

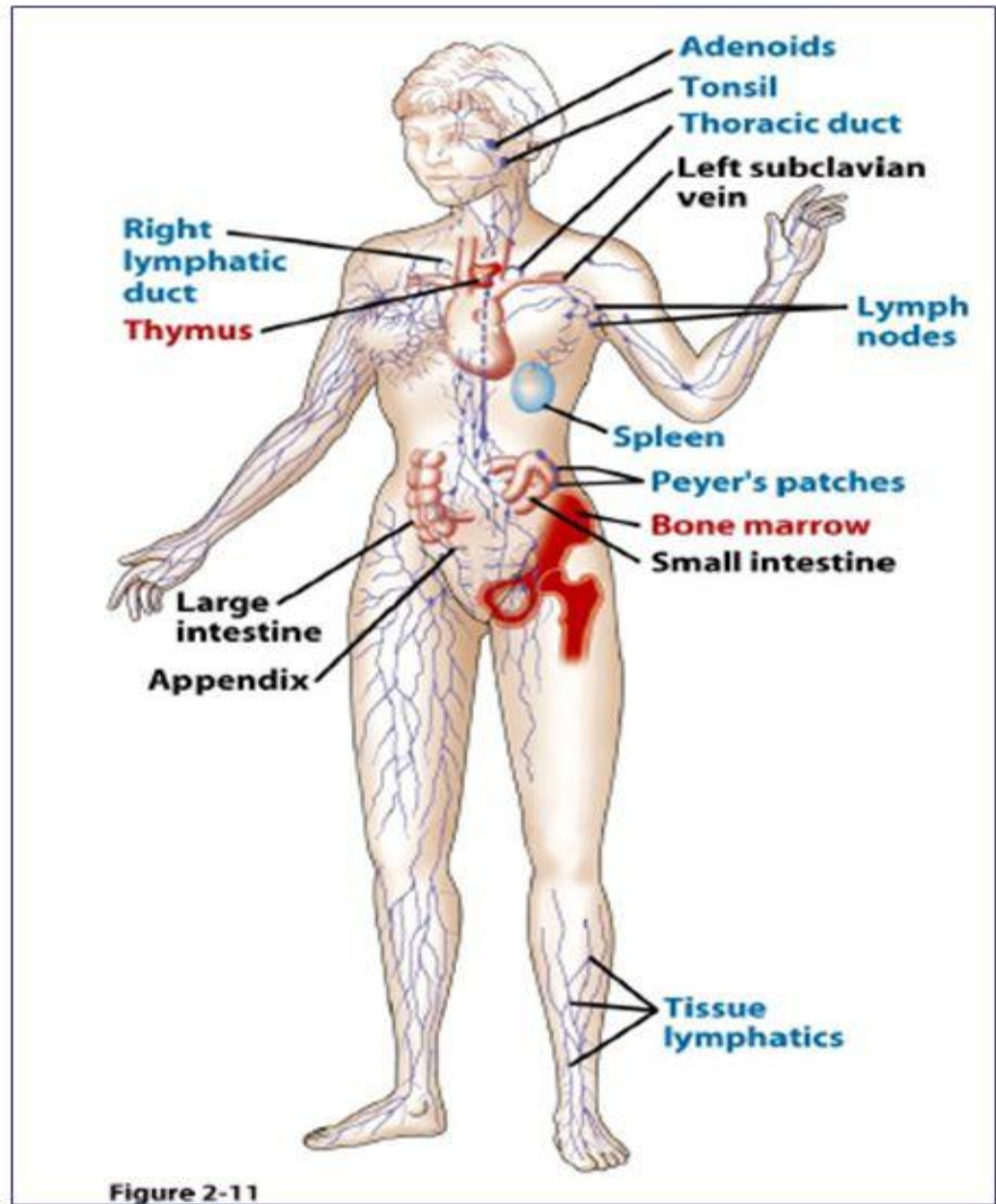


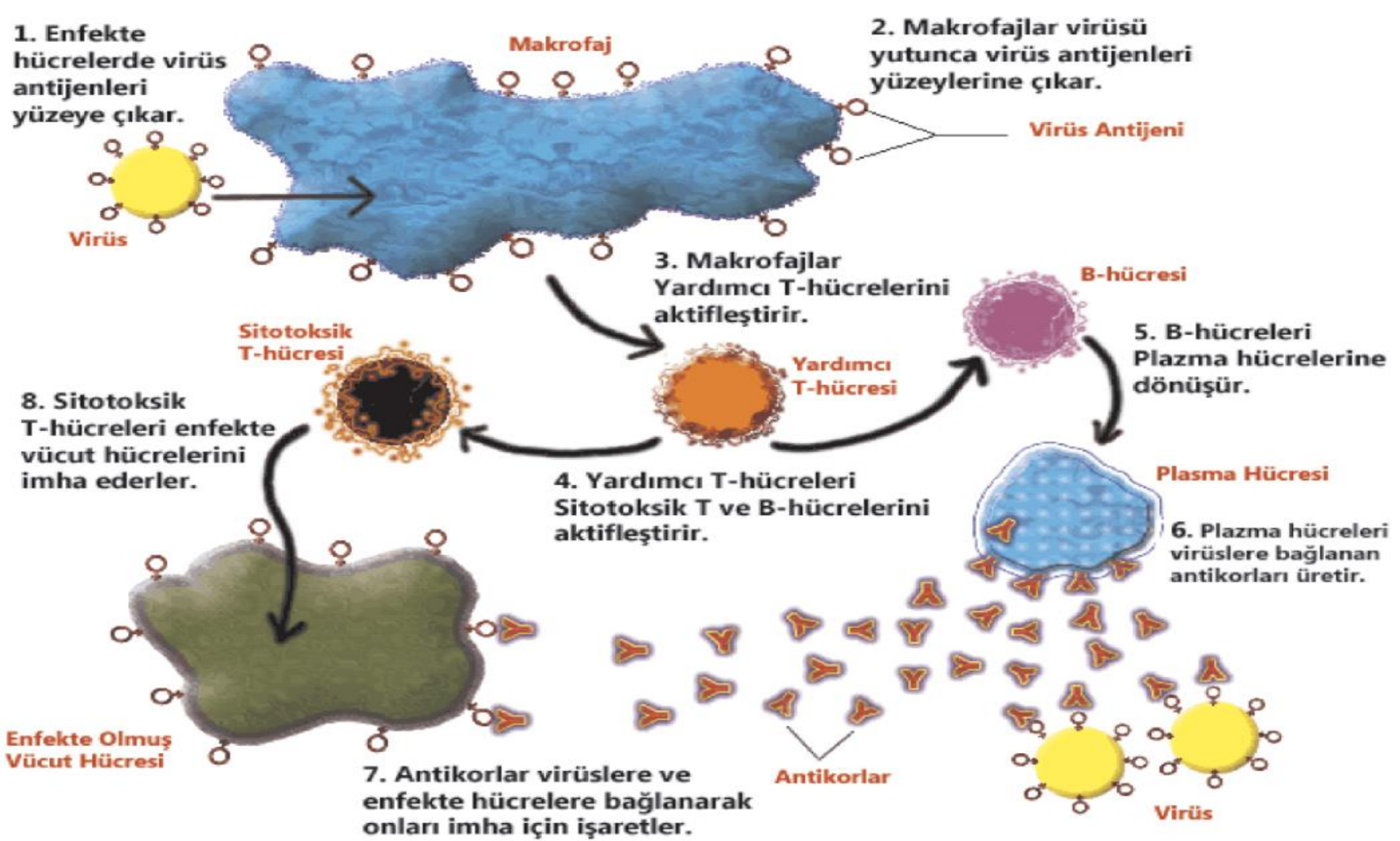
Sıvısal İmmün Yetmezlikler Ve Enfeksiyon

