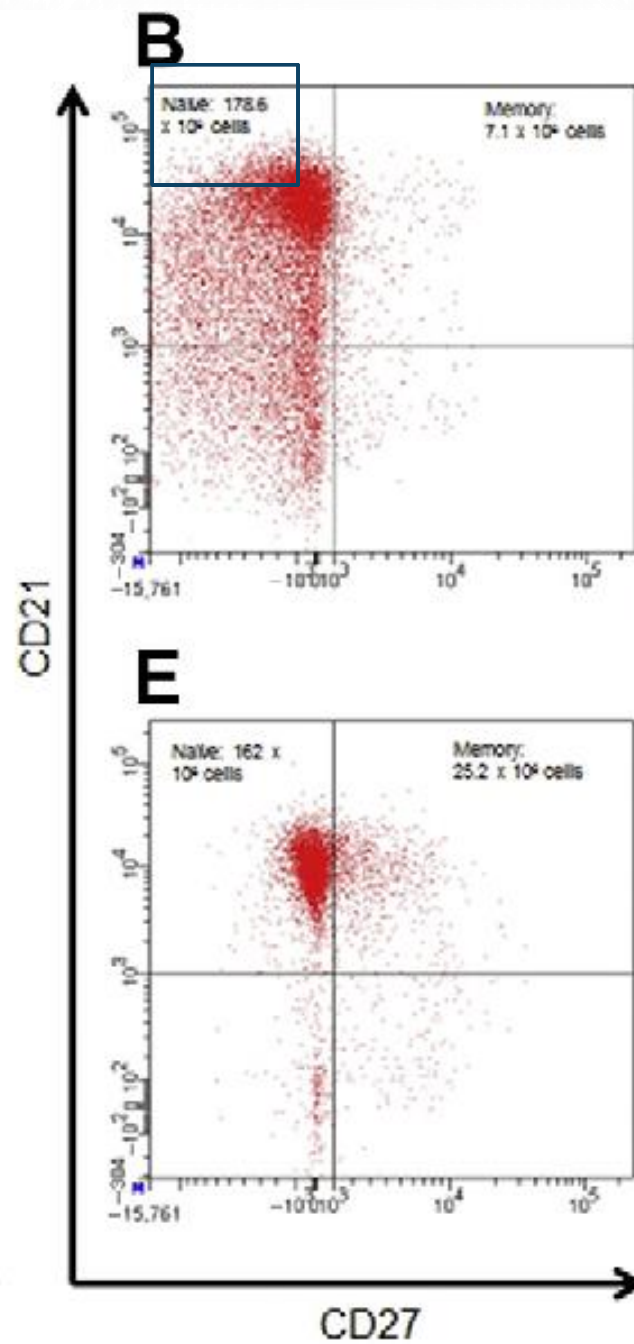
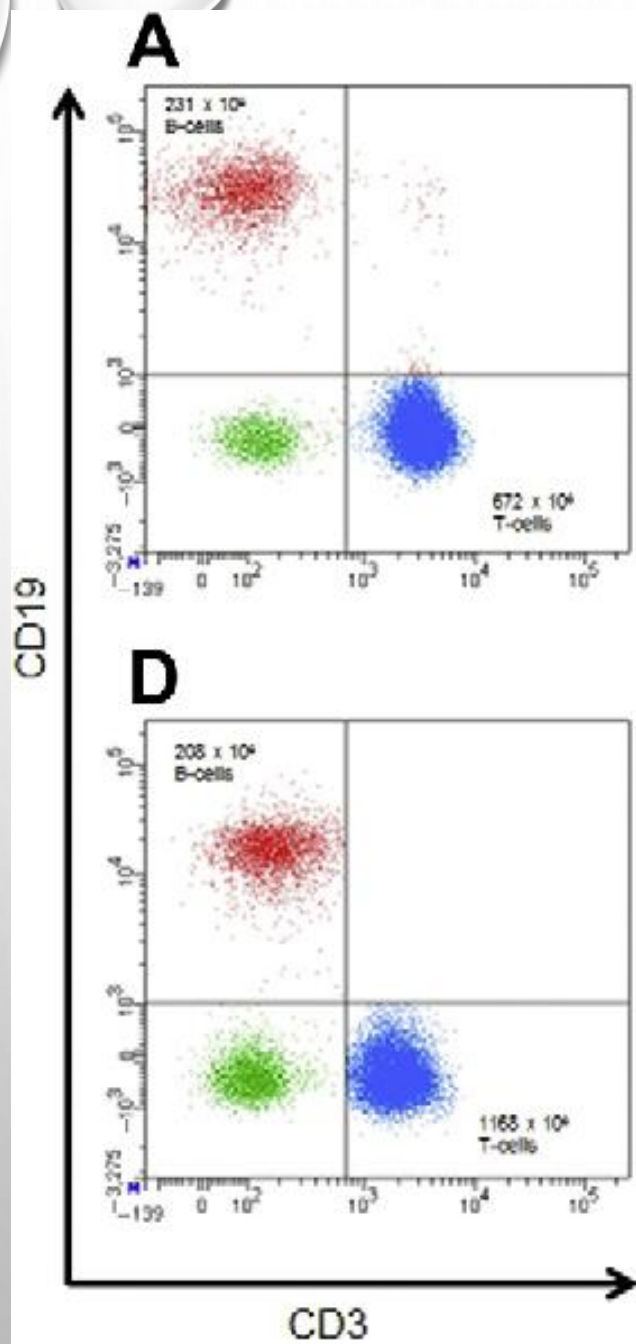
Bu hastada bundan sonraki aşamada Akım Sitometri ile BTK ekspresyonuna bakılıp ardından Genetik Analiz gönderilmeli

Healthy Control



CVID







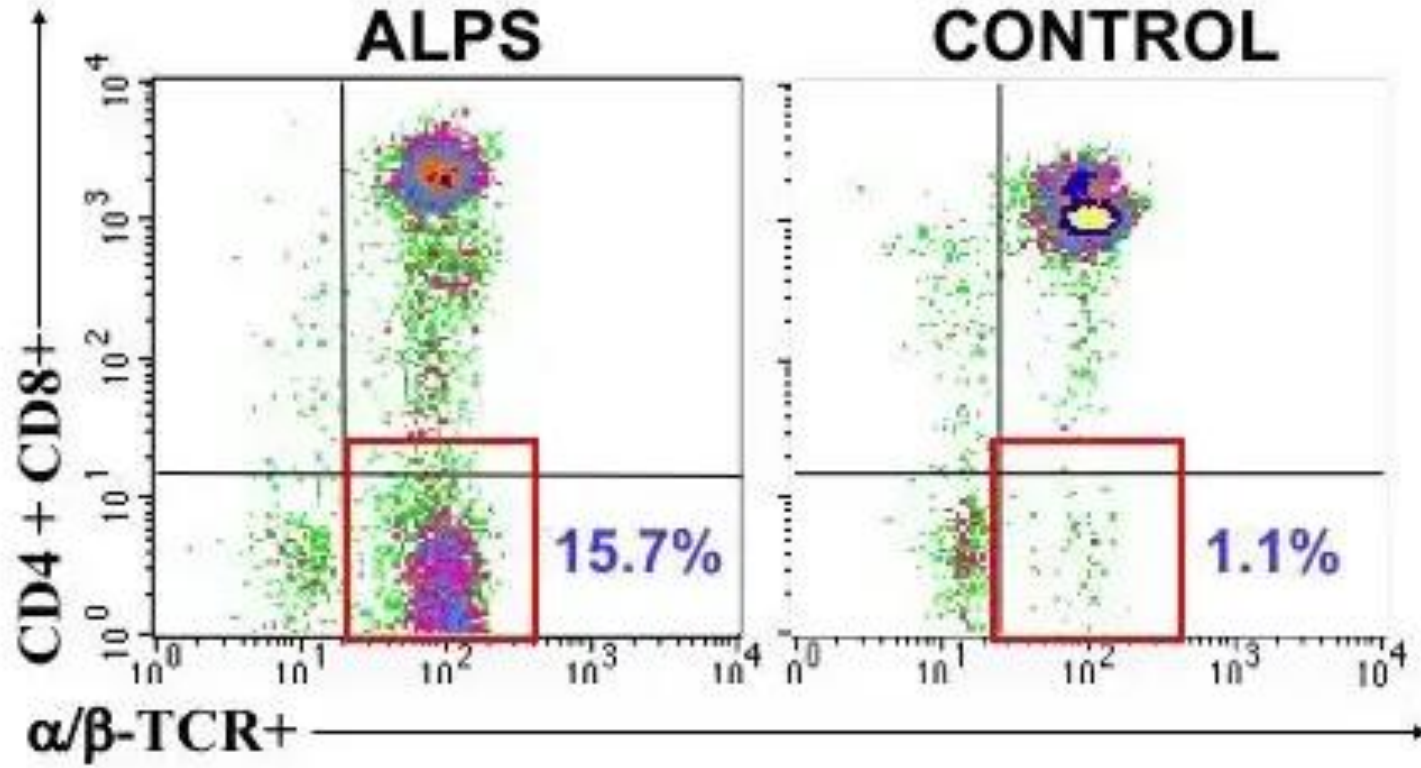
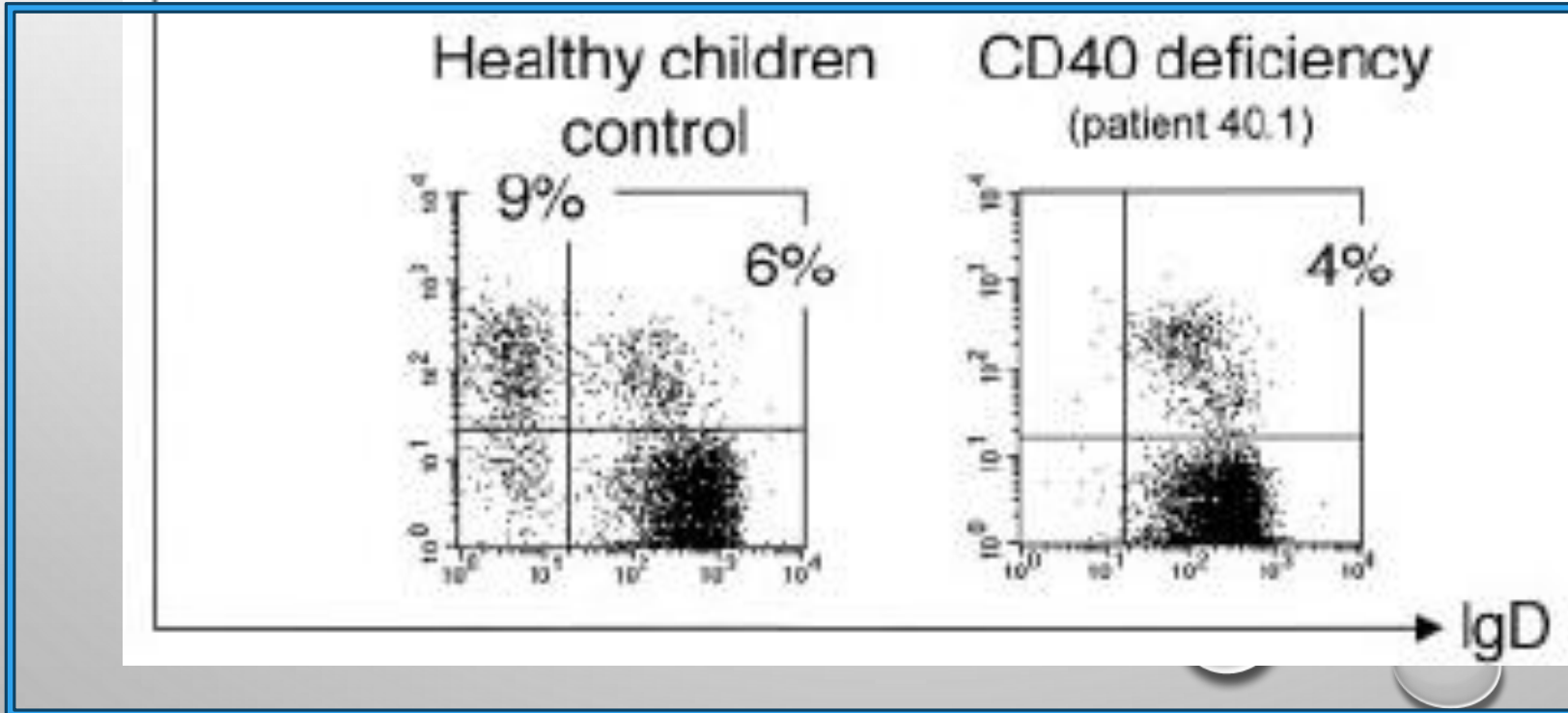
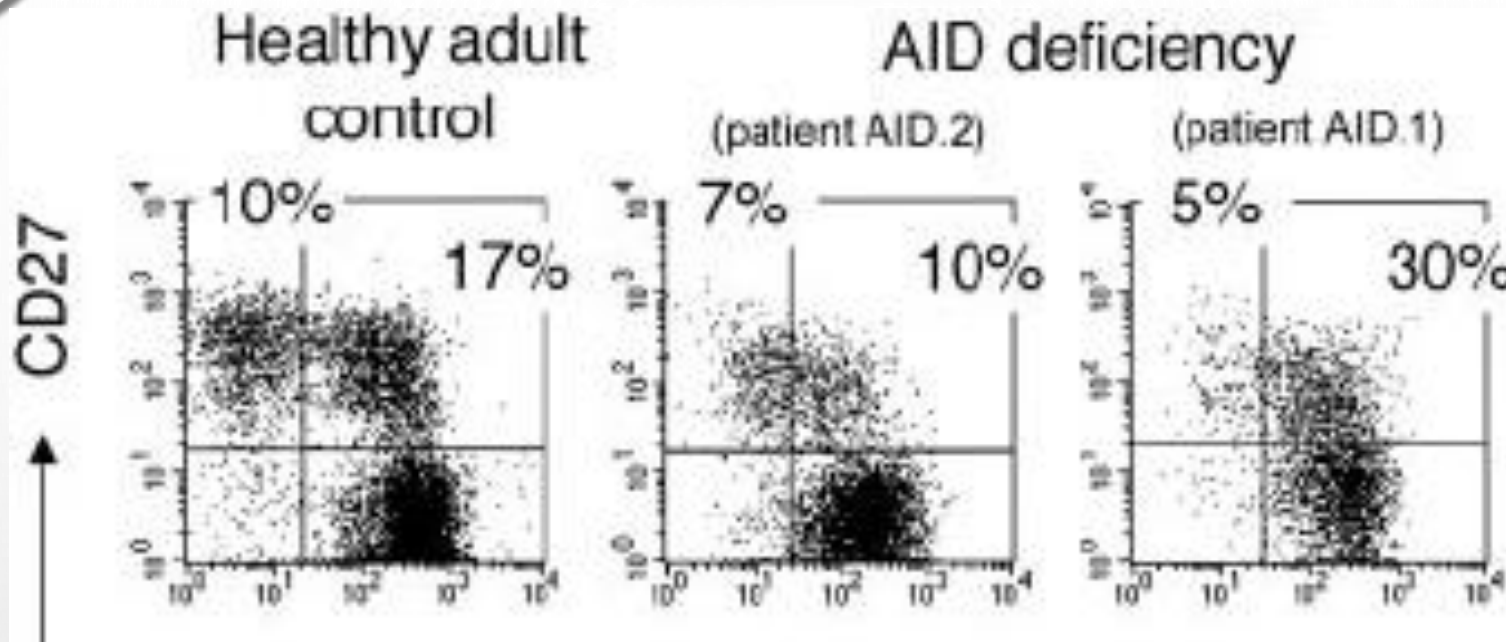


Figure 14

İmmun Disregülasyon  
Sendromları başlığındaki  
önemli hastalıklardan  
**ALPS**