Prof.Dr.Ali İNAL
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji AD



İMMUN SİSTEM ORGANLARI VE DOKULARI

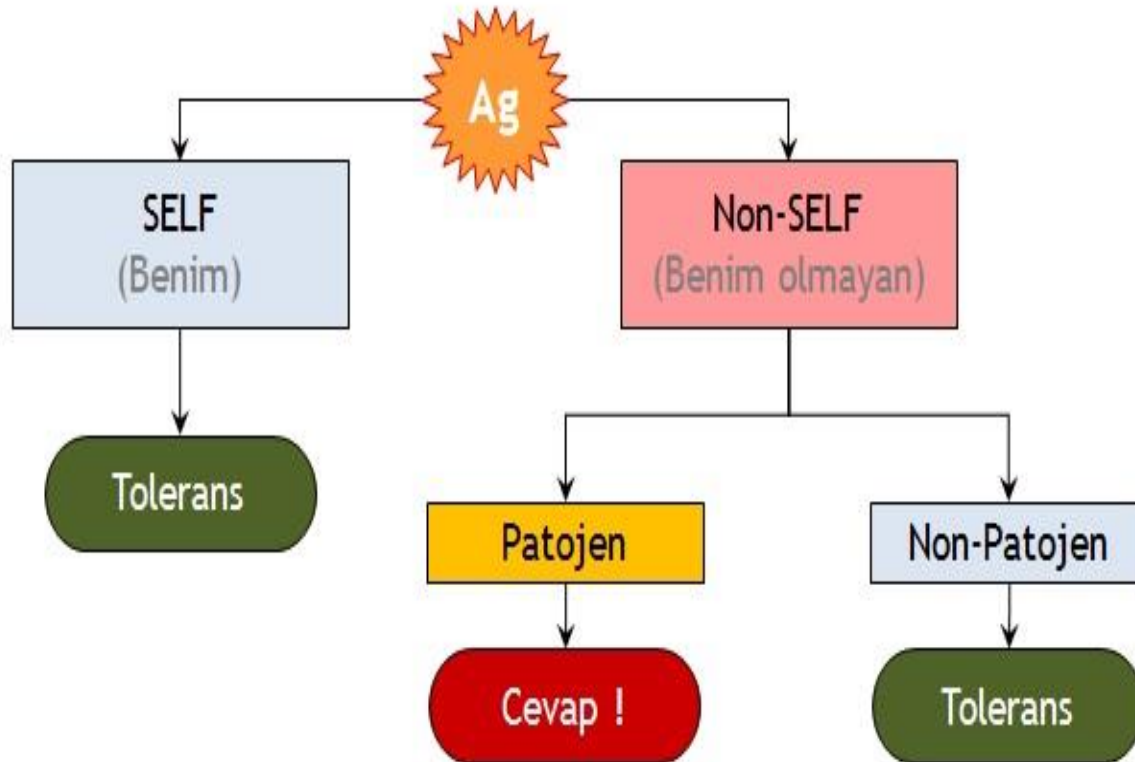




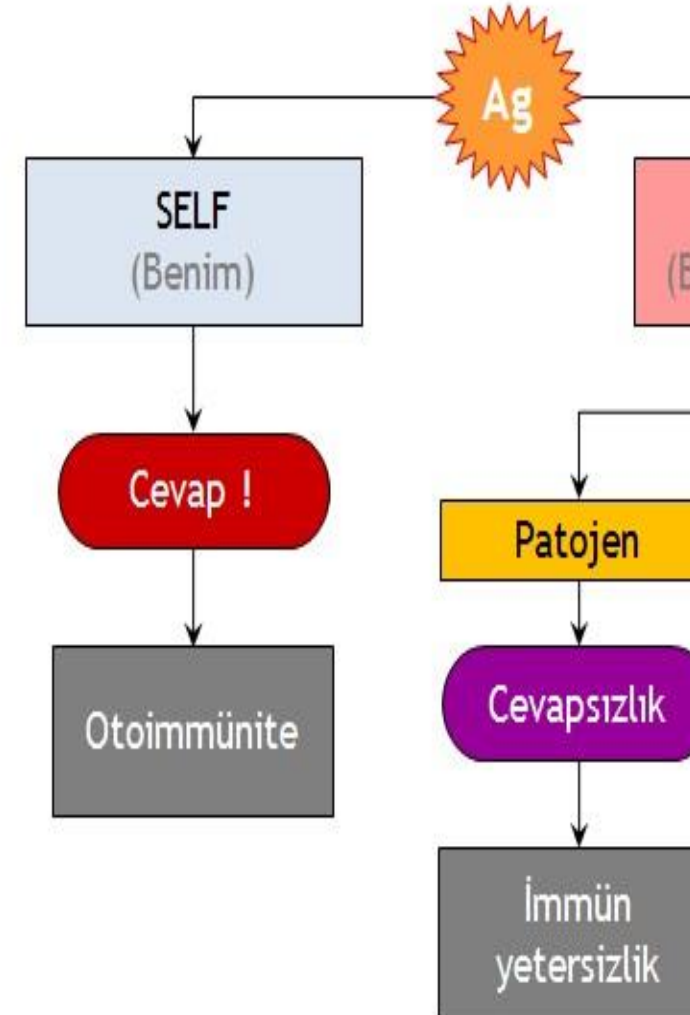
Bağışıklık sistemi organları ve hücreleri

**SAĞLIKLI KİŞİLERDE BAĞIŞIKLIK
SİSTEMİNİN ELEMANLARI ARASINDA
YAPISAL, FİZYOLOJİK VE FONKSİYONEL
BİR DENGEDİR. FAKAT BAZI
KİŞİLERDE ÇEŞİTLİ NEDENLERLE BU
DENGEDİR.**

İmmün sistem - NORMAL



İmmün sistem - ANORMAL



B Hücresi

Bakteri

Tamam bu bana uydu!

Kendi reseptörüne uyan yabancıyı bulur.

Yardımcı T Hücresi

Yardımcı T hücrelerinden yardım bekler.

B Hücresi

Bellek Hücresi

Plazma Hücresi

Plazma Hücresi

Bellek Hücresi

HATIRLIYORUM!
Kırmızı Alarm

Antikorlar

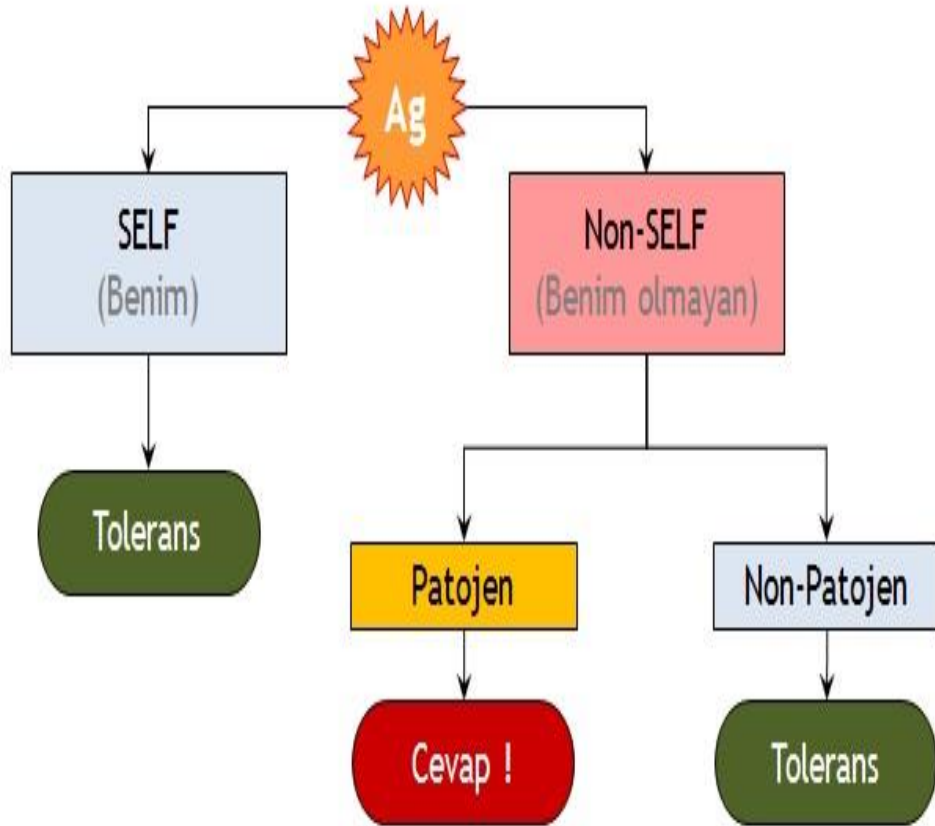
Bu lezzetli görünüyor!