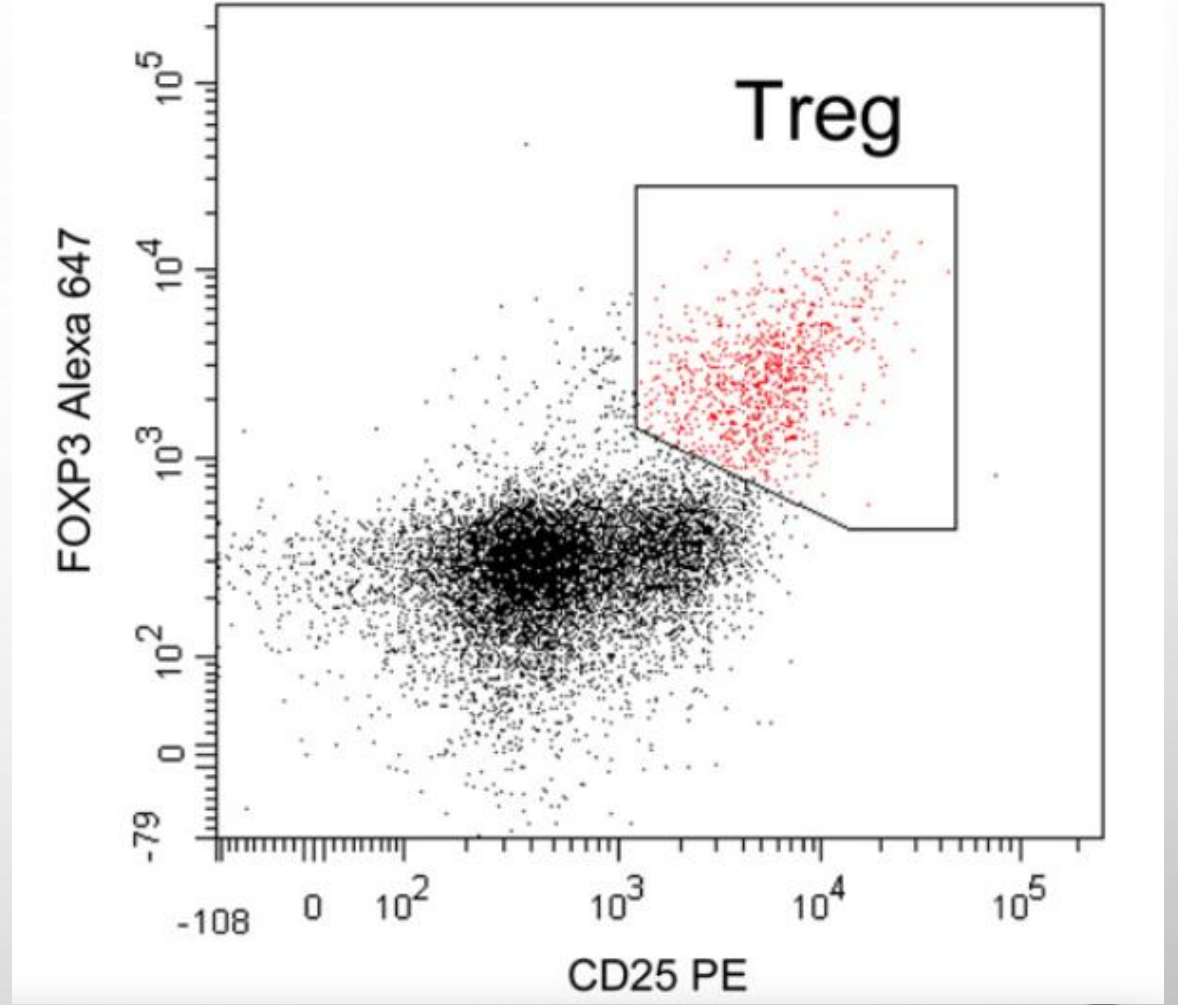
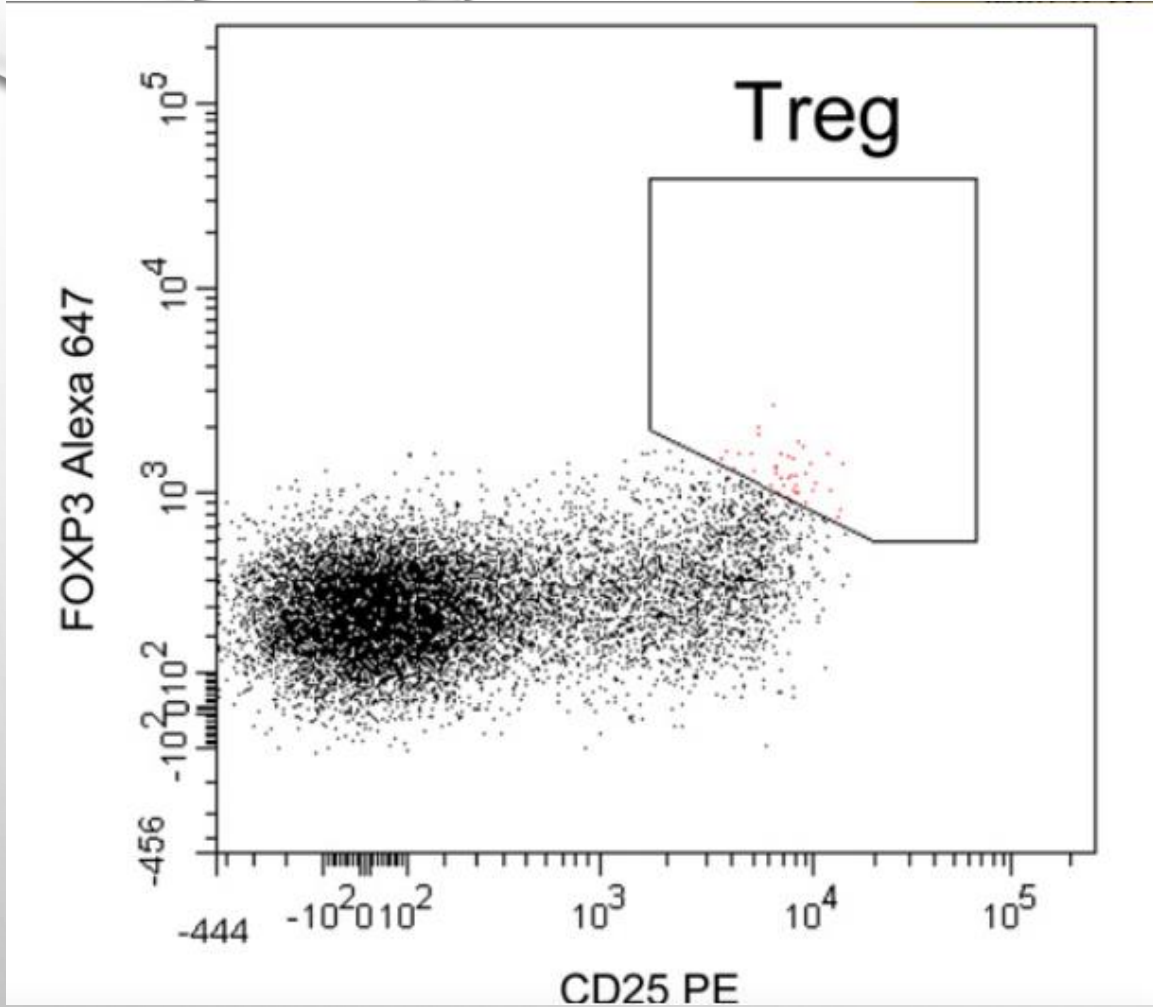
**DNT hücrelerde artış**





## Hiper IgM Sendromu

- Class Switch Bozuk
- CD27<sup>+</sup>IgD(M)<sup>-</sup> B hücre sayısı azalmış
- CVID te olduğu gibi

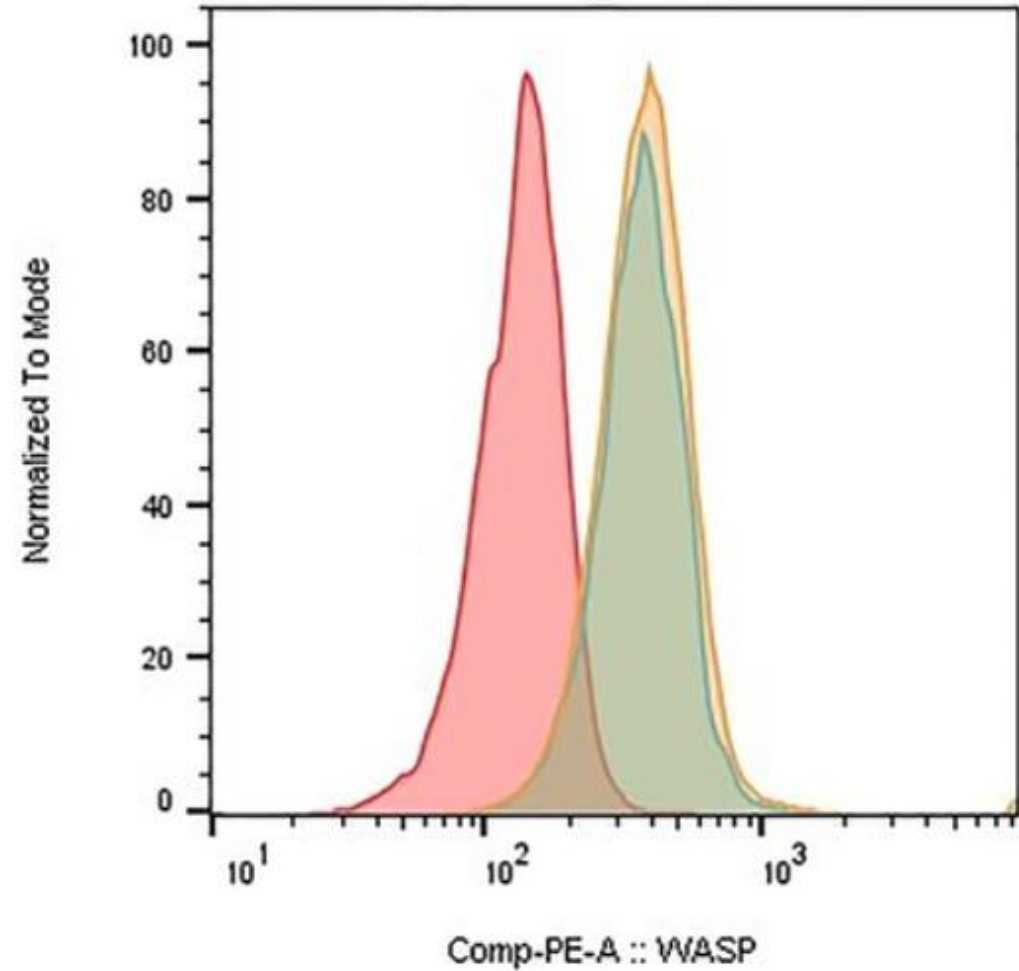
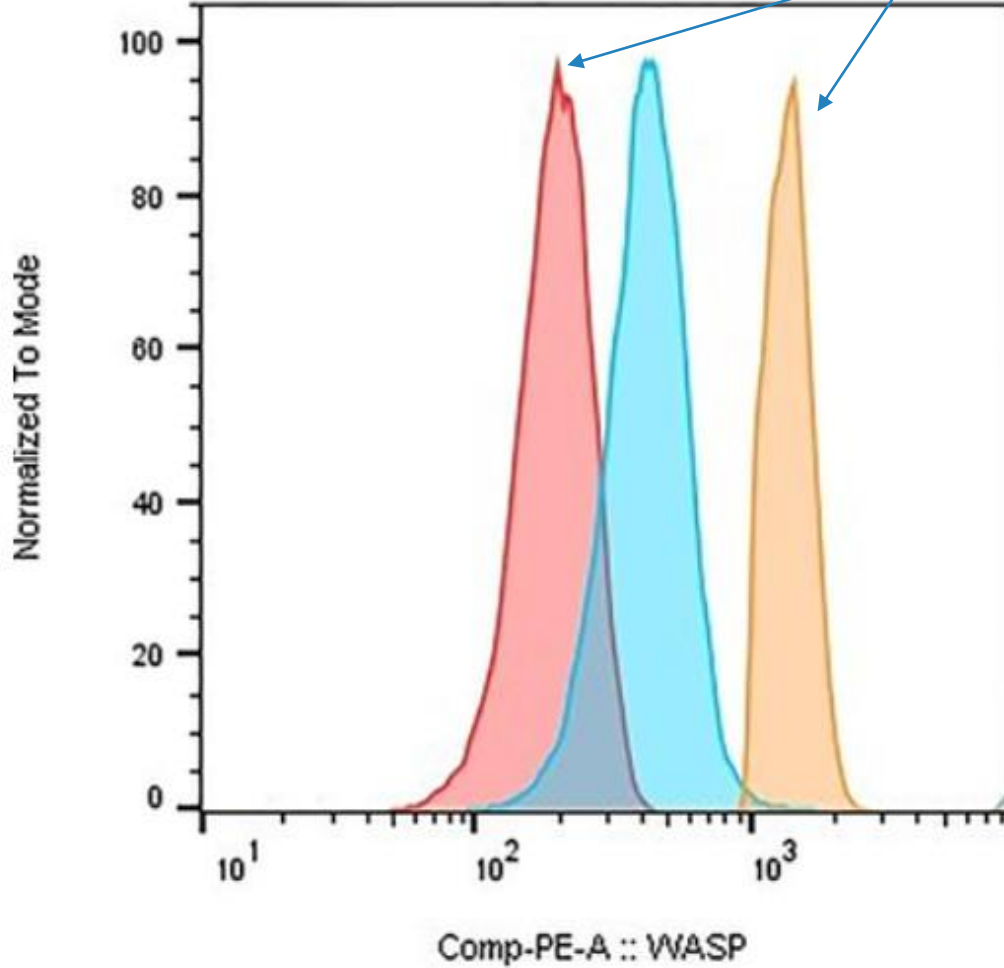


**IPEX Sendromu : İmmun disregülasyon bozukluğu sınıfından bir T regülopati**  
**T reg hücrelerCD4+CD25+FOXP3+**

İki sütünün sağlıklı bireylerde  
birbirinden ayrı durması beklenir

**Control**

**WAS patient**



Akış Sitometri'de Wiskott-Aldrich (WAS) hücre içi protein ekspresyonu // kırmızı: boyanmamış; mavi: immüoglobulin izotip kontrolü; turuncu: Wiskott-Aldrich proteini

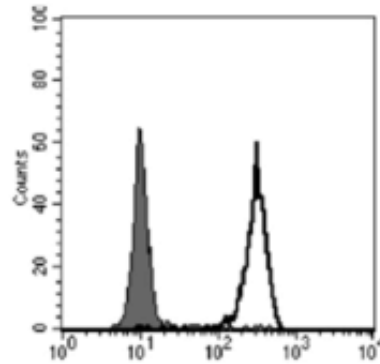
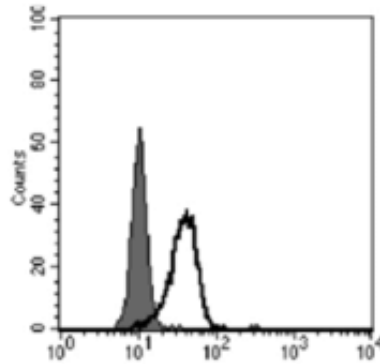
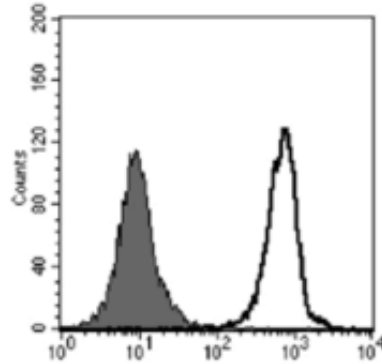
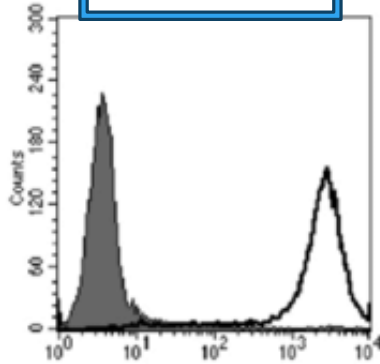
DHR123

7D5

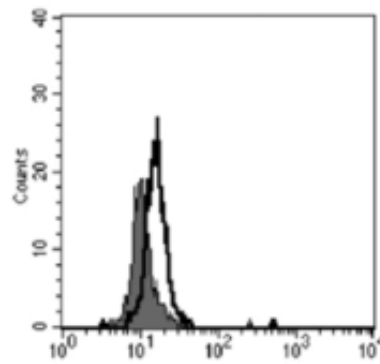
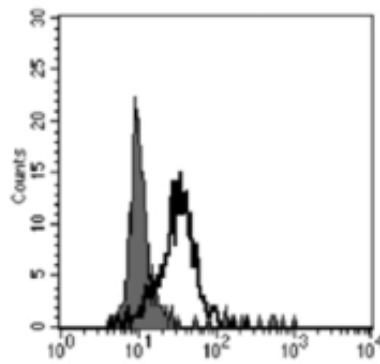
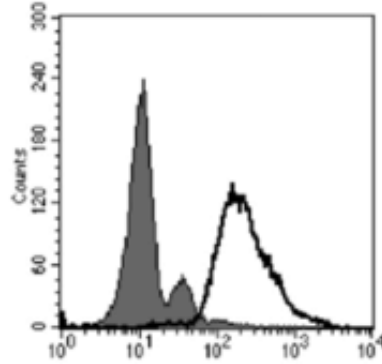
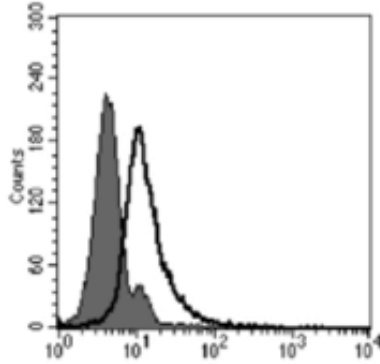
Anti-p47phox

Anti-p67phox

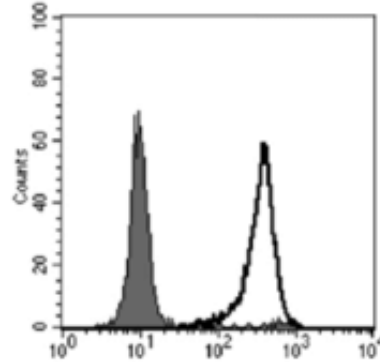
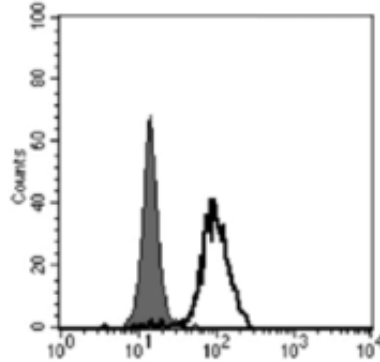
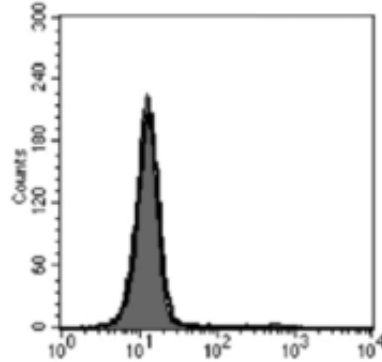
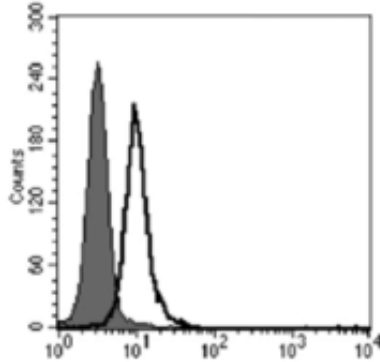
Control



CGD  
p67



CGD  
gp91



Kronik Granulomatoz  
Hastalık

-DHR (Dihidrorodamin)  
Testi

DHR123 hücre içi boyası  
kullanılarak işlevsel  
NADPH oksidaz  
aktivitesinin akım sitometri  
ile ölçümü yapılabilir.



# ÖZETLERSEK

## • **HÜCRESEL İMMUN YETMEZLİĞİ (T HÜCRE YETMEZLİĞİ)**

- Mutlak lenfosit sayısı
- Gecikmiş hipersensitivite cilt testleri (örn PPD)
- HIV testi
- IgG,A,M değerleri
- İnfantlarda timüs varlığını değerlendirme için göğüs grafisi
  
- Akım sitometri ile T hücre fenotiplendirmesi
- Mitojenlere T hücre proliferasyon cevabı
- TREC

- **HUMORAL İMMUN YETMEZLİK (B HÜCRE YETMEZLİĞİ)**

- IgG,A,M,E ve IgG subtip ölçümleri
- İzohemaglutinin ve Aşı antijenlerine antikor yanıtları
  
- Akım sitometri ile B hücre fenotiplendirmesi
- Genetik analiz

## • **FAGOSİTER SİSTEM DEFEKTLERİ**

- Ayrıntılı kan sayımı
- Fagositer hücre sayıları ve morfolojisi (periferik yayma)
- NBT (nitroblue tetrazolium)
- Akım sitometri ile DHR
- Akım sitometri ile LFA-1(CD11/CD18), CD15 değerlendirmesi



# SONUÇ OLARAK HANGİ TETKİKLERİ İSTEYELİM? (EGE ÜNİV TETKİK PANELİ)

- Hemogram, Biyokimya, INR, PT, aPTT
- D vitamini, TFT, Anti-TPO
- ANA, Anti-dsDNA, RF, anti-CCP, ANCA'lar
- Ig G, A, M ve IgG Subtipleri (IgA düşüklüğünde sekretuar IgA ölçümü)
- C3, C4, CH50
- Hepatit Marker, HIV, CMV, EBV, Rubella, Kızamık antikorları
- EBV DNA, CMV DNA → Yılda 1 TARA
- Kan Grubu, Anti A, Anti B, Rh
- Bazal Tetanoz ve Pnömonokok antikorları

- Flow Sitometri (Lenfosit Paneli ve Lenfosit Subgrupları) → Yılda 1 TARA
- C20-CD22
- B ve T Advanced Panel
- Fagoburst
- T Hücre Proliferasyonu

- PAAC,
- Batın USG, Tüm Vücut Yüzeysel Doku USG, Mamografi
- HRCT, Paranasal Sinus BT, Batın BT (şüphe halinde)
- DEXA
- Endoskopi-Kolonoskopi Taraması
  
- VE TABİ Kİ GENETİK İNCELEME...

**OLAYI BİRAZ DAHA KARIŞTIRALIM.....**





## 4-) GENETİK ANALİZ

- PİY hastalıklarının heterojen olması ve klinik tanı kriterlerinin düşük duyarlılığı, **kesin tanıda** altta yatan genetik defektin tanımlanmasını gerektirir.
- Mutasyon: genomdaki nadir görülen ( $<1\%$ ), kalıcı ve kalıtılabilir sonuçlara yol açan değişikliklerdir.
- Polimorfizmde ise oluşan değişiklikler hem daha sık görülür ( $>1\%$ ) hem de non-patojendir.
- Her yıl yaklaşık 10 yeni hastalık geni saptanıyor

VARYASYON

- Varyasyonlar:
- ANÖPLOİDİ: Monozomi, Delesyon, Polizomi
- COPY NUMBER VARYASYON (CNV): Dublikasyon, **Delesyon**
- NOKTA MUTASYONLARI: **Missense**, Nonsense, Frameshift

- 1) **Sanger dizileme**...belirli bir klinik prezentasyonla gelen bir hastada belli bir ön tanıya yönelik yalnızca bir hedef DNA bölgesi incelenir, kullanım alanı daha nadir (örneğin hasta bireyin, aynı semptomları gösteren bir akrabasının genetik tanısı biliyorsa)
- 2) **Yeni nesil dizileme (NGS)** .... bu teknikle ekzomdan tüm genoma kadar genomik dizilim yapılmaktadır.
- a) **TGP** (targeted gene panels) (=PiY Panel)
- b) **WES** (whole exome sequencing panels)
- c) **WGS** (whole genome sequencing panels)

SONUÇLAR

Benign (Negatif)  
Olası Benign  
Önemi Belirsiz Varyant (VUS)  
Olası Patojen  
Patojen Varyant



- **HASTANIN ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ YOKSA İMMUN YETMEZLİK OLAMAZ**
- **HASTANIN İG LERİ NORMALSE İMMUN YETMEZLİK OLAMAZ**
- **HASTANIN GENETİK SONUCU NEGATİF GELDİYSE HASTADA BAĞIŞIKLIK KUSURU YOKTUR**

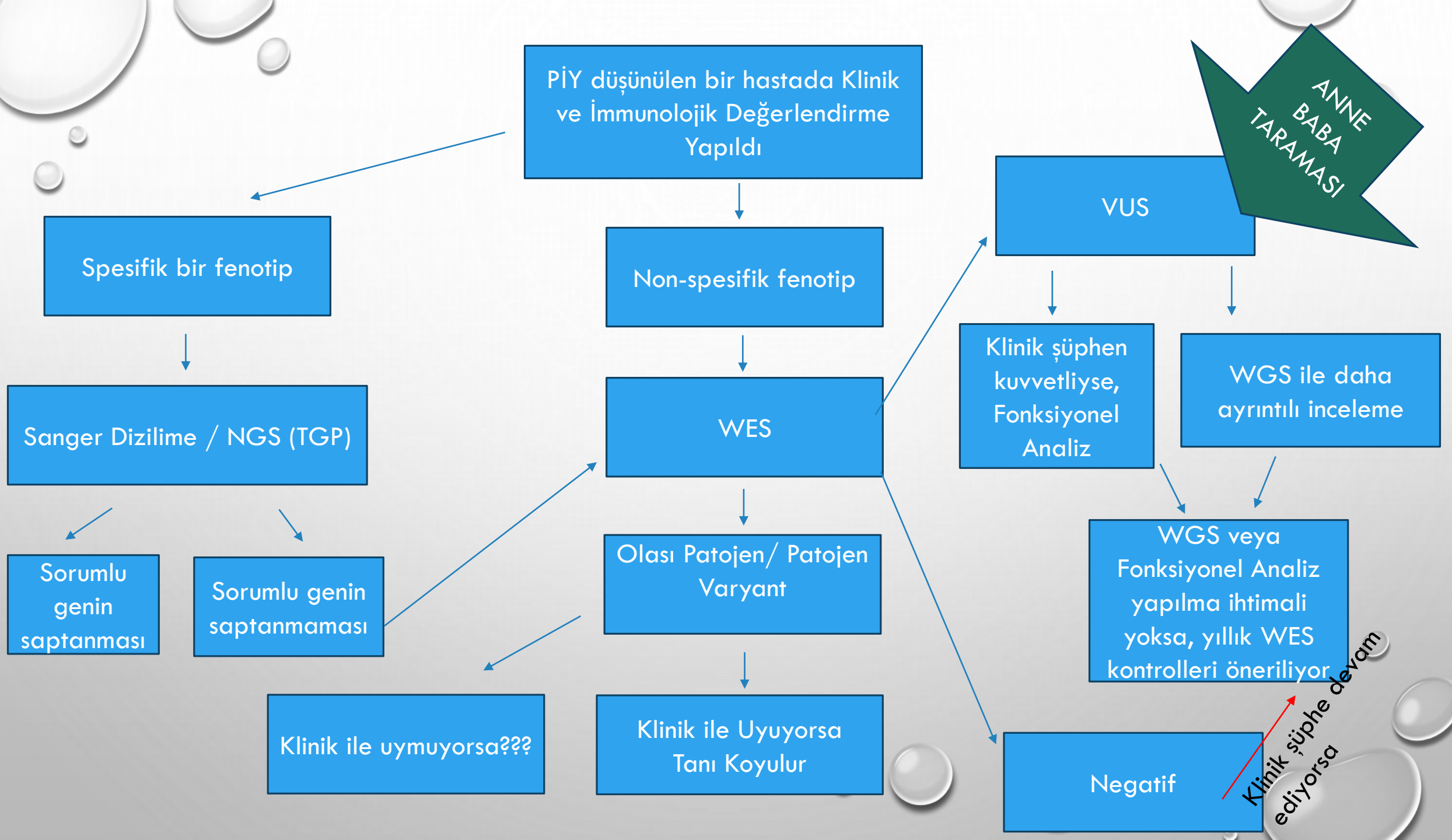


- NGS ile tanı oranı %10-70
- TGS < Solo WES (%28) < Trio WES (%40) < Trio WGS (%45)

Çocuk hasta, akraba evliliklerin yaygın olduğu coğrafyalar, AKİY ve Fagositer sistem defektlerinde tanı oranı daha yüksek

Somatik mutasyonlar, Epigenetik faktörler.....

- Sonuçların bazı durumlarda Fonksiyonel Analizlerle (Western Blot tekniği gibi) desteklenmesi gerekebilir.
- **Fonksiyonel Analiz:** Genetik sonuçlarıyla bireydeki mevcut hastalık fenotipi arasında iliŐki kurabilmek için ilgili biyolojik yolakların düzenlenmesinde rol oynayan genlerin fonksiyonlarını analiz etmek amacıyla yapılan inceleme





# The Human Genomics Community

Search for variants, CNVs, genes, transcripts, publications, diseases... hg38 ▾ Search

# OMIM<sup>®</sup>

## An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated November 6th, 2024

National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information Log in

ClinVar  Search ClinVar by gene symbols, location, HGVS expressions, c-dot, p-dot, conditions, and more Search  
[Advanced](#)

- Home
- About ▾
- Access ▾
- Help ▾
- Submit ▾
- Statistics ▾
- FTP ▾

Search OMIM for clinical features,

```
ACTGATGGTATGGGGCCAAGAGATATATCT
CAGGTACGGCTGTCATCACTTAGACCTCAC
CAGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGC
CCATGGTGCATCTGACTCCTCAGGAGAAGT
GCAGGTTGGTATCAAGTTACAAGACAGGT
GGCACTGACTCTCTGCCTATTGGTCTAT
```

**ClinVar**  
ClinVar aggregates information about genomic variation and its relationship to human health.



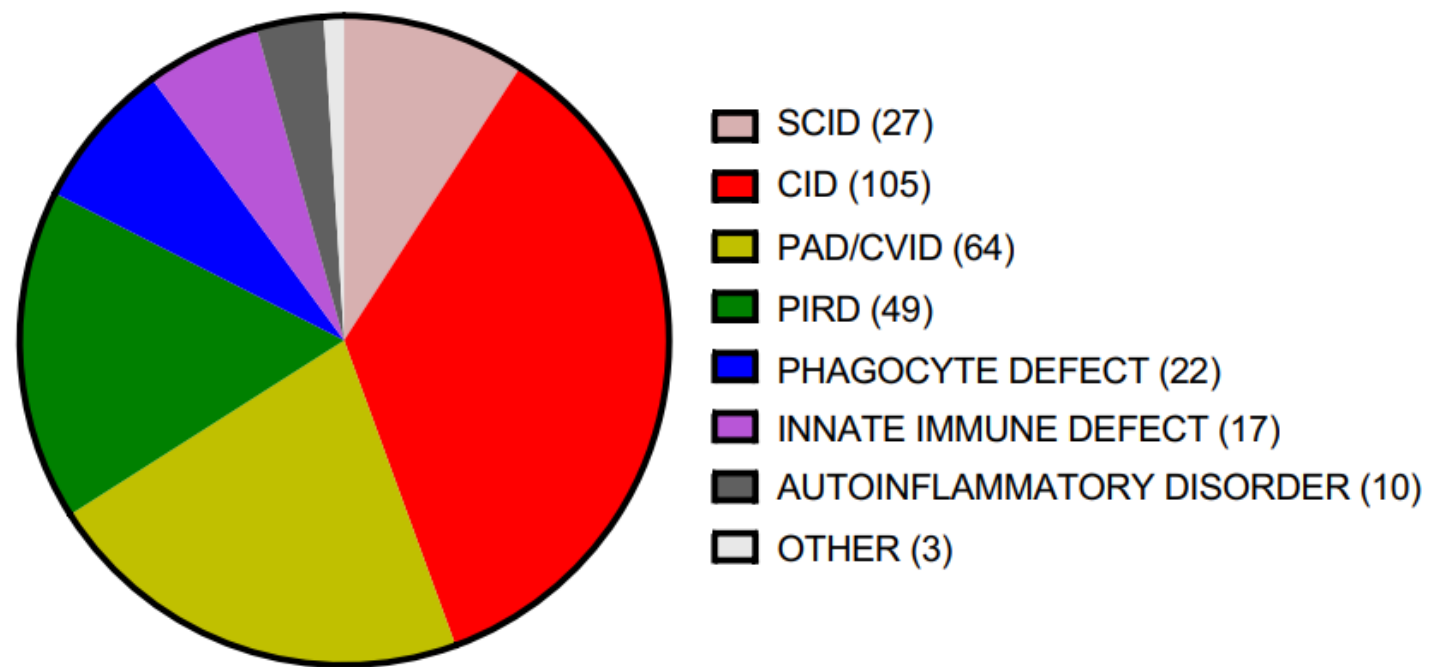
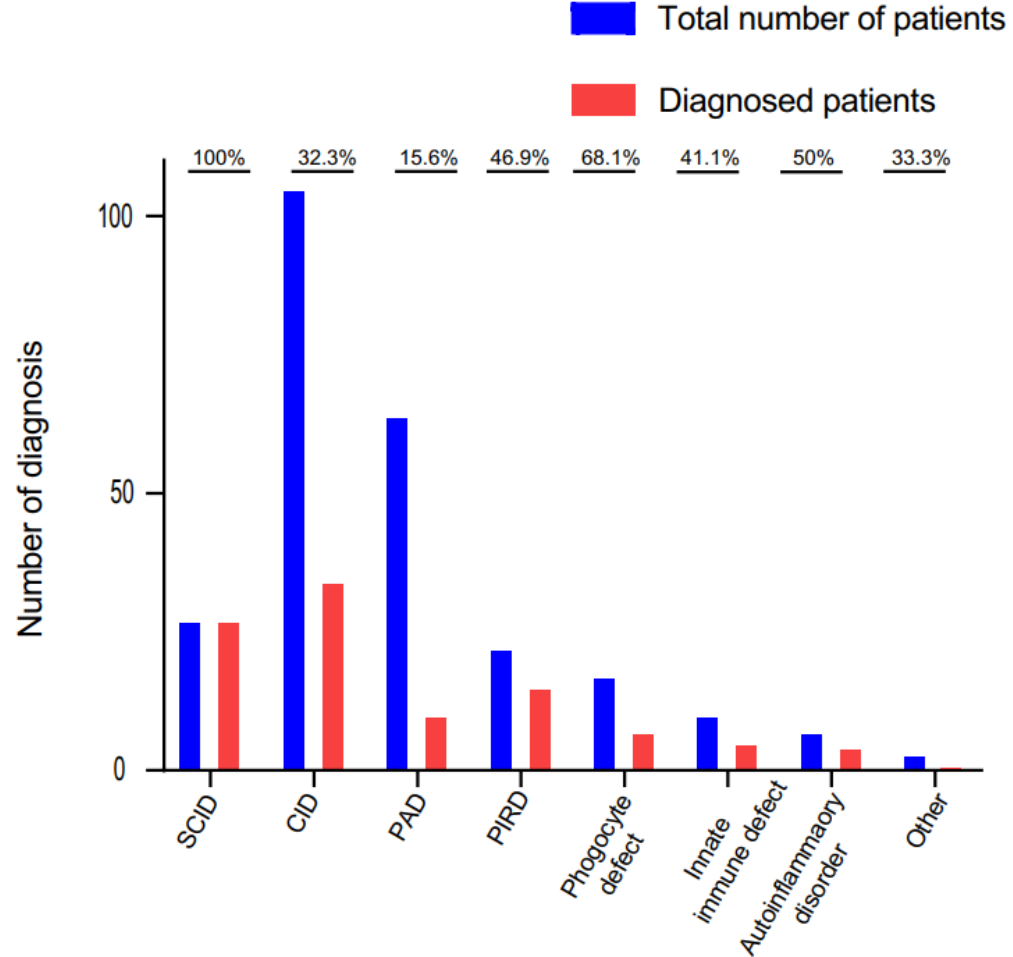
## Genetic Evaluation of the Patients with Clinically Diagnosed Inborn Errors of Immunity by Whole Exome Sequencing: Results from a Specialized Research Center for Immunodeficiency in Türkiye