Nötrofil

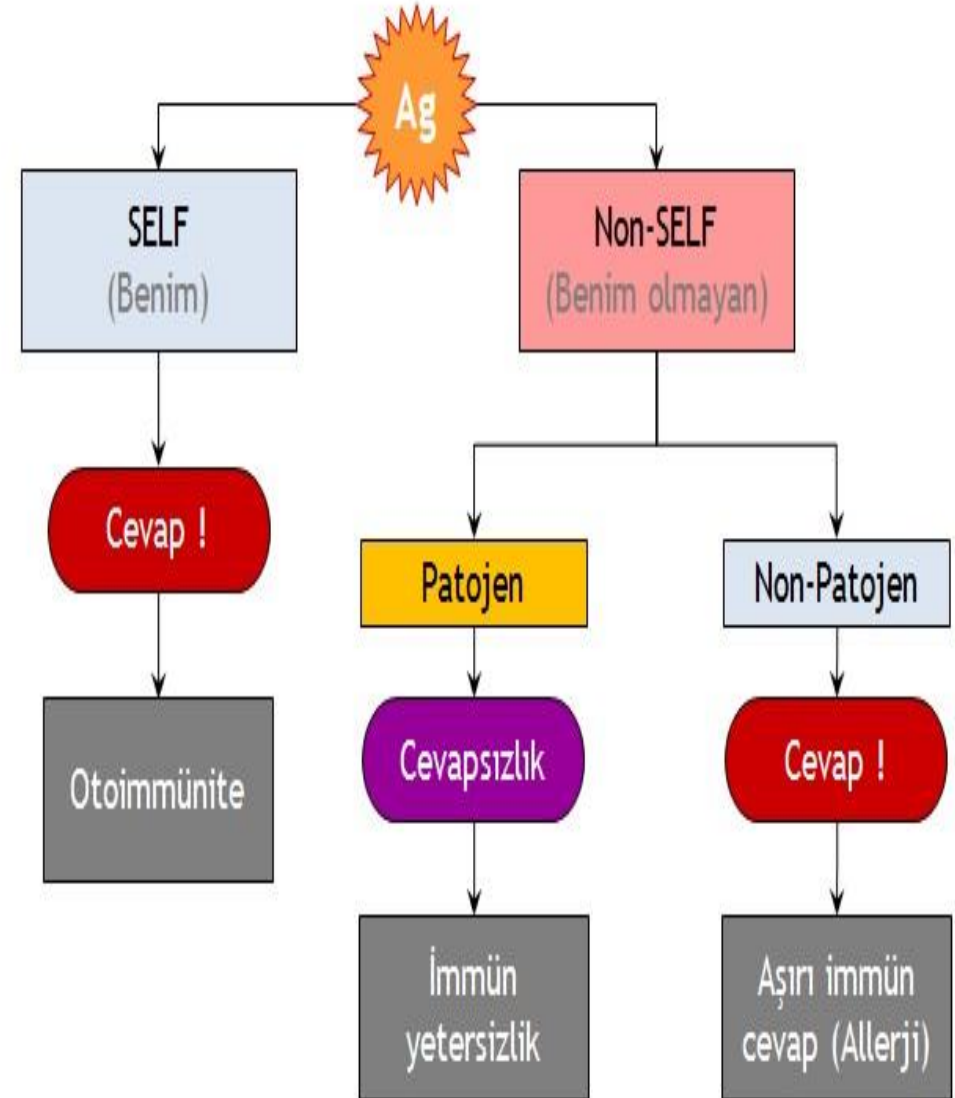
"Yiyen Hücreler"
antikorla kaplı yabancıyı yemeye başlar.

Yabancı madde tekrar vücudumuza girdiğinde bellek hücreler hemen hatırlayarak bağışıklık hücrelerini uyarır.

İmmün sistem - NORMAL



İmmün sistem - ANORMAL





1
Yılda sekizden fazla
ÜSYE



2
Yılda ≥ 2 sinüs
infeksiyonu



3
 ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı



4
Yılda ≥ 2 pnömoni



5
Gelişme geriliği



6
Tekrarlayan cilt veya
organ abseleri



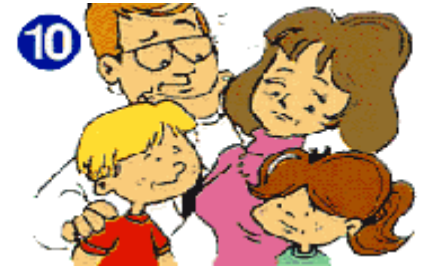
7
Persistan oral
moniliazis



8
IV tedavi gereksinimi



9
 ≥ 2 derin doku infeksiyonu,
Fırsatçı m.o enf



10
Aile öyküsü

Erişkinlerde İmmün Yetmezlik Göstergeleri Neler ?

- Bir yıl içinde antibiyotik kullanmayı gerektiren **4 ya da daha fazla** sinopulmoner infeksiyon (**Otit, bronşit, sinüzit, pnömoni**)
- Tekrarlayan ve **uzun süreli antibiyotik** kullanmayı gerektiren enfeksiyonlar
- Yılda **ikiden fazla** tekrarlayan ağır bakteriyel infeksiyonlar (**osteomyelit, menenjit, sepsisemi, sellülit**)

- Son üç yıl içinde radyolojik olarak kanıtlanmış iki ya da daha fazla pnömoni
- Beklenmedik yerleşim gösteren ve alışılmadık patojenlerin yol açtığı infeksiyonlar
- Ailede immün yetmezlik öyküsü

Peter HH et al. Arthritis research therapy; 15:105, 2013

ERİŞKİNLERDE İMMÜN YETMEZLİK GENELLİKLE 3 ŞEKİLDE KARŞIMIZA ÇIKABİLİR

- ❖ Altta yatan bir başka hastalık ya da tedaviye ikincil olarak **(sekonder immün yetmezlik)**
- ❖ Çocukluk çağında tanı almış genetik bir bozukluğun neden olduğu **primer immün yetmezlik**
- ❖ İlk defa erişkin yaşta tanı alan **geç başlangıçlı primer immün yetmezlik**

Peter HH at al.Arthritis research therapy;15:105,2013

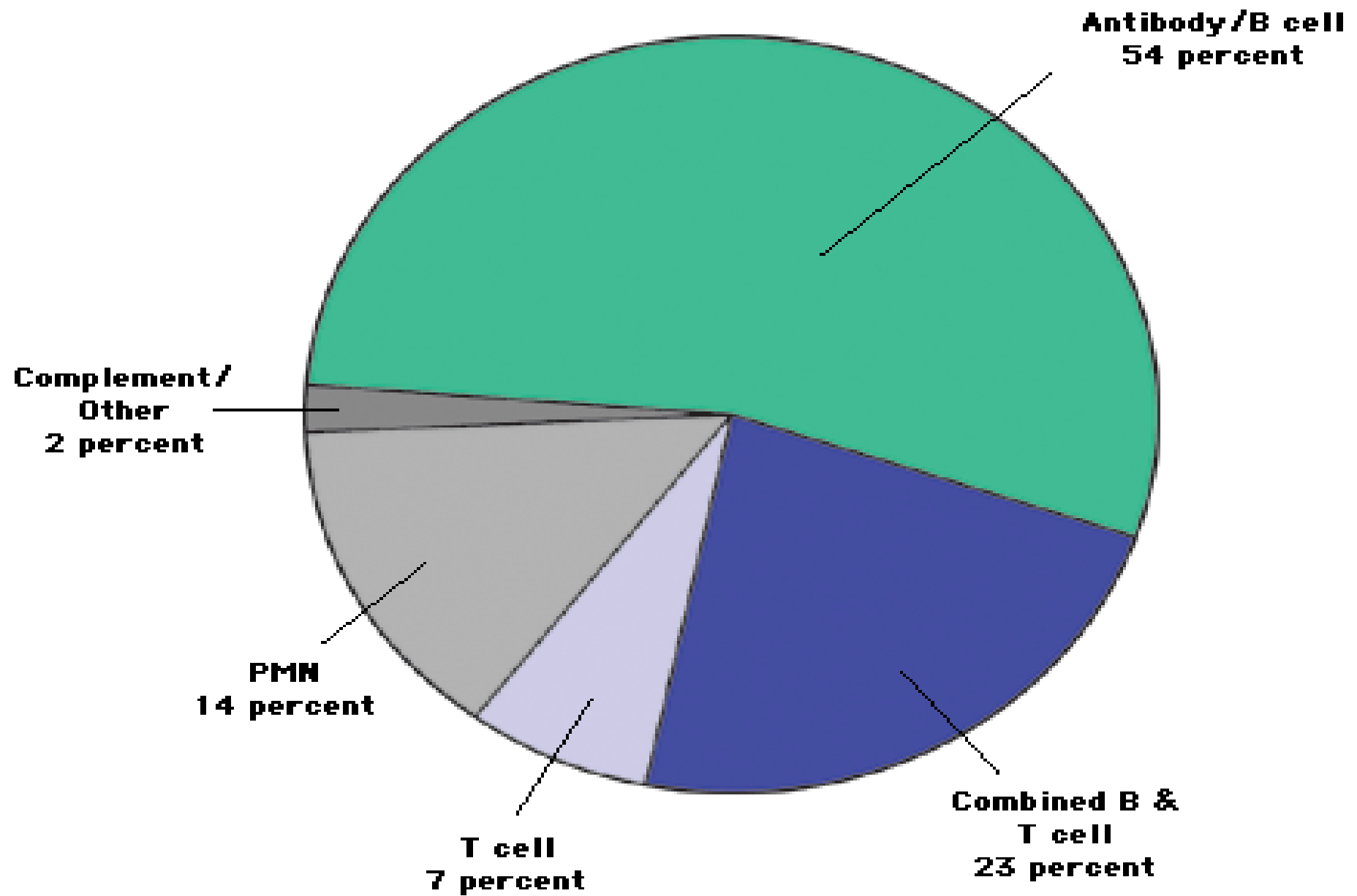
İMMÜN YETMEZLİKLER

1-Primer İmmün Yetmezlikler

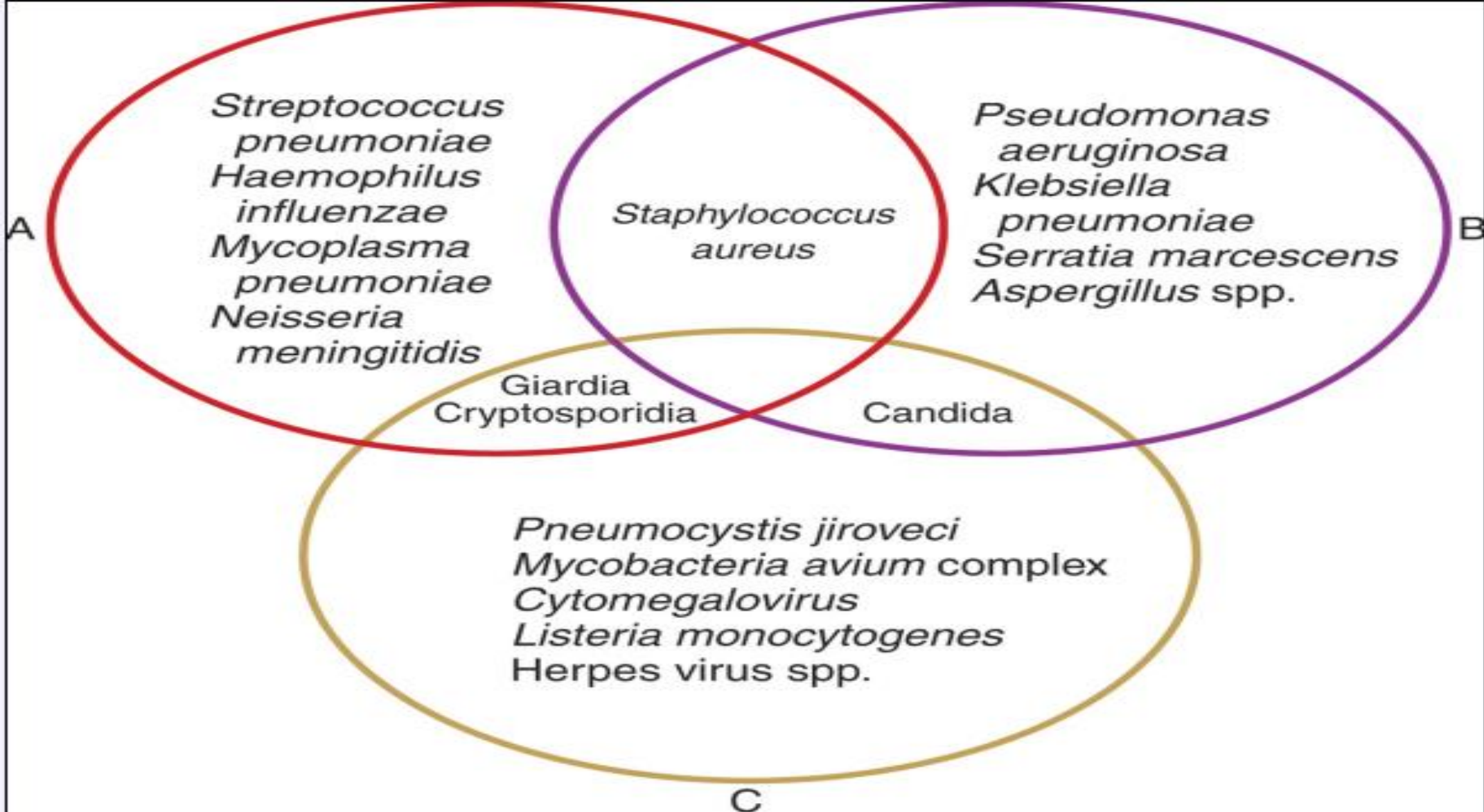
- ❖ B-Hücre Kaynaklı(**Sıvısal**) İmmün Yetmezlikler
- ❖ T-Hücre Kaynaklı (**Hücreesel**)İmmün Yetmezlikler
- ❖ **Kombine** İmmün Yetmezlikler
- ❖ **Fagositik Sistem Kaynaklı** İmmün Yetmezlikler
- ❖ **Kompleman Sistemi Kaynaklı** İmmün Yetmezlikler

2-Sekonder İmmün Yetmezlikler

- ❖ **Enfeksiyonlar**
- ❖ **Fizyolojik**(YD,Yaşlılık)
- ❖ **Malnutrisyon**
- ❖ **Metabolik**
- ❖ **Hereditör,ilaçlar,Çevresel faktörler vs**



Courtesy of Douglas J Barrett, MD.