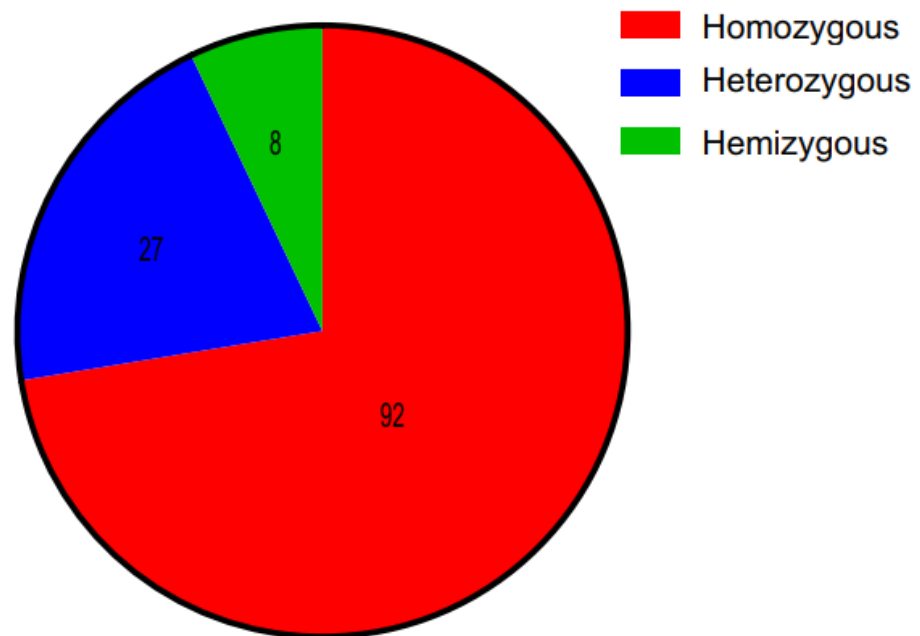
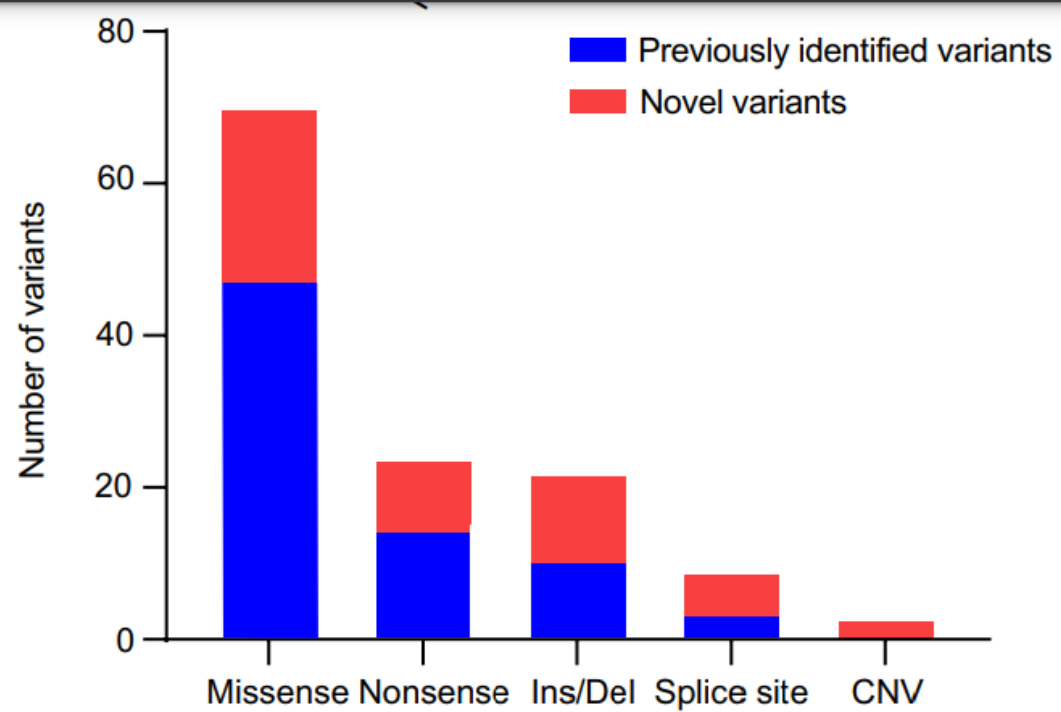
Baran Erman<sup>1 2</sup>, Umran Aba<sup>3 4</sup>, Canberk Ipsir<sup>3 4</sup>, Damla Pehlivan<sup>3</sup>, Caner Aytekin<sup>5</sup>, Gökhan Cildir<sup>6</sup>, Begum Cicek<sup>7</sup>, Ceren Bozkurt<sup>3</sup>, Sidem Tekeoglu<sup>3</sup>, Melisa Kaya<sup>3</sup>, Cigdem Aydogmus<sup>8</sup>, Funda Cipe<sup>9</sup>, Gulsan Sucak<sup>10</sup>, Sevgi Bilgic Eltan<sup>11</sup>, Ahmet Ozen<sup>11</sup>, Safa Baris<sup>11</sup>, Elif Karakoc-Aydiner<sup>11</sup>, Ayca Kiykim<sup>12</sup>, Betul Karaatmaca<sup>13</sup>, Hulya Kose<sup>14</sup>, Dilara Fatma Kocacik Uygun<sup>15</sup>, Fatih Celmeli<sup>16</sup>, Tugba Arikoglu<sup>17</sup>, Dilek Ozcan<sup>18</sup>, Ozlem Keskin<sup>19</sup>, Elif Arık<sup>19</sup>, Elif Soyak Aytekin<sup>20</sup>, Mahmut Cesur<sup>19</sup>, Ercan Kucukosmanoglu<sup>19</sup>, Mehmet Kılıc<sup>21</sup>, Mutlu Yuksek<sup>22</sup>, Zafer Bıçakcı<sup>23</sup>, Saliha Esenboga<sup>24</sup>, Deniz Çağdaş Ayvaz<sup>24 25</sup>, Asena Pınar Sefer<sup>26</sup>, Sukrü Nail Guner<sup>27</sup>, Sevgi Keles<sup>27</sup>, Ismail Reisli<sup>27</sup>, Ugur Musabak<sup>28</sup>, Nazlı Deveci Demirbas<sup>29</sup>, Sule Haskologlu<sup>29</sup>, Sara Sebnem Kilic<sup>30 31</sup>, Ayse Metin<sup>13</sup>, Figen Dogu<sup>29</sup>, Aydan İkinciogulları<sup># 29</sup>, Ilhan Tezcan<sup># 24</sup>

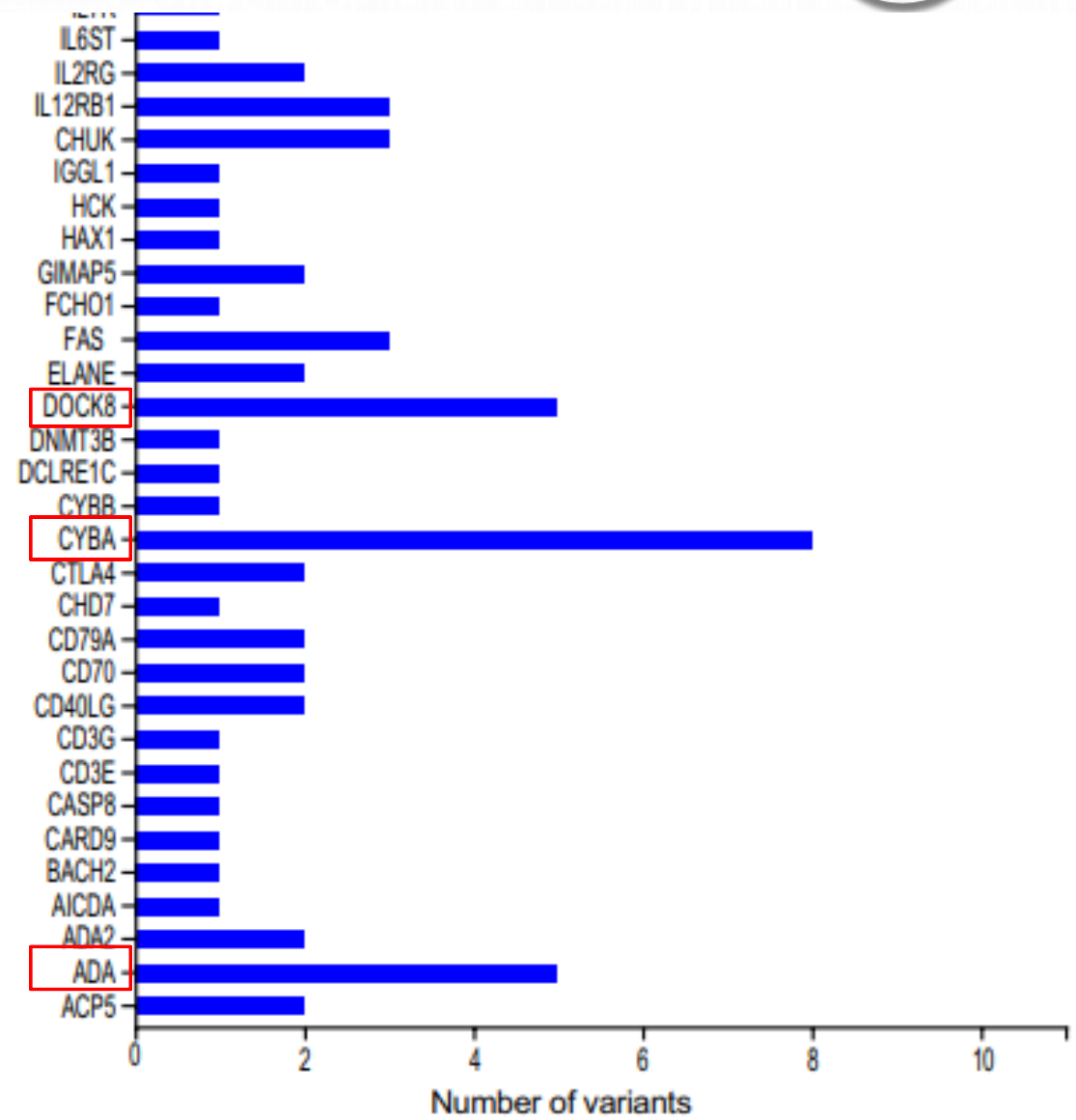
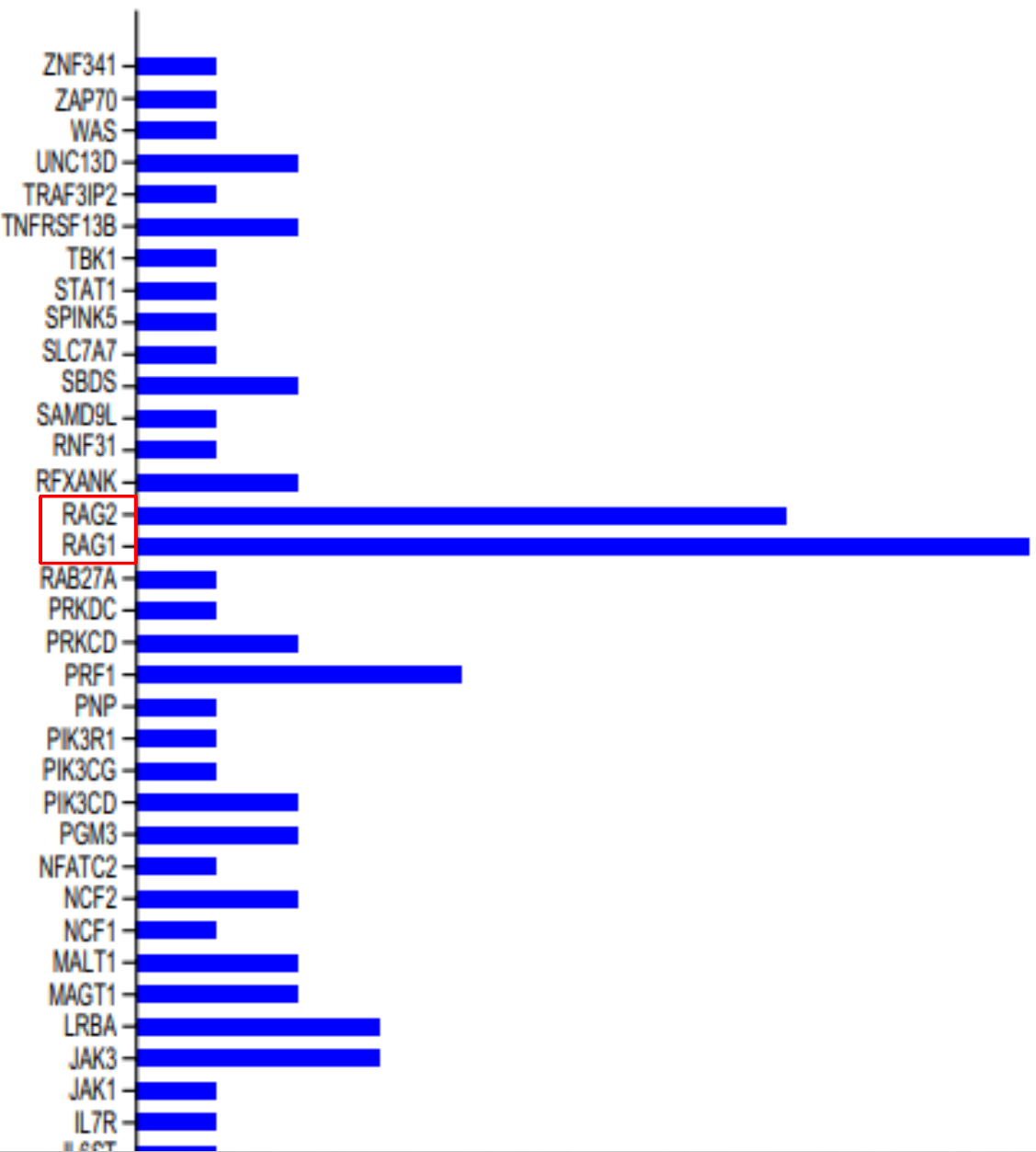
Affiliations + expand

PMID: 38954121 PMCID: PMC11219406 DOI: 10.1007/s10875-024-01759-w

- Türkiye'den 21 farklı Klinik İmmunoloji merkezinden alınan toplam 303 IEI tanısı alan olgu
- Yaş aralığı 3 ay-42 yaş
- WES analizi ile incelendi.
- %41.1 hastanın analizinde tanısal olarak anlamlı kabul edilebilecek genetik sonuçlar çıktı.
- 6 hastada yeni IEI genleri keşfedildi.
- 52 yeni varyant saptandı.











# Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

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

Received: 20 March 2022 / Accepted: 2 May 2022 / Published online: 24 June 2022

© The Author(s) 2022



## 2. T-B- SCID

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
RAG deficiency	RAG1	AR	179615	Very low	Very low	Decreased	Normal NK cell number, but increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells
	RAG2		179616				
DCLRE1C (Artemis) deficiency	DCLRE1C	AR	605988	Very low	Very low	Decreased	Normal NK cell number, but increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells, radiation sensitivity
DNA PKcs deficiency	PRKDC	AR	615966	Very low	Very low	Variable	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
Cernunnos/XLF deficiency	NHEJ1	AR	611290	Very low	Very low	Decreased	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
DNA ligase IV deficiency	LIG4	AR	601837	Very low	Very low	Decreased	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
Adenosine deaminase (ADA) deficiency	ADA	AR	608958	Very low	Low, decreasing	Low, decreasing	Low NK, bone defects, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects

DOCK8 deficiency	DOCK8	AR	243700	T cell lymphopenia, reduced naïve CD8 T cells, increased exhausted CD8+ T <sub>EM</sub> cells, reduced MAIT, NKT cells, increased $\gamma\delta$ T cells; poor proliferation; few Treg with poor function	increased total B cells, reduced memory B cells Poor peripheral B cell tolerance.	Low IgM, normal/high IgG and IgA, very high IgE, poor antibody responses	Low NK cells with poor function. Eosinophilia, recurrent infections, cutaneous viral, fungal and staphylococcal infections, severe atopy/allergic disease, cancer diathesis
------------------	-------	----	--------	---	--	--	---

## 3. Defects of Respiratory Burst

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Affected cells	Affected function	Associated features
X-linked chronic granulomatous disease (CGD), gp91phox	CYBB	XL	306400	N + M	Killing (faulty O <sub>2</sub> <sup>-</sup> production)	Infections, autoinflammatory phenotype, IBD McLeod phenotype in patients with deletions extending into the contiguous Kell locus
Autosomal recessive CGD	CYBA	AR	608508			
	CYBC1		618334			
	NCF1		608512			
	NCF2		608515			
	NCF4		613960			
					Infections, autoinflammatory phenotype	

# TANIYI NASIL KOYALIM?

- PİY lerde tek bir gene ait patojenik varyantların çok farklı klinik prezentasyona sebep olabilmesi,  
Farklı genetik bozuklukların sonucunda benzer klinik fenotiplerin ortaya çıkabilmesi

**TANIDA ZORLUK ☹**

**= Şüphe edilen her hasta klinik izleme alınmalı ve tanı testleri yapılmalı**

Klinik, Aile Öyküsü, Laboratuvar Bulguları, Görüntüleme

Hipogamaglobunemi

Sekonder Sebepleri Dışa

**PRİMER ANTİKOR DEFEKTLERİ**

Diğer PİY Nedenleri





B hücre yokluğu (<%1)  
Ig G A M düşük

AGAMAGLOBUNEMİ  
(XR, OR, OD)

B hücre >%1  
Ig G + A ve/veya M düşük

**CVID**

B hücre >%1  
Ig G A düşük  
IgM N/düşük

HİPER IGM  
SENDROMU

B hücre >%1  
İzotip / Spesifik antikor  
eksikliği

Hastalık Spesifik Testler, Genetik İnceleme

# **PİY' DE TEDAVİ**

- **1) KORUYUCU VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER**
- **2) SPESİFİK TEDAVİLER**
- **3) İMMUN SİSTEMİN YENİDEN YAPILANDIRILDIĞI TEDAVİLER**

## • 1) KORUYUCU VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

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

# PİY'DE AŞILAMA

- KİY lilerde tüm canlı aşılar **KE**

>> çok hafif formlarında;

CD3 T lenfosit>500 CD8 T lenfosit>200

mitojenlere normal proliferatif yanıt mevcutsa

lenfosit aktivasyon testi normalse KKK ve Su Çiçeği düşünülebilir.

- Hem aşı yanıtı oluşturamayacağı için hem de IVIG alıyor oldukları için inaktif aşılar **uygulanmaz (İstisna: Yıllık İnfluenza aşısı-suşlar her yıl değişiyor)**



- Antikor Eksikliklerinde;
- Ağır Antikor Eksikliği (XLA, CVID) canlı aşılar **KE**
- IVIG tedavisi, aşıyı nötralize ettiği için inaktif aşılar da **önerilmez**  
**(İstisna: Yıllık İnfluenza aşısı)**
- Hafif Antikor Eksikliği (slgA Eksikliği) **Canlı Oral Polio HARIÇ**, Rutin aşılama önerilebilir.



- Kompleman Defektlerinde, bu hastaların hücresel ve humoral sistemleri sağlam; Rutin aşılama önerilir. HATTA Konjuge aşılar ÖZELLİKLE önerilir.
- HIES hastalar özelinde Polisakkarit Pnömonok Aşısı ile ciddi lokal yan etkiler bildirildiği için ÖNERİLMİYOR

# PİY'DE ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

- PİY ler genetik defekte bağlı olarak bazı immün yolaklarda bozukluklara neden olarak hem yaygın enfeksiyonlara yatkınlık yaratır hem de fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık yaratır.
- Bazı PİY lerde ise sadece belirli bir m.o. ya da bir grup patojene yatkınlık izlenir.
- Bu nedenle İY nin türüne, yatkınlık gözlenen m.o. nın türüne göre antibakteriyel, antiviral veya antifungal profilaksi belirlenir.
- PERİYODİK BALGAM KÜLTÜRLERİ ÇOK YOL GÖSTERİCİ OLABİLİR

## • **KİMLERDE PROFİLAKSİ DÜŞÜNELİM?**

### • **1) IGRT YE RAĞMEN RİSK ALTINDA OLAN VEYA SIK ENFEKSİYON GEÇİREN HASTALAR**

- KİY/AKİY
- CD4 Lenfopenisi (<200)
- KGH

### • **2) TEKRARLAYAN ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ + IGRT ENDİKASYONU OLMAYAN HASTALIKLAR**

- Selektif IgA Eksikliği
- Hafif Hipogamaglobunemi
- IgG Subgrup Eksikliği



• **BAŞLICA TERCİH EDİLEN AJANLAR:**

• AZİTROMİSİN 10mg/kg/gün

• TMP/SMX 5mg/kg/gün

• (3. ANTİBAKTERİYEL ALTERNATİF AMOKSİSİKLİN )

• ASİKLOVİR 750mg/m<sup>2</sup>/gün (doz 3 e bölünerek)

• FLUKANAZOL (6mg/kg/gün)

İki ilacın da uzun dönem yan etki profilini azaltmak adına rotasyon uygulayan ekoller var

• Mevsimler ara verişler olabilir

• 1 yıl profilaksi sonrası ara verilip, duyarlı olduğu patojenlerle enfekte olup olmayacağı klinik takibe alınabilir mi??



Tablo 2. Primer immün yetmezlikler ve önerilen antimikrobiyal profilaksiler (6,8,11 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

Primer İmmün Yetmezlik	Proflaksi Tipi	Proflaksi Rejimi
AKİY	Antibakteriyel Antiviral Antifungal Proflaksi	PJP: TMP/SMX 5 mg/kg/gün- haftada 3 gün tek doz HSV: Yenidoğan döneminde Asiklovir 12.5 mg/kg/doz oral günde 2 dozda veya 8 mg/kg/doz iv 2 dozda (<12 kg) Yenidoğan döneminden sonra 750mg/m <sup>2</sup> /gün dozundan 3 doza bölerek iv veya 30 mg/kg/gün dozundan 3 doza bölerek oral Fungal: Flukonazol 6 mg/kg/gün (ALT-AST takibi) RSV: Palivizumab 15 mg/kg/ay-İM (RSV mevsiminde)
Kombine İmmün Yetmezlikler	Antibakteriyel Antiviral Antifungal Proflaksi	PJP: TMP/SMX 5 mg/kg/gün- haftada 3 gün tek doz HSV: Asiklovir 750mg/m <sup>2</sup> /gün dozundan 3 doza bölerek iv veya 30 mg/kg/gün dozundan 3 doza bölerek oral Fungal: Flukonazol 6 mg/kg/gün (ALT-AST takibi)
Kronik Granülomatöz Hastalık	Antibakteriyel Antiviral Antifungal Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün (iki doz bölünüp) Itrakanazol 100 mg/gün (<13 yaş veya <50 kg) veya 200 mg/gün (>13 yaş veya >50kg)
Hiper Ig M Sendromu	Antibakteriyel Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün tek doz Cryptosporidium: Azitromisin 10 mg/kg/gün (CD 40 Eksikliği, CD40L eksikliği)
Wiskott Aldrich Sendromu	Antibakteriyel Antiviral Antifungal Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün, günde 2 doz Flukonazol 6 mg/kg/gün Asiklovir 750mg/m <sup>2</sup> /gün dozundan 3 doza bölerek iv veya 30 mg/kg/gün dozundan 3 doza bölerek oral Splenektomi yapılmışsa: Penisilin V 125 mg/doz (<5 yaş), 250 mg/doz (>5 yaş) günde iki kere
Di George Sendromu	Antibakteriyel Antifungal Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün Flukonazol 6 mg/kg/g
O.D. Hiper IgE sendromu (STAT3 eksikliği)	Antibakteriyel Antifungal Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün Flukloksasilin 125-250 mg günde iki kere Bronşiektazi gelişmişse Azitromisin 10mg/kg/g Pnömatosel gelişmişse Itrakanazol 5 mg/gün
TLR4 yolağı bozuklukları (IRAK4, MyD88)	Antibakteriyel Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün ve/veya penisilin V
TLR3 yolak bozuklukları (TRIF, TRAF3, TBK1)	Herpes Simpleks Proflaksisi	750mg/m <sup>2</sup> /gün dozundan 3 doza bölerek iv veya 30 mg/kg/gün dozundan 3 doza bölerek oral



Kronik Mukokütanöz Kandidiasis (IL17, IL17RA, IL17RC, ACT1)	Antifungal Proflaksi (Candida)	Flukonazol 6 mg/kg/gün
Kompleman eksiklikleri	Antibakteriyel Proflaksi	Penisilin V 125 mg/doz (<5 yaş), 250 mg/doz (>5 yaş) günde iki kere veya 3 haftada bir İM penisilin G
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	Antibakteriyel Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün (amoksisilin, amoksisilin klavulanik asit, penisilin, makrolid) Azitromisin 10 mg/kg/gün
X'e bağlı Agamaglobulinemi	Antibakteriyel Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün
Hafif seyirli antikor eksikliklerinde (Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, sIgA Eksikliği)	Antibakteriyel Proflaksi	TMP/SMX 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün (amoksisilin, amoksisilin klavulanik asit, penisilin, makrolid)
Konjenital nötropeniler	Antibakteriyel Proflaksi	TMP/SMX veya penisilin V
Mikobakteriyel hastalığa Mendelian duyarlılık	Antibakteriyel Proflaksi	Azitromisin (parsiyel IFNg eksikliğinde) (IL12, IL12Rβ1 eksikliğinde?)

# NASIL TE

## • 1) KORUYUCU VE DESTEKLEYİCİ TE

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

Kan ürünlerinin enfeksiyonlar açısından tarandığından emin olunmalı  
Transfüzyonlarda filtre kullanılmalı

-IgA Eksikliği olan hastalarda kan ürünü kullanılacaksa **YIKANMIŞ FİLTRELENMİŞ KAN ÜRÜNÜ** kullanılmalı

-T hücre Eksikliği veya fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kan ürünü kullanılacaksa **İŞINLANMIŞ ÜRÜN** kullanılmalı

(Bunları dökümente şekilde hastalara verelim)

## • **2) SPESİFİK TEDAVİLER**

- Immunglobulin Replasman Tedavisi (IgRT)
- Sitokinler (Konjenital Nötropeni-G-CSF, KGH-IFNgama, DOCK8 Eks-IFNalfa)
- Enzim Replasman Tedavileri (ADA Eksikliği)
- Hedefe Yönelik Tedaviler (CTLA4 Eks-Abatacept)



- **3) İMMUN SİSTEMİN YENİDEN YAPILAN**
- Allojenik Kök Hücre Nakli
- Timus Nakli (Di George Sendromu)
- Gen Tedavisi (ADA Eksikliği, WAS, X'e Ba



**AKİY ve KİY**  
**Sendromik Bulgularla Seyreden KİY**  
**İmmun Disregülasyon (ALPS, IPEX gibi)**  
**Fagositer Sistem Hastalıkları**  
**Doğal İmmun Sistem Hastalıkları**

# IMMUNGLOBULİN REPLASMAN TEDAVİSİ

- Immunglobulin uygulamaları iki başlık altında toplanmaktadır
- 1) Yerine Koyma Tedavisi (0,4-0,8/1 g/kg)
- 2) Immunomodulator Tedavi (1-2 g/kg)
- PİY de başlıca **ENFEKSİYON**lardan koruyucu, ayrıca **antiinflamatuvar** ve **immunmodulator** etki
- Organ hasarı başlamadan başlandığı durumlarda uzun dönem etki daha belirgin

# PIY' DE IGRT ENDİKASYONLARI

- B hücre yokluğuna bağlı agamaglobulinemi
- Bozulmuş spesifik antikor yanıtı ile hipogamaglobulinemi
- Normal immunglobulin düzeyleri ile birlikte bozulmuş spesifik antikor yanıtı + tekrarlayan enfeksiyon
- Normal antikor yanıtı ile birlikte hipogamaglobulinemi (**IgG<400-500**) + tekrarlayan enfeksiyon
- İzole IgG alt grup eksikliği + tekrarlayan enfeksiyon
- Genetik olarak tanımlanmış bir PIY'de kompleks bir immun yanıt nedeni ile tekrarlayan enfeksiyonlar
- **IgG <200 (300??) ACİL IVIG ENDİKASYONU !!!!!**

# Enfeksiyonlarla Birlikte Hipogamaglobunemi

Aşı Antikor Yanıtı

Yetersiz

Yeterli

Devam Eden  
Enfeksiyon Öyküsü

Minimal Enfeksiyon  
Öyküsü

Uzun Süre  
Aşı Yanıtı

Uzun Süre Olmayan  
Aşı Yanıtı

IgRT

Riski Değerlendirir

Abt Profilaksisi

Abt Profilaksisi Dene

Devam Eden Öykü Var

IgRT Dene

İmmunolojik olmayan nedenleri de dışladın, hastanın tekrarlayan enfeksiyonları devam ediyor, Nedeni aydınlatılamamış PİY?  
**YİNE IGRT DÜŞÜNÜLEBİLİR**

Akım Sitometride Class Switched  
(+) Memory B cell Düzeyi

Aşıların hatırlatma dozlarından sonra zayıf antikor yanıtı

Ardışık antikor titresi ölçümlerinde antikor titresinin hızlı düşmesi



- Sıklıkla;
- Ağır, semptomatik antikor eksiklikleri (XLA, CVID ve HiperlgM sendromu) olan hastalarda tedavinin temelini IVIG oluşturmaktadır.
- Ancak **Primer Antikor Eksikliği** grubunun dışında yer alan ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlarla karakterize **KİY ve İmmun Disregülasyon Bozukluğu** hastalarında da uzun dönem IVIG gerekliliği olmaktadır.

Enfeksiyon öyküsüyle birlikte  
Normogamaglobulinemik hasta

Azalmış spesifik antikor üretimi  
(yetersiz aşı yanıtı)

Abt Profilaksisi Dene

Kanıtlanmış Tekrarlayan Enfeksiyon,  
IV Abt Gerekliği, Bronşiektazi (+)

IgRT

Ancak, IgRT bu olgularda  
tercihen bahar aylarında  
kesilip, 3-5 ay sonra immun  
yanıt değerlendirmesi tekrar  
yapılmalıdır  
(geçici spesifik antikor eksikliği  
olabilir)



- **HASTANIN ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ YOKSA İMMUN YETMEZLİK OLAMAZ**
- **HASTANIN IG LERİ NORMALSE İMMUN YETMEZLİK OLAMAZ**
- **HASTANIN GENETİK SONUCU NEGATİFSE HASTADA BAĞIŞIKLIK KUSURU YOKTUR**
- **HASTANIN IG LERİ NORMALSE IGRT BAŞLANMAZ**

## • 1) INTRAVENÖZ IGRT (IVIG)

- IVIG esasında >1000 sağlıklı ve düzenli kan veren donörlerin oluşturduğu bir plazma havuzundan elde edilmektedir.
- **0,4-0,8** gr/kg dozunda
- Başlıca IgG İÇERMEKTEDİR (yö ortalama 3 hafta) .... O yüzden IVIG uygulaması **3-4 haftada/bir** yapılmaktadır. (hatta bazen doz arttırmamız gereken durumlarda 2 haftada 1 END DIŞI)
- IVIG 'i bölünmüş dozlarla vermek tercih edilebilir (**Total dozu 2-3 güne bölmek**)

(Reaksiyon ve Yan etki riskini minimuma indirmek adına)

- IgA ve IgM yö kısa olduğu için IVIG içerisinde anlamlı konsantrasyonda bulunmaz
- IVIG ürünleri : 50mg/mL (%5) ve 100mg/mL (%10) luk solüsyonlar şeklinde bulunmaktadır.