A = B-cell and complement defects
B = Phagocytic defects
C = T cell defects

Sıvısal İmmün Yetmezlikler

- Genellikle B Hücre yetersizliklerine bağlı **antikor yapım defektleri** ile seyreder.
- Tüm İmmünglobulin düzeylerinin düşük olduğu **agammaglobulinemi** gibi ağır hastalık tablolarını içerebildiği gibi,
- **Hafif klinik seyirli ve normal** immünglobulin düzeylerine sahip ya da sadece **spesifik antikor eksiklikleri** olan hastaları da kapsayabilirler

Antikorlar Konak Savunmasının En Etkin Unsurlarından Biridir;

- Etken mikroorganizmaya bağlanarak **opsonizasyonu** arttır ve bu sayede makrofaj ve PMN lökositlerin **fagositoz** işlevini kolaylaştırırlar.
- **IgG ve IgM** klasik yolla kompleman sistemini aktive ederek **mikroorganizmanın lizisini** ,
- Mikroorganizma yüzeyine **C3b** komponenti bağlanmasını sağlayarak da **opsonizasyonu** arttırmaktadırlar

En sık Karşılaşılan Sıvısal İmmün Yetmezlikler (Antikor Yapım Defektleri)Nelerdir?

- X-Linked Agammaglobulinemi(**Bruton Hastalığı**)
- Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik(**CVID**)
- Selektif IgA Yetmezliği
- IgG Alt Grup Eksiklikleri
- Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi
- Spesifik Antikor Eksiklikleri
- Hiper IgM Sendromu
- Hiper IgE Sendromu

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK VE İNFEKSİYON

- **Erişkin çağda en sık** tanı alan sıvısal primer immün yetmezlik tablosudur.
- Avrupa prevalansı **1:25 000** olarak bildirilmektedir.
- Hipogammaglobulinemi ve **antikor yapımında bozukluk** ile karakterizedir
- **Serum Ig düzeyleri oldukça düşük** olmasına rağmen genellikle **B hücre sayısında** belirgin bir azalma saptanmaz.

Gathman B et al.Clin.Exp.Immunol:157(supp1);3-11,2006-2008

Bulut V.Türkiye Klinikleri J.Immunol Rheumatol special topics:3;11-17,2010

- Bazı çalışmalarda **Bellek B hücre**(CD 27+)sayılarının dolaşımında azaldığı gösterilmiştir.
- **IgG ve IgA izotip çevrimlerinde** bozukluk tespit edilmiştir
- T-hücre sayıları normal olmasına karşın hastaların çoğunda T hücrelerde fonksiyon(**T hücre sinyal defekti**) bozukluğu gösterilmiştir

Gathman B et al.Clin.Exp.Immunol:157(supp1);3-11,2006-2008

Bulut V.Türkiye Klinikleri J.Immunol Rheumatol special topics:3;11-17,2010

➤ Genetik olarak yaygın değişken immün yetmezlik tablolarında günümüze kadar **4** molekülün eksikliğine bağlı **benzer klinik tabloların** ortaya çıktığı tespit edilmiştir ;

- **ICOS**(Olgun T lenfositler üzerinde bulunan **uyarılabilir** kostimülatör moleküldür)
- **TACI**(Transmembran aktivatör ve kalsiyum **düzenleyici**,siklofilin ligand uyarıcısıdır)
- **BAFF-R**(**B Hücre aktivatör faktör-B** Hücrelerin yaşam ve olgunlaşma döneminde etkili)
- **CD 19** (**Olgun B Hücre molekülü**-Periferdeki B lenfosit gelişiminde önemli rol oynar)

- Cinsiyet ayrımı göstermemekle birlikte **kllinik bulgular herhangi bir yaşta** başlayabilir.
- XL Agammaglobulinemide çok erken yaşlarda başlayan infeksiyonlar **daha geç ve bazen erişkin döneminde** ortaya çıkabilir.
- Erişkin yaşlarında **16-20** ve **40-50** yaşlarında iki zirve yaptığı bildirilmektedir

Klinik ve laboratuvar da bir ya da birkaç Ig tipinin düşük düzeyde tespiti ile birlikte;

- Diğer **hipogammaglobulinemi** nedenlerinin dışlanması
 - Kullanılan ilaçlar
 - Genetik özellikler
 - Enfeksiyonlar(**konjenital HIV ve Kızamık,CMV,EBV vb**)
 - Maligniteler(**KLL,Timoma,Non Hodgkin Lenfoma**)
 - Sistemik Hastalıklar(Ig yıkımını ve tüketimini arttıran durumlar;**Nefrozis,yanık,şiddetli ishal**)
- **İzohemaglütininlerin** yokluğu ve **aşılar a** yetersiz yanıt
- İmmün yetersizliğin genellikle **2 yaş** üzerinde başlamış olması tanıya ulaşılmasında önemli kriterlerdir.

Klinik Olarak XLA benzeyen Bu Olgularda;

- ❖ Sık tekrarlayan **piyojenik** infeksiyonlar görülmektedir
- ❖ Tekrarlayan **sinopulmoner** infeksiyonlar ve bağlı olarak gelişen komplikasyonlar(**Bronşektazi**)
- ❖ **Persistan enteroviral** infeksiyonlara bağlı **kronik meningoensefalit**
- ❖ Gastrointestinal tutulumlara bağlı **malabsorbsiyon sendromları** en belirgin enfeksiyon sunumlarıdır

Conley ME et al. Ann. Rev. Immunol:27;199-227,2009
Curtin JJ et al. Clin. Radiol:4;82-4,1991

Agammagobulinemi(Bruton Hastalığı)

- **Bruton** tarafından 1952 yılında tanımlanmış ilk Primer İmmün Yetmezlik
- Hastaların çoğunluğu erkek çocuklar ve **X'e bağlı BTK(Bruton Tirozinaz gen mutasyonları)** saptanmış.
- **Serum Ig düzeyleri çok düşük** olup antikor yapım bozukluğu var.
- **B hücre sayıları** saptanamayacak kadar düşük
- **İnfeksiyonlar anneden geçen IgG yapısındaki antikorların tükenmeye başlaması ile birlikte 6-9 aylıkken** başlıyor.Hastaların **%15-20 nde bu süreç 3-5** yaşlarına kadar uzayabilir.

Agammaglobulinemi ve İnfeksiyonlar

❑ Bakteriyel infeksiyonlar

S.pneumoniae
H.influenzae tip b
N.meningitidis

- Sinopulmoner
- Menenjit
- Septisemi
- Septik artrit

❑ Gastrointestinal

G.lambliia, Salmonella sp Rotavirüs,
C.jejuni

❑ Viral infeksiyonlar

- SSS hastalıkları
- Artrit Enterovirüsler
- Aşı bağlı poliomyelit
- Hepatit B
- Eksüdatif enteropati

❑ M.pneumoniae

U.urealyticum

Conley ME et al. Ann. Rev. Immunol: 27; 199-227, 2009
Wilfert CM et al. ASM; 488, 1977

Selektif IgA Eksikliği ve Enfeksiyon;

- En sık görülen Primer Antikor Yetmezliği tablosudur
- (Genellikle 4 yaş üzerinde)
- IgG ve IgM düzeyleri normalken IgA düzeyinin 7 mg/L nin altında saptanması ile tanı konur
- Klinikte hastaların 2/3 ü enfeksiyon yönünden asemptomatiktir
- Yakınmaları olan hastalarda ensık alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları gözlenir

- Akciğer infeksiyonları bakteriyel kökenli olmasına karşın **normal IgG düzeyi** bronşektazileri önlemektedir.
- **Mukozal immüniteleri bozuk** olduğundan kronik ishal ve giardia infeksiyonları açısından risk altındadırlar
- Bu hastalarda **alerji/atopi ve otoimmün hastalıklara** yatkınlık artmış olup, özellikle **kan transfüzyon** reaksiyonları yönünden de çok dikkatli olunmalıdır

IgG Alt Sınıf Eksiklikleri ve İnfeksiyon;

- Temel nedeni henüz bilinmemekle birlikte birkaç olguda **Ig ağır zincir C bölgesi** genlerinin homozigot delesyonu gösterilmiştir.
- En yaygın olanı **% 40 sıklıkla IgG4** nedenli olup, en az sıklık ise **%14 ile IgG1** alt sınıfındadır.
- **IgG4 eksikliği** sık olmasına karşın infeksiyon yönünde klinik önemi daha azdır

➤Çoğunlukla **IgM düzeyi normal** olup,IgG1 eksikliği bazen **IgG nin total eksikliği** ile sonuçlanabilir.