### • **IVIG AVANTAJLARI:**

- Çok daha yüksek volümlerde uygulanabilir ve bu sebeple pik serum konsantrasyonuna hızlı ulaşır
- Akut enfeksiyon sebebiyle yüksek doz tedavi gerektiren, Otoimmün hastalığı bulunan (örneğin Ol sitopeni), immunomodulatör etkinliğinden faydalanmak istediğimiz durumlarda daha avantajlı

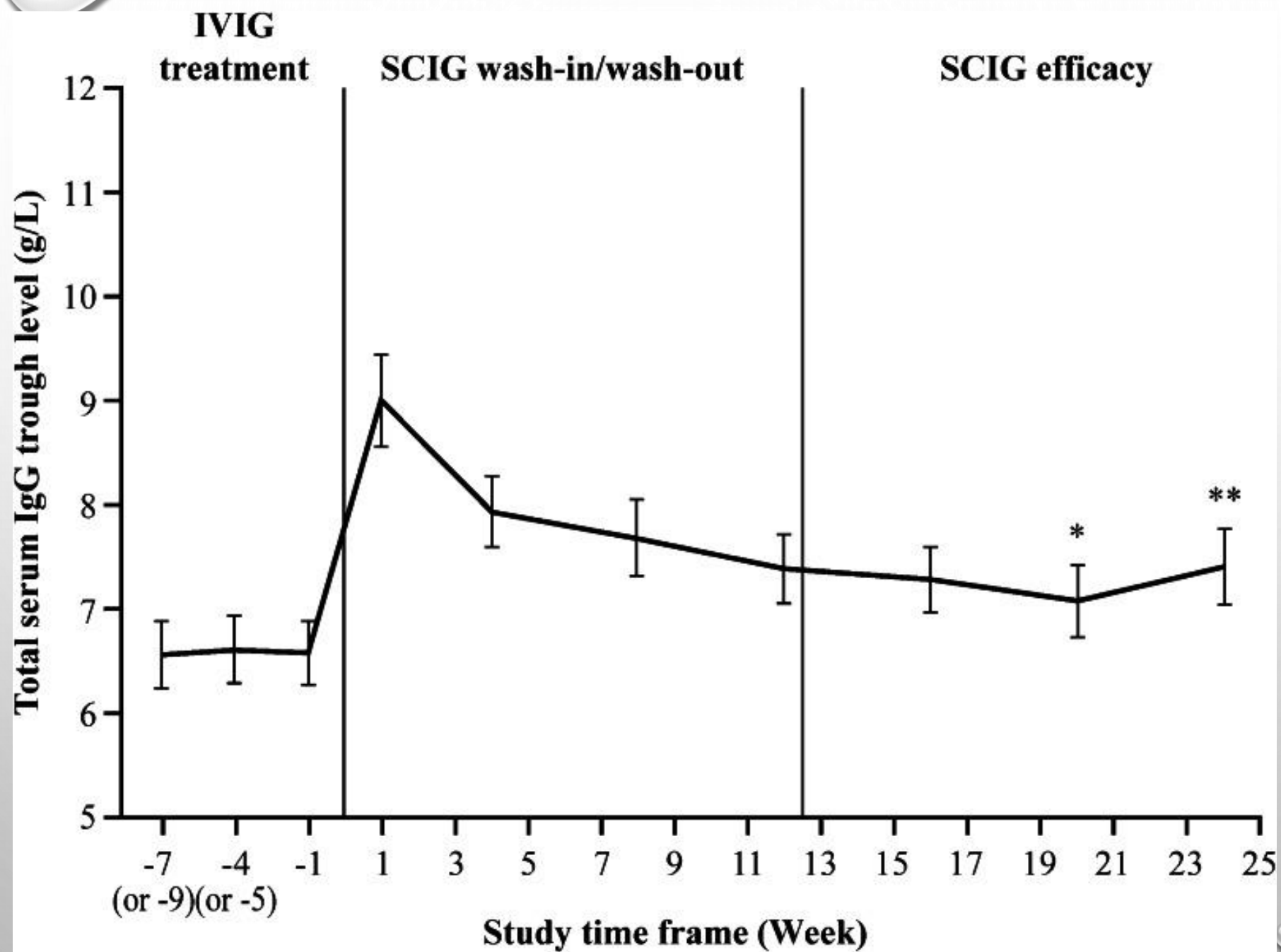
### • **IVIG DEZAVANTAJLARI:**

- Eğitimli personel gerekli
- Sistemik rxn riski daha yüksek
- Maliyet daha yüksek
- **Trough (Vadi-Çukur) IgG Düzeyi Kavramı var “ Çekilme Etkisi”**

(IVIG inf önceki hafta deneyimlenen halsizlik ve enfeksiyona eğilim)



- **Çukur IgG Değeri:** IVIG replasmanından birkaç gün önce ölçülen IgG düzeyi
- IVIG replasmanı altında **IgG>500** olması hedeflenir kitabi bilgisi mevcut; ancak Çukur IgG düzeyinin **min >800**, ortalama **900-1000** arasında olması ideal....
- Aslında asıl olan bireysel olarak **enfeksiyonlardan koruyacak** ideal IgG seviyesini bulmaktır.
- Kronik akciğer hastalığı, bronşiektazi, IBH (kayıp) varlığında hedef düzey daha yüksek tutulabilir.



# ÇUKUR DEĞER HEDEF DÜZEYİN ALTINDA KALDI, NE YAPALIM?

- Hastanın tedavi uyumunu gözden geçirelim
- Yüksek katabolik bir süreçte mi? Gebe mi? Kilosu mu değişti?
- İdrardan veya GIS ten protein kaçağı var mı?
- IVIG dozunu gözden geçir (max 0.8gr/kg hatta bazen 1 gr/kg max doza çıkılabilir)
- Zaten max doz alıyorsa IVIG uygulama sıklığı arttırılabilir  
(örn 3 haftada/1 max dozu olan 60gr IVIG alıyorsa, 2 haftada/1 60gr şeklinde ENDİKASYON DIŞI başvuru yapmak)
- SCIG a geçilebilir (çukur etki sebebiyle özellikle bazı hastalara IVIG periyodu yetmiyor olabilir)

**Tablo 10. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin İgG, İgG alt grupları, IgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri**

Ürünün adı	İgG saflığı	İgG1 oranı	İgG2 oranı	İgG3 oranı	İgG4 oranı	IgA (µg/mL)	pH	Osmolalite (mOsm/kg)	Sodyum içeriği	Stabilizatör*
Flebogamma DIF	≥%97	%66.6	%28.5	%2.7	%2.2	< 50	5.0-6.0	240-370	eser	sorbitol
Gamunex-C	≥%98	%62.8	%29.7	%4.8	%2.7	<46	4.0-4.5	258	eser	glisin
Genivig	**	**	**	**	**	**	4.0	**	içermez	maltoz
Ig Vena	≥%95	%62.1	%34.8	%2.5	%0.6	<50	**	**	<3 mmol/l	maltoz
İntratect	≥ %96	%57	%37	%3	%3	<900	**	300	<10 mmol/l	glisin
Kiovig	≥%98	≥%56.9	≥%26.6	≥%3.4	≥%1.7	<140	4.6-5.1	240-300	içermez	glisin
Nanogam	≥%95	%54-70	%29-45	%1-4	%0-0.5	<12	4.4	290-370	içermez	glukoz (50 mg/ml)
Octagam	≥%95	%60	%32	%7	%1	<200	4.5-5.0	310-380	<30 mmol/l	maltoz
Privigen	≥%98	%67.8	%28.7	%2.3	%1.2	≤20	4.6-5.0	240-440	eser	L-prolin
Ronsenglob	≥%95	**	**	**	**	230	3.8-4.4	**	içermez	maltoz
Tegeline	≥ %97.6	%58.8	%34.1	%5.4	%1.7	<850	4.0-7.4	340-480	2 mg/mL	sükroz

\* Sükroz, maltoz ve aminoasitler kan glukoz düzeyini arttırmaz, \*\* Belirtilmemiş

- **2) SUBKUTAN IGRT (SCIG)**

- **Homeuse**, bireyin sürece aktif katılımı gerekli

- **Haftalık** veya **aylık** uygulamaları mevcut

- **İnfüzyon** ya da **hızlı puşe** uygulamaları mevcut

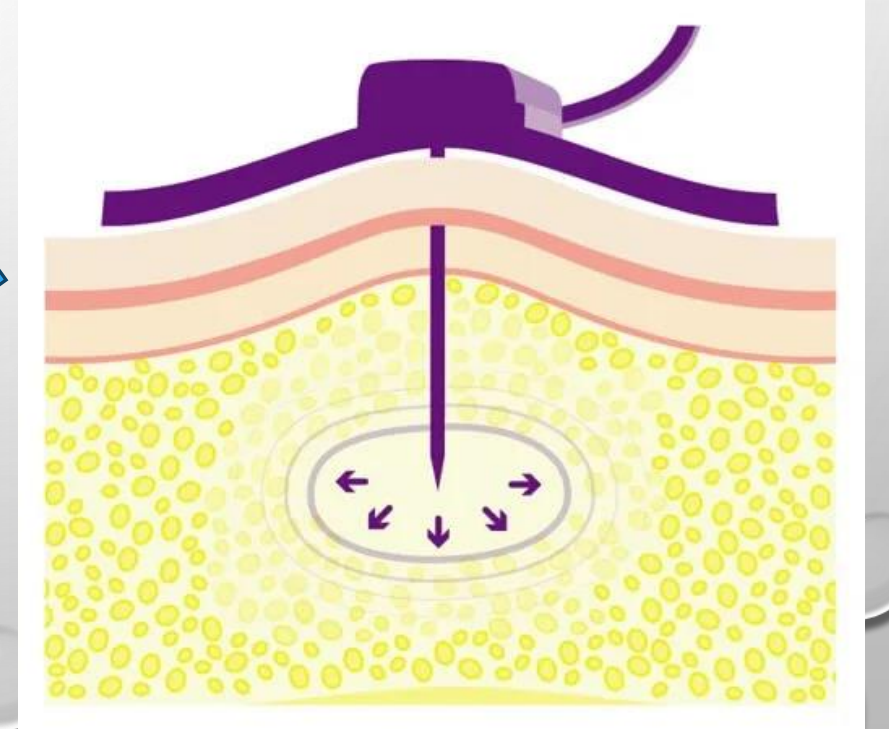
>> Geleneksel yöntem olarak adlandırılan pompa infüzyonu: Haftalık/ 2 Haftada Bir

>> Manuel olarak hızlı enjeksiyon: Haftalık/ 2 Haftada Bir

>> Hyalüronidaz ile kolaylaştırılmış uygulama: Aylık

**(fSCIG / kSKIG)**

- Aylık uygulamalarda lokal rxn daha sık (şişlik, kaşıntı, kızarıklık)





### • **SCIG AVANTAJLARI:**

- Özellikle obezite, KVH gibi damar erişim problemi yaşayan hastalarda 😊
- Protein kaybettiren enteropatiye bağlı kararlı IgG düzeyi sağlanamayan olan hastalarda 😊
- IVIG ile benzer etkinliğe sahip
- Daha az sistemik istenmeyen etki
- İnfüzyon süresi daha kısa (hızlı puşe 5-20dk; infüzyon 30-90dk)
- Düzeyi plato çizer; Çekilme etkisi yok (**FSICG HARIÇ...** Onların farmakokinetiği IVIG ile benzer)

### • **SCIG DEZAVANTAJLARI:**

- Evde uygulanması sebebiyle hastanın bilinç ve eğitim düzeyi önemli
- Yaygın cilt lezyonu olan, yağ doku eksikliği olan, trombositopenik hastalarda tercih edilmez

Ürün	Firma	Konsantrasyon	Ülke	Uygulama yolu	Osmolalite	Sodyum	Ph	IgA (mcg/ml)	Stabilizatör	Patojen inaktivasyonu
Gammagard Liquid	Takeda	%10	ABD	İV/SK	240-300	İçermez	4.6-5.1	37	Glisin	SD, düşük Ph,NF
Kiovig	Takeda	%10	Avrupa, Türkiye	İV/SK	240-300	İçermez	4.6-5.1	37	Glisin	SD, düşük Ph,NF
Gammaked	Kedrion	%10	ABD	İV/SK	258	İçermez	4-4,5	46	Glisin	SEF, Ph4, DF
Gamunex-C	Grifols	%10	ABD, Avrupa, Türkiye	İV/SK	258	İçermez	4-4,5	46	Glisin	SEF, Ph4, DF
Cuvitru	Takeda	%20	ABD, Avrupa	SK	208-290	İçermez	4,6-5,1	80	Glisin	SEF, NF, kromatografi
Hizentra	CSL Behring	%20	ABD, Avrupa, Birleşik Krallık	SK	380	Eser	4,6-5,2	< 50	Prolin	Ph4, DF, VF, OAF
Subcuvia	Takeda	%16	Avrupa, Birleşik Krallık	SK	BY	1,4 mg/ml	NA	< 48	Glisin	BY
Subgam	BPL	%16	Avrupa, Birleşik Krallık	SK	BY	Eser	NA	64	Glisin	BY
Gammanorm	Octapharma	%16,5	Avrupa, Birleşik Krallık	SK	>240	2,5 mg/ml	5,1-6	86	Glisin	SD, Ph4, kromatografi
Octanorm	Octapharma	%16,5	Avrupa	SK	>240	2,5 mg/ml	5,1-6	86	Glisin	SD, Ph4, kromatografi
Cutaquig	Octapharma	%16,5	Kanada	SK	>240	2,5 mg/ml	5,1-6	86	Glisin	SD, Ph4, kromatografi
Evogam	CSL Behring	%16	Yeni Zelanda, Avustralya	SK	BY	İçermez	5,5	< 25	Glisin	Pastörizasyon, NF
Hyqvia	Takeda	%10+Hyaluronidaz	ABD, Avrupa	SK	240-300	İçermez	4.6-5.1	37	Glisin	SD, düşük Ph,NF

SD: Solvent deterjan, NF: Nanofiltrasyon, DF: Derin filtrasyon, VF: Virüs filtrasyonu, SEF: Soğuk etanol fraksiyonasyonu, OAF: oktanoik asit fraksiyonasyonu, BY: Bilgi yok

# IVIG Mİ SCIG Mİ NASIL KARAR VERELİM?

- Her iki uygulama da CİDDİ BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN önlenmesinde BENZER etkinliğe sahip; ancak uzun dönem özellikle sinopulmoner enfeksiyonları önleme konusunda farklı çalışmalarda farklı sonular mevcut
- Hastanın yaşam biçimi, tedavi uyumu, klinik tablosu, yan etki profili ????
- Bahsi geçen koşulların dinamik değişkenlik göstermesi sebebiyle IVIG –SCIG dönüşümlü olarak kullanıldığı olgular da mevcuttur.
- ANCAK IVIG ve SCIG ürünleri JENERİK ÜRÜNLER DEĞİLDİR, birbirleri yerine KULLANILAMAZLAR

### **IVIG ten SCIG ye geçiş:**

- IVIGte aldığı total doz 4e bölünür (Avrupa kılavuzları 1:1 öneriyor)
- En son IVIG aldığı tarihten 1 hafta sonra SCIG yapmaya başlayabilir.
- **Örneğın,** 3 haftada bir 60gr IVIG alan bir hasta, 1 hafta sonra haftada bir 15gr SCIG ile devam edebilir.

### **Hasta yeni tanıysa ve SCIG ile başlanacaksa:**

- 5 gün üst üste alır ardından haftalık şekilde devam eder.
- **Örneğın,** 80kg hasta, 60gr IgRT planladık. 5 gün boyunca her gün 15gr SCIG, ardından haftalık 15gr SCIG uygulayabilir.

# IGRT DOZUNU ARTTIRMAYI NE ZAMAN DÜŞÜNÜLEİM?

- Düşük Çukur IgG düzeyi
- Otoimmün hastalıkları a greve olduysa (özellikle Ol Sitopeniler)
- Ciddi enfeksiyon geçiriyorsa
- Katabolik süreç yaşıyorsa
- Gebelik sürecindeyse (özellikle son trimesterde ihtiyaç artabiliyor)

ENTERİK  
KOMPLİKASYONLARDA IVIG  
DOZUNU ARTTIRALIM MI?  
**HAYIR**



IGRT DOZUNU AZALTMAYI NE ZAMAN

DÜŞÜNELİM  
Mİ? 😊

- -IGG ÇUKUR DÜZEYİ İSTENİLEN ARALIKTA STABİL SEYREDECEK
  - -SON 1 YILDA PNÖMONİ GEÇİRMEMİŞ OLACAK
- -SON 1 YILDA MAX 2 KERE ANTİBİYOTİK KULLANIMI OLACAK
  - -KOMPLİKE CVID OLMAYACAK
  - -YAYGIN BRONŞIEKTAZİSİ OLMAYACAK
- -GEBE OLMAYACAK VEYA GEBELİK PLANI OLMAYACAK

# IGRT ALAN HASTALARI NASIL TAKIP EDELİM

- IgRT hastalarının doz ayarını yaptıktan sonra, kliniği de stabilse Ig düzeylerini 6 ayda/1 takip edebilirsiniz. ANCAK;
  - Katabolizması yüksek olan
  - Kilosu değişken olan
  - Yaygın bronşiektazisi olan
  - Gebe kalan hastaları daha yakın takip edelim.

## VAKA 1:

- Sık enfeksiyon öyküsü var, kültür sonucu yok, yılda 4-5 kere oral antibiyoterapi ihtiyacı oluyor
- Kan IgG düzeyi 500-800 arası
- Aşı antikor yanıtı: var
- Flow Sitometrisi: Memory B cell alt sınırdadır

## NE YAPALIM?

**ŞUAN** için IVIG endikasyonu yok..... **ANCAK** ciddi enfeksiyon (iv antibiyoterapi, hastane yatışı) öyküsü gelişirse **VEYA** aşı antikor titre takibi yapıp düştüğünü görürsek **VEYA** genetik analiz sonucunda kliniği ile uyumlu olabilecek patojenik bir varyant çıkarsa IVIG başlanabilir.

(SGK: IgG düzeyi >500 olan hastalarda IVIG vermek istiyorsak ENDİKASYON DIŞI başvurusu yapmalıyız)

Antibiyotik Profilaksisi başlanabilir.

## **VAKA 2:**

- Sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü var, yılda 4-5 kere oral antibiyoterapi ihtiyacı oluyor
- Kan IgG düzeyi 500-800 arası
- Aşı antikor yanıtı: yok
- Flow Sitometrisi: Memory B cell alt sınırdadır

## **NE YAPALIM?**

IVIG başlayalım (ENDİKASYON DIŞI OLABİLECEK ☹)

### **VAKA 3:**

- Sık enfeksiyon öyküsü: yok
- Kan IgG düzeyi 500-800 arası
- Aşı antikor yanıtı: yok
- Flow Sitometrisi: yalnızca Memory B cell alt sınırda

### **NE YAPALIM?**

**ŞUAN** için acil IVIG endikasyonu yok..... **ANCAK UYANIK OLALIM** enfeksiyon öyküsü gelişirse **VEYA** genetik analiz sonucunda kliniği ile uyumlu olabilecek agresif patojenik bir varyant çıkarsa IVIG başlanabilir.



# IVIG YAN ETKİLERİ

## • 1) ERKEN YAN ETKİLER

- Post-infüzyon 6 saat içerisinde ortaya çıkan etkiler
- Genellikle hafif-orta şiddette
- Sebep net değil, immunglobulin agregatları veya preparatların içindeki farklı stabilizatör ajanların (sükroz gibi) kompleman sistemini aktive etmesi olduğu düşünülüyor ????

## KLİNİK:

- Ateş, baş ağrısı, bulantı, myalji-artralji, infüzyon yeri rxn, tansiyon değişiklikleri, taşikardi, kaygı, yorgunluk, nefes darlığı-hışıltı.....ANAFİLAKSİ ÇOK NADİR

**Tablo 11. İntravenöz immünoglobulin uygulaması ile ilgili yan etkiler ve tedavi yöntemleri**

Yan etkiler	Tedavi	Kanıt düzeyi	Öneri
<b>Erken yan etkiler</b>			
Hafif	İnfüzyon hızını azalt	III	C
Orta-şiddetli	İnfüzyonu durdur ve daha düşük hızda başlat ve asetaminofen, NSAİ veya steroid uygula	III	C
	Önceki infüzyonda orta-şiddetli yan etki öyküsü varsa asetaminofen veya NSAİ ile premedikasyon uygula, antihistaminik ve NSAİ kombinasyonu yan etkileri kontrol altına almada yetersiz ise infüzyon öncesi steroid uygula	II	B
	Premedikasyona rağmen orta-şiddetli yan etkiler görülmeye devam ederse SKİG uygulamasına geçilmesi	I	A
	Cilt reaksiyonlarında infüzyonu durdur, oral/İV difenhidramin veya İV steroid uygula ve bir sonraki infüzyondan önce premedikasyon yap	IV	D

Özellikle Alerjik Rxn larda

IVIg ile devam edeceksen; **IgA İÇERİĞİ MİN** olan; daha **DİLUE** (%10luk preparatlar değil de %5 lik olanlar) ve şeker komponenti olmayan (saf içerik açısından) bir prepratla **DEĞİŞTİR**

**İNÜZYON METOD** hatalarını gözden geçir; dozu günlere böl, infüzyon hızını azalt(>6 saat)

- **IVIG Sonrası izole baş ağrısı da çok sık →**
- IVIG öncesi ve sonrası bol su, LH Parasetamol Dirençliyse preparat değişikliği yapılmalı

## • 2) GEÇ YAN ETKİLER

- Post-IVIG saatler günler sonra çıkan etkiler
- Reaksiyonlar şiddetli olabilir

### Gecikmiş yan etkiler

<b>Migren ağrısı</b>	Ağrı durumunda analjezik, migren öyküsü olanlarda infüzyon öncesi ve esnasında profilaktik anti-migren ilaç uygulaması	IV	D
<b>Aseptik menenjit</b>	Analjezik, anti-emetik ve anti-migren ilaç uygulaması, İVİG infüzyonunun yavaş hızda başlatılması, infüzyon öncesi hidrasyon Bir önceki infüzyonda aseptik menenjit öyküsü halinde infüzyon öncesi antihistaminik ve asetaminofen ile premedikasyon Premedikasyona rağmen İVİG ile aseptik menenjit tekrarında SKİG uygulamasına geçilmesi	IV III	D C
<b>Böbrek yetmezliği</b>	Hastaların renal hastalık risk faktörleri açısından değerlendirilmesi, ilk İVİG infüzyonu öncesi serum kreatinin ölçümü Böbrek hastalığı açısından riskli hastalarda: *İV infüzyonundan 6 saat önce hidrasyon başlanması ve infüzyon bitiminden birkaç saat sonrasına kadar devam etmesi *Sukroz içermeyen İVİG preparatlarının kullanımı *İVİG ürününün doz, infüzyon hızı ve konsantrasyonunun azaltılması, bölünmüş dozlarda sık infüzyon uygulaması *Diüretik ve renin anjiyotensin inhibitörlerinden kaçınmak * İVİG ilişkili böbrek toksisitesi gelişmesi durumunda böbrek hastalığının şiddetine bağlı olarak diyaliz uygulaması	III III II IV III III	C C B D C C
<b>Tromboz</b>	Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, bu hastalara İVİG infüzyonunun hastane koşullarında uygulanması Tromboz riskini azaltmak için: *Günlük bölünmüş dozlarda İVİG uygulayarak doz/gün miktarının azaltılması *İVİG infüzyonundan 6 saat önce hidrasyon başlanması ve infüzyon bitiminden birkaç saat sonrasına kadar devam etmesi *İnfüzyon hızının yavaş artırılması *Yüksek riskli hastalarda asetil salisilik asit, heparin/enoxaparin ile premedikasyon uygulaması *İmmobil hastalarda doppler inceleme	IV III	D C
<b>Hemoliz</b>	Hemoliz gelişmesi durumunda kortikosteroid tedavisi uygulaması, kan transfüzyonu açısından hastanın değerlendirilmesi Şiddetli hemoliz durumunda İVİG preparatında değişiklik	IV IV	D D
<b>Nötropeni</b>	Bu durum genellikle tedavi kesilince düzelir ve kortikosteroid tedavisi ile düzelebilir	III	C

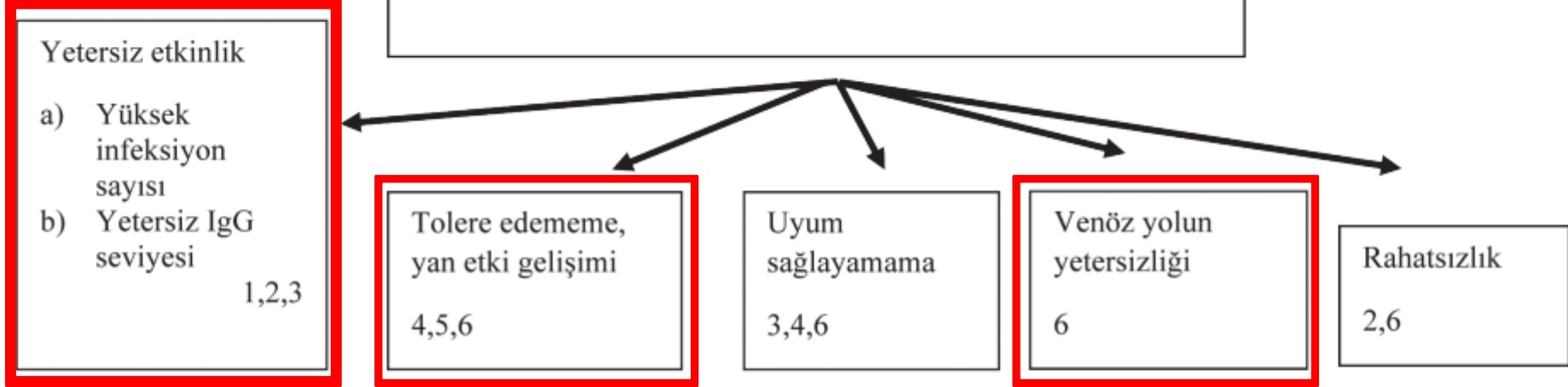


<b>Tromboz</b>	Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, bu hastalara İVİG infüzyonunun hastane koşullarında uygulanması	IV	D
	Tromboz riskini azaltmak için:	III	C
	*Günlük bölünmüş dozlarda İVİG uygulayarak doz/gün miktarının azaltılması		
	*İVİG infüzyonundan 6 saat önce hidrasyon başlanması ve infüzyon bitiminden birkaç saat sonrasına kadar devam etmesi		
	*İnfüzyon hızının yavaş arttırılması		
	*Yüksek riskli hastalarda asetil salisilik asit, heparin/enoxaparin ile premedikasyon uygulaması		
	*İmmobil hastalarda doppler inceleme		

+ Geçebiliyorsak SCIG e geçmek



İVİG infüzyonunun başlama zamanını not et. Yan etkileri izle. Vital bulguları kaydet. Sonraki infüzyonları izleme göre planla.



**Açıklama:**

1-Doz: Dozu arttır ve klinik sonuçları izle

2- İnfüzyon intervali:

- a) İntervali kısalt
- b) Klinik sonuçları izle
- c) Subkutan immünglobulin için değerlendir

3- Hasta eğitimi: Tedavinin anlaşılıp anlaşılmadığını kontrol et

4- Yan etkilerin yönetimi:

- a) Premedikasyon uygula
- b) Preparat değiştir

5-İnfüzyon hızı:

- a) İnfüzyon hızını azalt
- b) Takip et, tolere edebilirse hızı tekrar arttır

6- Ürün veriş yolu: SCİG uygulamasına geç

# HER IVIG AYNI MI? HASTAYA ÖZEL ÜRÜN SEÇİMİ NE DEMEKTİR?

- Tüm IVIG preparatları, donör sayıları, serum yarılanma ömürleri (18-35 gün), içerdikleri IgG alt grupları açısından aynı olmakla birlikte **liyofilize oluşu, kimyasal özellikler (şeker ve Na içeriği) ve IgA içeriği bakımından FARKLILIK** göstermektedir.

# NEFROTOKSİSİTE RİSKİ OLAN HASTALARDA

## • RİSK FAKTÖRLERİ:

- Böbrek yetmezliği öyküsü olan
- DM
- 65 y üzeri
- Hipovolemik
- Sepsis
- Paraproteinemi
- Nefrotoksik ilaç kullanımı

IVIG öncesi hipovolemi açısından mutlaka değerlendir

Max infüzyon hızı 3mg/kg ı geçmemeli

**Sükroz ya da diğer KH ları içermemeli (Yani Osm düşük olmalı)**

# TROMBOEMBOLİ RİSKİ OLAN HASTALARDA

## • RİSK FAKTÖRLERİ:

- İleri yaş
- Daha önce geçirilmiş tromboemboli öyküsü
- Hiperkoagulopati durumları (F5 Leiden Mut gibi)
- Hipervisközite (Lenfoma, Monoklonal Gamopati gibi)
- KVH, DM
- Pulmoner dolaşım bozukluğu

Mümkünse **SCIG** tercih et

IVIG öncesi yeterli hidrasyon sağlanmalı

**Düşük Osm** li ürün tercih edilmeli

**Yavaş infüzyon** hızında uygulanmalı

Günlük maruz kaldığı IVIG dozunu düşürmek (**dozu günlere bölmek**)

Uzamış immobilizasyondan kaçınmak

Tablo 10. Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin İgG, İgG alt grupları, IgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri

Ürünün adı	İgG saflığı	İgG1 oranı	İgG2 oranı	İgG3 oranı	İgG4 oranı	IgA (µg/mL)	pH	Osmolalite (mOsm/kg)	Sodyum içeriği	Stabilizatör*
Flebogamma DIF	≥%97	%66.6	%28.5	%2.7	%2.2	< 50	5.0-6.0	240-370	eser	sorbitol
Gamunex-C	≥%98	%62.8	%29.7	%4.8	%2.7	<46	4.0-4.5	258	eser	glisin
Genivig	**	**	**	**	**	**	4.0	**	içermez	maltoz
Ig Vena	≥%95	%62.1	%34.8	%2.5	%0.6	<50	**	**	<3 mmol/l	maltoz
İntratect	≥ %96	%57	%37	%3	%3	<900	**	300	<10 mmol/l	glisin
Kiovig	≥%98	≥%56.9	≥%26.6	≥%3.4	≥%1.7	<140	4.6-5.1	240-300	içermez	glisin
Nanogam	≥%95	%54-70	%29-45	%1-4	%0-0.5	<12	4.4	290-370	içermez	glukoz (50 mg/ml)
Octagam	≥%95	%60	%32	%7	%1	<200	4.5-5.0	310-380	<30 mmol/l	maltoz
Privigen	≥%98	%67.8	%28.7	%2.3	%1.2	≤20	4.6-5.0	240-440	eser	L-prolin
Ronsenglob	≥%95	**	**	**	**	230	3.8-4.4	**	içermez	maltoz
Tegeline	≥ %97.6	%58.8	%34.1	%5.4	%1.7	<850	4.0-7.4	340-480	2 mg/mL	sükroz

\* Sükroz, maltoz ve aminoasitler kan glukoz düzeyini arttırmaz, \*\* Belirtilmemiş



# IZOLE IGA EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA

- IgA eksikliği ( $<7\text{mg/dl}$ ) olan hastalarda bulunan Anti-IgA antikörlerinin, IgA içeren IVIG tedavisinden sonra gelişen anafilaktik reaksiyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.
- O yüzden en düşük IgA konsantrasyonlu ürün tercih edilmeli

## • **1. VAKA**

- Ö.Y. 49 y erkek
- Tarafımızca Astım (erken rev+) sebebiyle basamak 5 tedavi ve Omalizumab tedavisiyle takip edilen hasta;
- Sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü (+)
- Aralıklı balgam kültürlerinde Psödomonas, Acinetobacter gibi ajanların üremesi(+)
- Temmuz 2023: **IgG:754 IgA:127 IgM:141 IgG1:431 IgG2:257 IgG3:54 IgG4:0.11**
- İzohemaglutininler çalışılmamış
- AntiHBs: 346
- Tetanoz: 0.75 ( $>0.1$  yeterli ; ancak  $>1$  mükemmel 😊)

Marker	Sonuclar	Aciklamalar
CD3	: % 87.9	%65-85
CD4	: % 49.6	%29-59
CD8	: % 34	%19-48
CD4/CD8	: 1.4	
HLA-DR	: % 17.5	
CD19	: % 7.4	%7-23
HLA-DR+CD19+	: % 7.4	
CD3+CD16+CD56+	: % 2.3	
CD3-CD16+CD56+	: % 3.3	
CD27	: % 61.4	
IgM	: % 5.9	
IgD	: % 5.5	
CD19+IgM-IgD-CD27+	: % 0.9	
CD19+IGM+IgD+CD27-	: % 4.8	