➤Bir ya da birden fazla **IgG alt sınıfının eksikliği** durumunda kapsüllü bakterilerin neden olduğu tekrarlayan **otit,sinüzit ve bronşit** gibi üst ve alt solunum yolu infeksiyonları sık gözlenmektedir.

- **Sepsis, pnömoni ve menenjit** gibi ciddi infeksiyonlar daha nadirdir.
- **IgG alt sınıf eksikliği** görülen bazı hastalarda **diyare ve gelişme geriliği** bulguları ile; **osteomyelit, üriner sistem ve tekrarlayan cilt** infeksiyonları sık olarak görülebilmektedir.
- **IgG ve A** eksikliğinin birlikte bulunduğu durumlarda **sağırılık ve bronşektazi** gibi organ zararlanmaları ve bazı hastalarda **viral** infeksiyonlar sık görülmektedir.

Zhao Y et al.Int.Immunol.17(1):95-101,2005
Morgan G et al.Arch.Dis.Child;67(3):771-3,1988

➤ **IgG2** eksikliğinde **S.pneumoniae, H.İnfluenze tip b ve N.menengitidis** gibi kapsüllü bakteri infeksiyonları daha sık görülmektedir. Erkeklerde **3** kat daha yaygındır.

➤ **IgG3** eksikliği olan çoğu hastada da tekrarlayan alt ve üst solunum yolu infeksiyonları ile **bronşial astım** bildirilmiştir. Pubertede **kız** çocuklarında daha belirgin hale gelir

Morgan G et al. Arch. Dis. Child; 67(3): 771-3, 1988

Hiper IgM Sendromu ve İnfeksiyon;

- Nadir görülen sıvısal immün yetmezlik tablolarındandır.
(1/10 bin-1/100 bin)
- B lenfositler ile Yardımcı T hücreleri arasındaki etkileşimin en önemli parçası olan **CD40-CD40 ligand** bozukluğu olduğundan **Ig ağır zincir izotip gelişimi** oluşamamaktadır.
- Bu nedenle sadece **IgM ve IgD** tipinde antikorlar üretilirken **Ig G,A ve E** tipinde antikorlar oluşturulamamaktadır.

➤ **CD40** molekülü B lenfositlerin yanı sıra **monosit, makrofaj ve dendritik hücre** yüzeylerinde de bulunduğundan sıvısal immün yanıtla birlikte hücresel yanıtı da etkilemektedir.

➤ Olguların **%80** nde alt solunum yolu infeksiyonları (**erken yaş ya da genç erişkin**) görülür.

➤ **Pseudomonas, stafilokok ve mikobakterium** gibi bakteriler, **CMV ve HVS** gibi virüsler, **histoplasma ve kriptokok** gibi mantar etkenleri de **akciğer** infeksiyonlarına neden olabilirler.

➤ Hastaların **%40** nda **sinüzit** ve **otit** gibi ÜSY infeksiyonları,

➤ **%50** nde **diş eti iltihapları, oral ülserler hepatit, kriptosporidium** nedenli sklerozan kolanjit vardır

➤ **G.lamblia, Salmonella, E.histolytica** infeksiyonlarına bağlı **kronik diyareler** gözlenebilir.

- Toxoplazma, kriptokok, mikobakteri ve enterovirus kaynaklı **menenjit ve ensefalitler** görülebilmektedir
- Hastaların **% 60** ndan fazlasında **nötropeni** hakimdir.
- Çocukluk çağında özellikle hipogammaglobulinemi ile birlikte seyreden **pneumocystis jirovesi** infeksiyonları **CD40 ligand** bozukluklarını çağrıştırmalıdır

P. Jiroveci İnfeksiyonu



Sıvısal İmmün Yetmezliklerdeki Ortak İnfeksiyon Özellikleri

- İnfeksiyonlar bebeklik çağında **6 aylıktan** itibaren ortaya çıkmaya başlar.
- Tekrarlayan **sinopulmoner infeksiyonlar** ön plandadır.
- Kapsüllü mikroorganizmalar (**H.Influenza, N.Meningitidis, S.Pneumoniae**)'a bağlı sık tekrarlayan infeksiyonlarla (**Otitis media, sinüzit, sepsis vb**) sık karşılaşılır.
- Ciddi komplikasyonlarla (özellikle **Bronşektazi**) seyreder.
- **Enterovirüs ve poliovirüse** bağlı olanlar dışında viral infeksiyonların seyri genellikle normaldir. Ancak koruyucu düzeyde **antikor yanıtı** gelişmez

Antikor Yetmezliklerinde Radyolojik Bulgular



Pneumonia - affecting right lower lobe



Otitis media

Sık İnfeksiyon Geçiren Hastaya Yaklaşım;

- **Semptom ve enfeksiyonların sorgulaması**
- **Fizik muayene**
- **Tanısal tetkikler**
- **Ayırıcı tanı**

SORGULAMA

➤ Semptomların;

Başlama Yaşı

Lokalizasyonu

Süresi, sıklığı

Antibiyotik kullanımı

Tedaviye yanıt

Yan etkileri

Hastanede yatma

Acil tedavi gereksinimi

➤ Viral veya bakteriyel

➤ ÜSYE veya ASYE

➤ Akut veya kronik

➤ Akraba evliliği

➤ Aile; **Düşük,**

Ölü doğum

Ölen erkek çocuklar

➤ Ev; Kişi sayısı

Büyüklüğü

Bulunduğu bölge

➤ Sosyal; **Gelir düzeyi**

Beslenme alışkanlıkları

➤ Çevresel faktörler; **Yuva**

Sigara

Fizik Muayene

- Ateş eğrisi
- Nabız
- Solunum sayısı
- Büyüme ve gelişme geriliği
- Farinks muayenesinde Anomali
- Tonsiller
- Adenopati;
submandibuler lenf adenopatinin varlığı
- Hepatosplenomegali
- Diğer organlardaki patolojik belirtiler ;
- Ağız içinde mantar infeksiyonu; T hücre yetersizliğini
- Ülser ve jinvostomatit Nötrofil fonksiyon bozukluğunu
- Özel klinik belirtiler;
ataksi telenjektazi gibi

Laboratuvar İncelemeleri

**Genel İncelemeler; Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki,
Mikrobiyolojik ; Kültür**

Humoral(Sıvısal) immün yetersizliklerde;

Nazofarenks grafisi

Serum IgG, IgM. IgA düzeyi

Isohemaglütinin titreleri

Spesifik antikor yanıtı (tetanoz,difteri,Hib gibi)

Hücresele immün yetersizliklerde

lenfosit sayımı(Akım sitometrik immünfenotiplendirme)

Total B, T lenfosit ve Th, Ts oranları

Geç aşırı deri duyarlılık testleri.