- Hastaya Çocuk İmmunoloji tarafından Azitro Profilaksisi başlandı.
- Ancak profilaksi altında IM tedavi gerektiren sinopulmoner enfeksiyonları devam etti.
- Kasım 2023: **IgG:793 IgA:145 IgM:161**

**Absolut Class Switch Memory B hc sayısı (>36 OLMALI):**

Lenfosit sayısı x 0.9 /100

= 2470 x 0.9 /100

= **22**

- Ocak 2024 Levofloksasin
- Şubat 2024 Levofloksasin
- Nisan 2024 Augmentin
- Haziran 2024 Amoklavın
- Temmuz 2024 Sefazol IM
- **AĞUSTOS 2024 TARİHİNDE 0.5gr/kg dan IVIG BAŞLANDI.**
- Eylül 2024 –
- Ekim 2024 Amoklavın
- Kasım 2024 –
  
- Çukur IgG Düzeyi:974
  
- Hasta 2. dozdan sonra klinik olarak çok fayda gördüğünü ve hayat kalitesinin belirgin olarak arttığını söylüyor 😊

- **2. VAKA**

- K.A. 60 y kadın
- Tarafımızca Astım nedeni Omalizumab tedavisiyle izlenen hasta
- Sinopulmoner enfeksiyon sebebiyle toplam 4 kez hastane yatış öyküsü olan hastanın bakılan;
- **IgG:457 IgA:53 IgM:152 IgG1:306 IgG2:192 IgG3:15** gelmesi üzerine Çocuk İmmunoloji ye yönlendirildi.
- Bazal Tetanoz Antikoru: 0.0 ....aşılama sonrası... 0.13 (zayıf yanıt)
- Bazal AntiHbs Antikoru: 0.0 .....aşılama sonrası ..... 0.0
- Bazal Pnömonok Anitkoru:yok .....aşılama sonrası .... >3700 (pozitif)
- İzohemaglutinin düzeyleri: yok



Sonuç Tarihi : 23.11.2021 12:55:50

TEST ADI	SONUÇ	
WBC	11,80 K/ $\mu$ L	4,5 - 11
NEU	8,620 K/ $\mu$ L	2 - 6,9
NEU%	72,90 %	39 - 80
LENF	2,040 K/ $\mu$ L	1,3 - 3,8
LENF%	17,30 %	15 - 50
MONO	0,905 K/ $\mu$ L	0,2 - 0,95
MONO%	7,66 %	4 - 12
EOS	0,137 K/ $\mu$ L	0,02 - 0,5
EOS%	1,16 %	0,3 - 6,5
BASO	0,059 K/ $\mu$ L	0 - 0,15
BASO%	0,50 %	0 - 2
RBC	5,12 M/ $\mu$ L	3,9 - 5,1
HGB	14,4 g/dL	11,5 - 15
HCT	42,8 %	33 - 44
MCV	83,6 fL	76 - 93
MCH	28,2 pg	25 - 33
MCHC	33,7 g/dL	32 - 36
RDW	14,2 %	11,6 - 16,5
PLT	275,0 K/ $\mu$ L	145 - 400
MPV	8,1 fL	6,5 - 11
PDW	13,8 %	14,5 - 17,5
PCT	0,2 %	0,01 - 0,34

Marker	FS INT	Sonucular	Aciklamalar
CD3	:	% 73.8	%65-85
CD4	:	% 46.1	%29-59
CD8	:	% 26.7	%19-48
CD4/CD8	:	1.7	
HLA-DR	:	% 22.5	
CD19	:	% 5.4	%7-23
HLA-DR+CD19+	:	% 5.3	
CD3+CD16+CD56+	:	% 1	
CD3-CD16+CD56+	:	% 20.1	
CD27	:	% 43.3	
IgM	:	% 4.2	
IgD	:	% 3.9	
CD19+IgM-IgD-CD27+	:	% 1.7	
CD19+IGM+IgD+CD27-	:	% 2.8	

**CD19 oranı düşük , B hücre lenfopenisi (+)**

Hmg: Lenfosit sayısı normal

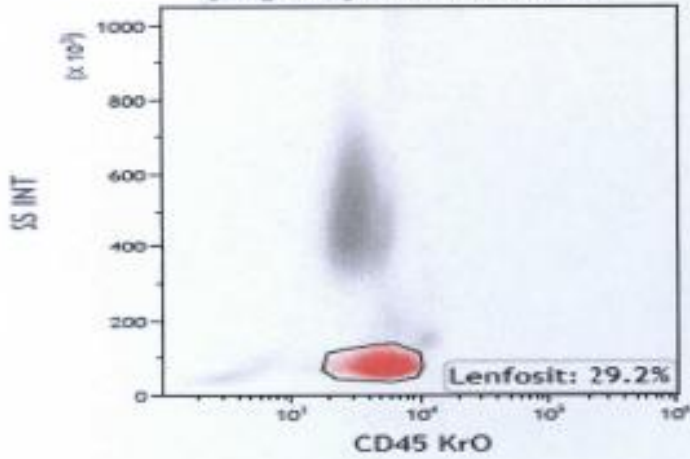
Class Switch Memory B hücre: 35 : normal

- CVID? HiperlgM sendromu??
- 21.03.2022 hastaya 30gr/3 haftada 1 IVIG replasmanı başlandı (0,4-0,5 gr/kg)
- Kontrol Çukur IgG:919
- Pre-IVIG son 1 yılda 4 kere abt reçetelenmiş
- Post-IVIG 1 yılda yine 4 kere abt reçetelenmiş
- IVIG sonrası hastane yatışı olmadı; ancak tedavi uyumsuz hasta ☹️
- Batın USG: HSM yok

KADRIYE AKKAS BREG 2023-02-02

002

[Ungated] CD45 KrO / SS INT



Hasta Adi ve Soyadi

Protokol No/Lab No

Materyal

Ornek Kabul Tarihi, Saati

Ornek Rapor Tarihi, Saati

Gonderen Bolum

Istemi Yapan Hekim

• IVIG 1.YIL SONUNDA BAKILAN FLOW SİTOMETRİ

Marker

Sonuclar

**Lenfosit kapisinda (%29.2)**

CD19	:%	3.8
CD20	:%	3.8
CD22	:%	3.8

**CD19<sup>(+)</sup> Kapisinda (%3.8)**

CD27	:%	25.7
CD27 <sup>(+)</sup> IgD <sup>(-)</sup> (Switched memory)	:%	17.7
CD27 <sup>(+)</sup> IgD <sup>(+)</sup> (Marginal zone)	:%	8.3
CD27 <sup>(-)</sup> IgD <sup>(+)</sup> (Naïve)	:%	69.4
CD38 <sup>high</sup> IgM <sup>(+)</sup> (Plasmablast)	:%	3.8
CD38 <sup>high</sup> IgM <sup>high</sup> (Transitional)	:%	0.6
CD38 <sup>(-)</sup> CD21 <sup>low</sup> (Active B)	:%	3.1

### • **3.VAKA**

- H.U.
- KM: Liken Planus, FMF
- Nisan 2023 te tarafımıza kontrolsüz astım-biyolojik ajan tedavisi? açısından yönlendirildi.
- **Geliş şikayeti:** ciddi efor dispnesi+balgamlı öksürük
- **Öyküsü:** >10 yıldır astım-KOAH ile takipli hasta, evinde 13 yıldır muhabbet kuşu varken, takibinde çekilen toraks BT de yer yer sentrilobüler nodüller ve üst loblarda sentrilobüler amfizem bulguları saptanması sonrası şubat 2023 te Hipersensivite Pnömonisi şüphesi sebebiyle doktorunun önerisiyle kuşu evden uzaklaştırmış, uzaklaştırdıktan sonra dispnesi azalmış, hastaya ayrıca Prednol 32mg tedavisi başlanmış (30.03.23-07.06.23)
- Sık solunum atakları sebebiyle çoklu antibiyotik kullanım öyküleri (+)
- Tarafımızca yapılan tetkiklerinde:

**IgG:257 IgA:117 IgM:53 IgE:11 IgG1:165 IgG2:103 IgG3:34 IgG4:<0.04**



Sonuç Tarihi : 24.05.2023 10:22:23

TEST ADI	SONUÇ	
WBC	17,35 10 <sup>9</sup> /L	4,5 - 11
NEU	15,450 10 <sup>9</sup> /L	1,63 - 6,96
NEU%	89,09 %	39,3 - 73,7
LENF	1,120 10 <sup>9</sup> /L	1,09 - 2,99
LENF%	6,43 %	18 - 48,3
MONO	0,714 10 <sup>9</sup> /L	0,24 - 0,79
MONO%	4,12 %	4,4 - 12,7
EOS	0,009 10 <sup>9</sup> /L	0,03 - 0,44
EOS%	0,05 %	0,6 - 7,3
BASO	0,054 10 <sup>9</sup> /L	0,01 - 0,08
BASO%	0,31 %	0,1 - 1,7
RBC	4,10 10 <sup>12</sup> /L	3,8 - 5,1
HGB	13,6 g/dL	11,7 - 15,5
HCT	40,4 %	35 - 45
MCV	98,5 fL	81,1 - 96
MCH	33,3 pg	27 - 31,2
MCHC	33,8 g/dL	31,8 - 35,4
RDW	13,3 %	11,5 - 14,5
PLT	215,9 10 <sup>9</sup> /L	155 - 366
MPV	8,5 fL	6,9 - 10,6
PDW	20,2 %	14,5 - 17,5
PCT	0,2 %	0,15 - 0,34

- Kan Grubu: 0 Rh(+) Anti-A ve Anti-B: **1/16**
- Bazal Tetanoz IgG: **NEGATİF** .... Aşı yanıtı: **YOK**
- Anti Hbs:**NEGATİF** ..... Aşı yanıtı: **YOK**



Marker	Sonuc	Aciklamalar
CD3	: % 74.3	%65-85
CD4	: % 46.8	%29-59
CD8	: % 25.4	%19-48
CD4/CD8	: 1.8	
HLA-DR	: % 25	
CD19	: % 3.1	%7-23
CD20	: 3	
HLA-DR+CD19+	: % 2.8	
CD3+CD16+CD56+	: % 1.3	
CD3-CD16+CD56+	: % 17.4	
CD27	: % 56.6	
IgM	: % 1.9	
IgD	: % 1.8	
CD19+IgM-IgD-CD27+	: % 0.4	
CD19+IGM+IgD+CD27-	: % 1.4	

- **Absolut CD4 Sayısı:**
- Lenfosit sayısı x CD4 % / 100  
= 1120 x 46.8 /100  
=524 (>200 😊 )

İlimli bir B hücre Lenfopenisi var, ancak >%1

Azalmış Switch Memory B hücreleri

#### **Absolut Class Switch Memory B hc sayısı**

$$\begin{aligned} & \text{Lenfosit sayısı} \times 0.4 / 100 \\ & = 1120 \times 0.4 / 100 \\ & = \mathbf{4} \end{aligned}$$

Hastaya Ait Klinik Bilgiler	
Tanı/Ön Tanı	CVID?
Özet Klinik Öykü	KOAH (Astım), immün yetmezlik, alerji ve görme bozukluğu.
Özet Pedigri Bilgisi	Anne kalp kapak hastalığı nedeniyle eksitus. Baba, amca ve amca çocukları MI nedeniyle eksitus. Ebeveynler aynı köyden.

## YÖNTEM

Yeni nesil dizileme (NGS) testi için "TWIST Human Core Exome" kiti ve Illumina Novaseq 6000 platformu kullanılmıştır. Elde edilen ham veriden yazılım araçları ile BAM ve VCF dosyaları oluşturulmuştur. Elde edilen VCF dosyasındaki SNP ve CNV varyasyonlarının patojenite sınıflandırması için Franklin, Illumina BaseSpace Variant Interpreter analiz platformu, VarSome, ClinVar, OMIM, Pubmed, in-siliko ve popülasyon veri tabanları kullanılmıştır. GRCh37/hg19 referans genomu kullanılmıştır. Detaylı bilgi için "Ek Bilgiler" bölümüne bakınız.

## YORUM ve ÖNERİLER

- Hastanın klinik bilgileri göz önünde bulundurularak yapılan NGS analizinde, Human Phenotype Ontology (HPO) veri tabanında bulunan KOAH (Astım), immün yetmezlik (CVID), alerji, kalp kapak hastalığı, MI ve görme bozukluğu ile ilişkili genler öncelikli incelenmiştir. Yapılan literatür taramaları sonucunda, OMIM veri tabanında herhangi bir hastalık ile ilişkilendirilmiş genlerden, hastanın klinik bulgularıyla uyumlu olabilecek ve patojenik olarak sınıflandırılmış bir varyasyon saptanmamıştır. **Ancak, hastanın aşağıda ek bulgular kısmında sunulan varyasyonlar açısından değerlendirilmesi ve gerekirse segregasyon analizinin yapılması önerilir.**

- **Hastaya ait NGS datasının ileri bir tarihte (en az iki yıl sonra) yeniden analiz edilmesi önerilir. Hastada henüz klinikle ilişkilendirilmemiş veya henüz fonksiyonu aydınlatılmamış genlerde patojenik olabilecek varyasyonlar bulunmaktadır. Literatüre eklenecek yeni bilgiler ışığında, NGS datasının yeniden analiz edilmesi önerilir.**

- Her ne kadar hastalıklarla ilişkili patojenik varyasyonlarının büyük kısmı ekzonlarda ortaya çıksa da derin intronik ve regülatör (promotor veya genlerin 5' ve 3' bölgeleri) bölgelerdeki patojenik varyasyonlar da hastalıklara neden olmaktadır. **Literatürde, tüm ekzom dizileme testinin tanı değerinin %50'nin altında olduğu bildirilmektedir. Ancak, tanı değerinin özellikle mental ve gelişim anomalileriyle ilgili vakalarda daha az olduğu bilinmektedir.** Tanı değerinin, hastaya ait detaylı klinik ve laboratuvar bulgularıyla artış gösterdiği bilinmektedir. Tekli vaka yerine trio (anne-baba-hasta) analizinin tanı değerini arttırdığı bilinmektedir. **Ayrıca, literatüre eklenen yeni bilgiler sonucunda mevcut datanın en az iki yıl sonra yeniden analizinin tanı değerini arttırdığı bildirilmiştir.** Detaylı bilgi için Pubmed veri tabanındaki ilgili yayınların incelenmesi önerilir (PMID: 30002876, 30665423, 26283276, 31272831)

- Hastanın kliniğini açıklamak amacıyla gerçekleştirilebilecek diğer genetik testler; array CGH, mitokondriyal genom analizi ve daha az olası olmak üzere dengeli bir translokasyonun tespiti için kromozom analizi olarak sıralanabilir.

WES Analizi:  
**NEGATİF**

- Hastada;
- FMF (+) .... Otoinflamatuvar Hastalık
- Sjögren tetkik ediliyor .... Otoimmün/Bağ Doku Hastalığı
- Astım tanısı (+) ..... Alerjik Hastalık
- Lenfoproliferasyon: yok
- Malignite Öyküsü: yok
- Enteropati: yok
- Şiddetli Panhipogamaglobunemi
- Aşı Antikor Yanıtı: yok
- Switch Memory B hücreleri: azalmış

CVID düşünülerek VA:74 kg olan hastaya 0.4gr/kg dozunda (30 gr/3hf) IVIG replasmanı başlandı  
(16.07.2023)

- Bu süreçte taranan otoimmün markerlarından Anti-Ro 52 (+) gelmesi ve ağız kuruluğu tariflemesi nedeniyle Romatolojide Sjögren açısından dudak biyopsisi yapılması planlanmış
- Ayrıca lenfoproliferatif süreçler açısından yapılan Batın USG görüntülemelerinde ; Hafif Splenomegali
- Yüzeyel Doku USG henüz çekilmemiş...
- Yıllık Flow Sitometri kontrolü henüz yapılmamış...

- IgG çukur değerleri :**788, 831**
- Hasta IVIG ten klinik fayda gördüğünü söylüyor ancak,

IVIG öncesi/IVIG sonrası e nabız reçetelerindeki abt sayıları: 7/5

- Antibiyotik endikasyonları doğru ??? bilinmiyor...
- **Klinik takiplerinde IVIG dozu arttırılması?**
- **Antibiyotik profilaksisi başlanması?**
- **Aralıklı balgam kültürleriyle ısrarla üreyen bir m.o. varsa tanımlanması?**
- **Yıllık İnfluenza aşısını yaptırıyor mu?**



- BU HASTADA STEROİD KULLANIMINA SEKONDER HİPOGAMAGLOBUNEMİ OLABİLİR Mİ?
- MEVCUT AKCİĞER SEMPTOMLARININ AYIRICI TANISINDA GLİD DÜŞÜNÜLEBİLİR Mİ?

**BÖLÜM SONU**