Fagosit fonksiyonları

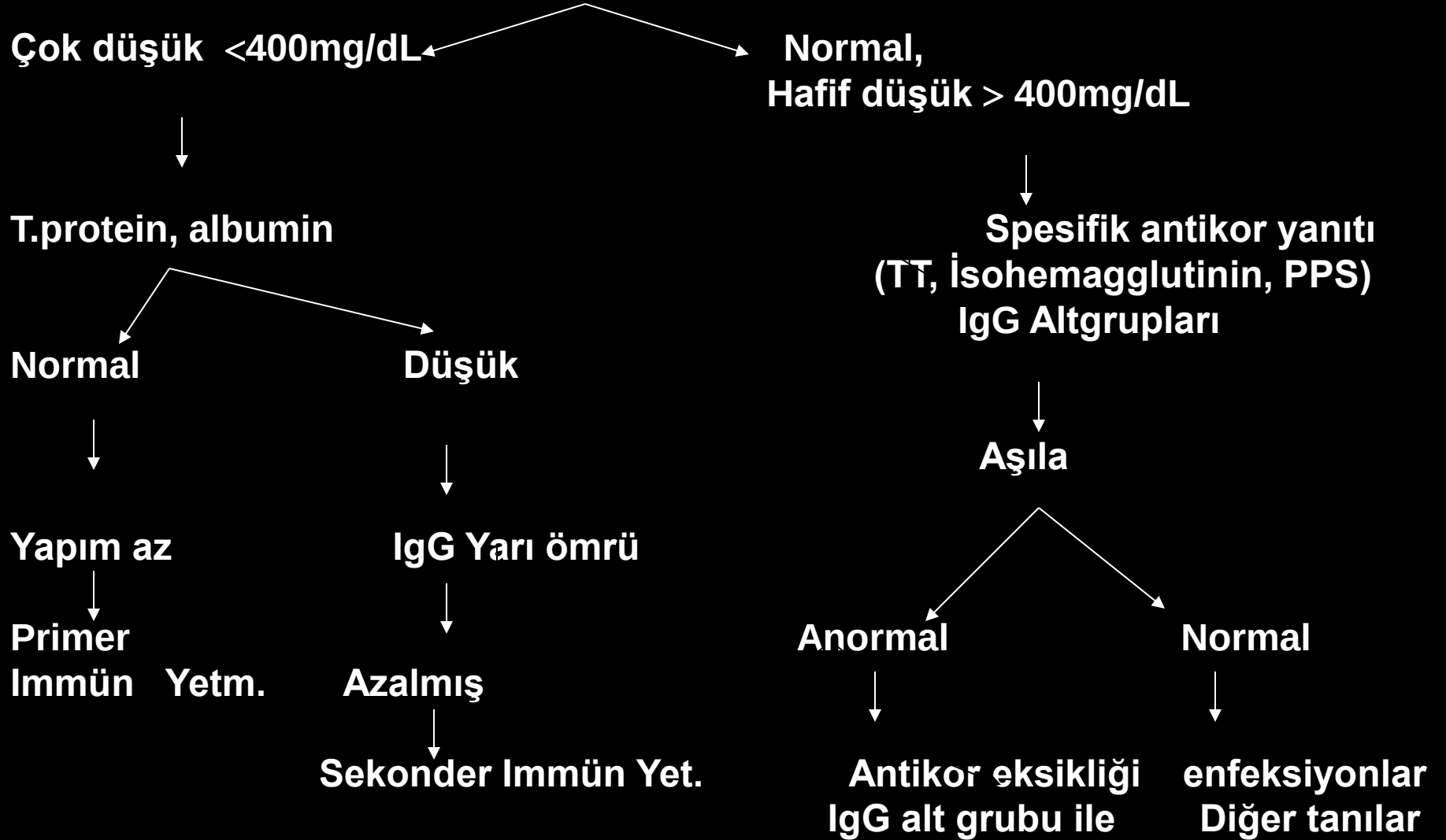
Total Nötrofil sayımı

NBT, Kemiluminesans,fagotest

NK hücre sayımı

Kompleman Sistemi; CH 50 Total hemolitik kompleman düzeyi,C3,C4

İmmunglobulin düzeyi



**IgG, IgG altgrupları,IgM, IgA,IgE düzeyleri
Antikor düzeyleri(tetanoz, difteri, H.influenzae)
Nazofarenks grafisi**

Düşük immunglobulin

XLA

CVID

IgA eksikliği

IgG alt grup eksikliği

IgM Eksikliği

Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi

Yüksek immunglobulin

Hiper IgE

Hiper IgM Sendromu

AIDS

Normal immunglobulin düzeyi

Antikor eksikliği sendromu

B-Hücre Yetersizliği

X-bağılı Agammaglobulinemi (Bruton)	B hücre %0-2	IgG 100 mg/dl IgA 0-10 mg/dl IgM 0-20
Süt Çocuğunun Geçici Hipogamma- globulinemisi	B hücre % 10-20	IgG 250 mg/dl IgA 10 mg/dl IgM 20 mg/dl
Değişken İmmün Yetersizlik (CVID)	B hücre % 10-20	IgG 250 mg/dl IgA 20 mg/dl IgM 60 mg/dl

Sıvısal İmmün Yetmezliklerde Tedavi Yaklaşımı

➤ Genel koruma

Kendi **özel Odası ve yatağı** olmalı

Enfekte kişilerden

Sigara dumanından

➤ Beslenme ve vitaminler

➤ Büyüme ve gelişme **3-6** ay arayla kontrol

➤ Antibiyotik Tedavisine bağlı **İştahsızlık, ishal** takibi

➤ Karaciğer enzimleri **senede bir kez** kontrol

Sıvısal İmmün Yetmezliklerde Tedavi Yaklaşımları

- **IVIG(İntravenöz İmmün Globulin)**
- **Antibiyotik öncesi kültür**
- **Abse varsa drenaj**
- **Antibiyogramına göre yoğun antibiyotik**

Sıvısal İmmün Yetmezliklerde IVIG Tedavisi

- X-bağı Agammaglobulinemi
- Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi
- Değişken İmmün Yetersizlik
- Hiper IgM Sendromu
- Selektif IgA Eksikliği; IgG alt grup eksikliği+Antikor yanıtı yetersiz
- IgG Alt Grup Eksikliği; Antikor yanıtı yetersiz
- Spesifik Antikor eksikliği(Normal Ig)

IVIG Uygulama Yöntemi

- Serum IgG düzeyi 500 mg/dl üzerinde tutulmaya çalışılır
- Yavaş ve dikkatli verilmelidir
 - İlk 20 dakikada 0.5 ml/kg /dakika
 - 30 dakika arayla doz arttırılır
 - Maksimum infüzyon hız 2 mg/kg /dakika
- Vital fonksiyonlar ilk 30dakikada 15 dakika arayla, daha sonra 30 dakika arayla monitorize edilir.
- Hastanın yanında hazır tutulması gerekenler;
 - Epinephrine, Diphenydramine ve Methylprednisolone
 - Daha önce yan etki oldu ise; Aspirin, asetaminofen, Benadryl, veya Hidrokortizon 100mg

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Tedavi Yaklaşımı

- Hedef IgG düzeyinin **500 mg/dl** üzerinde tutulmasıdır.
- Enfeksiyon varlığında (pnömoni, kronik sinüzit, otitis media vb.) **etkin ve hızlı bir antibiyoterapi** sağlanmalıdır.
- Enfeksiyonların önlenmesine yönelik **3-4 haftada bir 400-500 mg/kg dozunda IVIG** (intravenöz İmmunglobulin) uygulamaları yapılmaktadır.

- Ayrıca sık akciğer enfeksiyonu geçiren hastalarda **solunum fizyoterapileri** de önemlidir.
- Geç komplikasyonları açısından hastalar belirli aralıklarla; **radıyolojik olarak 2 yılda bir** (tomografik)ve **solunum fonksiyon testleri ile yıllık** olarak değerlendirilmelidir.
- Kan ürünü kullanımlarına bağılı olarak **1-2 yıllık** aralıklarla viral serolojik(**Hepatit B ve C ,anti-HIV**) testlerinin taranmasında da yarar görölmektedir

Selektif IgA Yetmezliği Tedavi Yaklaşımı;

- Her hangi bir **klirik belirti vermeyen seęici IgA eksikliği** olan hastalar ięin özel bir tedavi önerilmemektedir.
- **Hafif infeksiyon hikayesi veren seęici IgA eksikliği** olan hastalarda koruyucu antibiyotik profilakisi uygulanabilir.
- **İnfeksiyon geğirmekte olan tüm selektif IgA eksikliği** olan hastalarda yoğun antibiyotik kullanım endikasyonu vardır

- **Selektif IgA eksikliği olan hastalarda, enfeksiyon sırasında antimikrobiyal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda önceden tedbir alarak, dikkatlice düşük miktarlarda IgA içeren IVIG tedavileri denenebilir.**
- **Anti-IgA antikoru bulunan hastalarda anaflaktik transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi için IVIG deri altı yoluyla da verilebilmektedir**
- **Rutin olarak aktif aşılama kontra endike değildir.**

IgG Alt sınıf Eksikliğinde Tedavi Yaklaşımı;

- IgG alt sınıf yetmezliği olan hastalar; **polisakkarit antijenlerine karşı düzgün antikor yanıtı** veriyor ve klinik olarak da herhangi bir infeksiyon belirtisi gözlenmiyorsa bir tedaviye gerek yoktur.
- Bir infeksiyon başlangıcı halinde **erken antibiyotik tedavisi** verilebilir.
- Uzun antibiyotik tedavisine rağmen **ciddi infeksiyon belirtileri ve radyografik bulguların ısrarı** durumunda eksik Ig'lerin yerine konması gerekebilir

Hiper IgM Sendromu Tedavi Yaklaşımı;

- Eksik Ig düzeylerinin IVIG yoluyla tamamlanması özellikle **üst solunum yolu infeksiyonlarının azalması ve lenfoid hiperplazinin düzelmesinde etkilidir.**
- Ciddi nütropenik olgularda **GM-CSF (Granülosit Monosit-koloni uyarıcı Faktör)** verilerek nötrofil sayısının artması sağlanır.
- Fırsatçı infeksiyonların önlenmesi için **koruyucu antibiyotik tedavisi (Trimetoprim-Sülfometoksazol)** önerilmektedir.
- Hematopoetik kök hücre nakil tedavisi de denenen bu hastalarda ne yazık ki prognoz kötüdür ve **ölüm nedeni genellikle fırsatçı infeksiyonlar ile karaciğer hastalıklarıdır**

Sekonder Nedenli Sıvısal İmmün Yetmezlikler

Fizyolojik Nedenli

a)Yenidoğan Dönemi;

- Çeşitli enfeksiyonlar ve **sepsis** tabloları diğer çocukluk dönemlerine göre daha sık gözlenir .
- Prematürelerde ve yenidoğanda lenfoid dokulardaki B lenfosit sayısı ve **B lenfositlerdeki CD21** ekspresyonu daha düşük olduğundan B lenfosit yanıtları düşük olabilmektedir.
- Prematüreler ise bu eksikliğin yanında gebeliğin **32.** haftasından önce **maternal IgG transfer yetersizliğine** bağlı olarak enfeksiyonlara daha duyarlıdır

b)Yaşlılık Dönemi;

- Özellikle Hücresel immün yanıtta belirgin azalma gözlenmesi ile birlikte **B hücre repertuarında** da çeşitlilik oldukça azalmıştır.
- Hafıza B hücrelerinin ve total IgE** seviyesinin artması da yeni antijenlere karşı sıvısal immün yanıtta azalmaya yol açar.
- Yaşlılıkta **aşı yanıtının azalması** da buna bağlıdır

Malnütrisyon

- Dünyada **en yaygın immün yetmezlik nedeni** malnütrisyonlardır.
- Beslenme yetersizlik ve bozukluklarına bağlı **kaşeksi** gelişen hastalarda **hem hücresel hem de sıvısal** immün yanıtların daha uzun sürelerde ve zayıf olarak ortaya çıkmasına bağlı özellikle üst solunum yolu infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır.

Metabolik Hastalıklar

- Bu konuda en iyi örnekler **diabetes mellitus** ve böbrek yetmezliğine bağlı **üremik sendromlardır**.
- Diyalize giren hastalarda **sepsise bağlı mortalite sıklığı**, benzer yaş ve cinslerdeki kontrol gruplarına göre çok daha yüksek bulunmuştur.
- **Üremik hastalarda** tekrarlanan aşılama dozlarına rağmen **hafıza hücrelerinin antikor yanıt kapasitelerindeki azalma** önemli bir göstergedir.

Hereditör Bozukluklar

- 21.kromozom trizomisi olan **Down Sendromunda** enfeksiyon insidensi yüksek olmasına karşın, ciddi sonuçlara yol açmaz.Genellikle **deri apseleri, periodontit ve üst solunum yolu enfeksiyonları** şeklinde ortaya çıkar.
- B lenfositlerinin sayıca normal olduğu hastalarda **aşı antikor yanıtının düşük** olduğu saptanmıştır.
- İkinci X kromozomunun kısmi veya tam yokluğu ile karakterize **Turner Sendromunda** da solunum yolu enfeksiyonları sık görülür.
- Bu hastalarda hipogammaglobulinemi de gözlenebilir. Mekanizması bilinmemektedir.

➤ Transmembranöz iletimi düzenleyen gen delesyon ve mutasyonları ile karakterize **Kistik Fibrozisde** de doğal immünite bozulumu ile açıklanan sinüzit ve diğer solunum yolu infeksiyonları sık görülmektedir.

➤ Özellikle **sık tekrarlayan pseudomonas** infeksiyonları nedeni ile bu hastaların profilaktik antibiyotik kullanmaları gerekmektedir

➤ Genetik geçişli hemoglobulinopati olan **Orak Hücre Anemili** hastalarda kronik hemolize ve fatal vasküler hasarlara bağlı olarak **retiküloendotelyal sistem fonksiyonları bozulduğundan** portal sistemden giren mikroorganizmalara ve **kapsüllü bakterilere (S.pneumoniae)** bağlı infeksiyonlar sıktır.

➤ Bu hastalara **pnömokok ve meningekok aşı profilaksileri** faydalı olmaktadır.

Anti-inflamutovar, İmmunomodullatör ve İmmünosüperessif Tedaviler

İmmün sistemin ya da inflamatuvar yanıtın baskılanması için;

- Otoimmün Hastalıklar
- Alerjik bozukluklar
- Kemik iliği ve organ transplantasyonu gibi durumlarda kullanılan bazı tedavi ajanları da ;
- **Kortikosteoridler, Kalsinörin inhibitörleri ve Sitotoksik ajanlar** çeşitli mekanizmalarla hem hücresel hemde sıvısal immün yanıtları baskılayarak viral, bakteriyel ve fungal infeksiyonlara yatkınlık oluşturlar.

Travma, Yanık ve Cerrahi Operasyonlar

- **Şiddetli yanık, ishal ve travmalar sonucu gelişen aşırı Ig tüketimine bağlı özellikle kapsüllü bakterilerle oluşan enfeksiyonların sık olarak ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.**
- **Splenektomili hastalarda özellikle kapsüllü bakterilerle oluşan enfeksiyonlara karşı bir yatkınlık söz konusudur ve sepsis geliştiğinde mortalite %50-70 gibi yüksek oranlara çıkabilir.**
- **Bu nedenle splenektomi yapılması zorunlu olan hastalara operasyonlardan en az 2 hafta önce pnömokok, H.influenza ve meningekok immünizasyonu yapılmalıdır**

Çevresel Faktörler

- Ultraviyole ışınlar,
- iyonize radyasyon,
- yüksek irtifa,
- aşırı soğuk,
- kronik hipoksi
- uzay uçuşları

gibi çevresel faktörle de **hem hücresel hem de sıvısal immün mekanizmalarda geçici ve kalıcı bozukluklar** oluşturarak çeşitli infeksiyon etkenlerine karşı hassasiyet geliştirebilmektedirler

