

## 2. Bronşektazi ve İmmün Yetmezlik

Dr. Öğr. Üyesi Müge ERBAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Trabzon

### ÖZET

Bronşektazi hastası ile karşılaştığımızda ilk önce aklımıza etyolojinin ne olabileceği gelmelidir. İdiyopatik, postenfeksiyöz, otoimmün, kistik fibrozis ve immün yetmezlik gibi nedenlere bağlı oluşabilir. İmmün sistemin bir veya daha fazla komponentinde defektlerin olmasına immün yetmezlik hastalıkları denir. Bronşektazili hastalarda immün yetmezliğin belirlenmesi, spesifik tedavilerle bronşektazinin ilerlemesini ve atakları önleyebilmemiz açısından ayrıca önem taşımaktadır. Bronşektazi ile birlikte bazı uyarıcı işaretlerin görülmesi immün yetmezlik hastalığını özellikle düşündürülebilir. Bu bulgulara dikkat edilerek primer immün yetmezlikten şüphelenilen hastalara bazı temel testler uygulanabilir. İmmün yetmezlik hastalarında enfeksiyon sıklığını ve şiddetini azaltan immünoglobulin tedavisi uygulanabilir.

### GİRİŞ

Bronşektazi, kronik öksürük ve balgam üretimi, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon, yorgunluk ve ilerleyici akciğer hasarı ile kendini gösteren obstrüktif bir akciğer hastalığıdır. Bronşektazi hastasında öncelikli amacımız tanıyı koymak, hastalığın şiddetini değerlendirmek ve altta yatan bilinen bir neden olup olmadığını belirlemektir. Postenfeksiyöz, otoimmün, kistik fibrozis ve immün yetmezlik gibi birçok nedene bağlı oluşabilir. Bronşektazili bireylerin yaklaşık %50'sinde ise altta yatan belirgin bir etiyoloji yoktur (1).

### 1. Bronşektazi Hastasında İmmün Yetmezlik Sıklığı ve Tipleri

Yaşamın erken dönemlerinde ciddi alt solunum yolu enfeksiyonları, bronşektazinin önde gelen nedenidir; kızamık ve tüberküloz, enfeksiyöz sonrası pediatrik bronşektazilerin %25'ini oluşturur (2). Uzun vadede, tekrarlayan enfeksiyonlar sıklıkla akciğer hasarına ve kronik akciğer hastalığına yol açar ve en yaygın komplikasyon bronşektazidir. Bronşektazi, akciğer dokusunun enfeksiyon ve ardından gelen inflama-

tuvar yanıtından kaynaklanan geri dönüşümsüz skarlaşmasıdır. Enflamasyon, aşırı mukus üretimine ve bozulmuş mukosilyer klirens yol açar. Enflamasyon yeterince uzun sürerse veya yeterince şiddetliyse, fibroblastların katılımıyla dokuda geri dönüşümsüz ülserasyona ve skarlaşmaya yol açar (3). Bu şekilde olağan dışı, kalıcı, şiddetli veya yaşamı tehdit eden enfeksiyon öyküsü olduğunda hastaların immün yetmezlik açısından araştırılması düşünülmelidir. Bronşektazi ile başvuran popülasyonlarda, %1-17'sinde primer immün yetmezlik bulunur (4,5). Çocuklarda da primer immün yetmezlik, non-kistik fibrozis bronşektazisinin %12-34'ünü oluşturur (6).

İmmün yetmezlik lenfositler, fagositler ve kompleman sistemi dahil olmak üzere bağışıklık sistemi elemanlarının başarısızlığından veya yokluğundan kaynaklanır. Doğuştan (primer) ve kazanılmış (sekonder) olarak iki gruba ayrılırlar. İmmün yetmezlik hastalıkları, sıklıkla enfeksiyona hassasiyet artışı ile ortaya çıksa da immüendisregülasyon denilen immün cevabın bozuklukları olan alerji, otoimmünite veya lenfoproliferasyon ile de birlikte bulunabilirler. Primer immün yetmezliklerle ilişkili pulmoner

komplikasyonlar yaygındır ve morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur (7). Primer immün yetmezliğin sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir (8). Tümünde bronşektazi komplikasyonu görülebilmekle beraber özellikli ve sık olan immün yetmezlik tipleri mevcuttur. En sık primer immün yetmezlikleri (PIY) sırasıyla antikor eksiklikleri, fagositer bozukluklar ve kombine T ve B hücre eksiklikleridir (9-11). En yaygın primer immün yetmezlik ise yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) (12,13). Sekonder immün yetmezlik erişkinlerde primer nedenlerden daha fazla görülür. Yaygın nedenler arasında yetersiz beslenme, HIV/AIDS, malignite, bağışıklığı baskılayıcı ilaçlar ve toksine maruz kalma yer alır.

Bağışıklık hücreleri arasında B ve T lenfositleri bulunur. B hücreleri, büyük miktarlarda antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. Bu antikorlar veya immünoglobulinler (Ig), hücre dışı mikroorganizmalarla savaşır. T hücreleri yardımcı, sitotoksik veya baskılayıcı T hücrelerine farklılaşır. Yardımcı T hücreleri, antikor üretimini uyarır. İmmünoglobulinler, akciğerin enfeksiyona karşı korunmasında önemli bir rol oynar. Hava yollarında, akciğerin farklı bölümlerinde farklı Ig izotipleri baskındır: üst ve alt hava yollarındaki solunum yüzeyi ağırlıklı olarak salgısal IgA (sIgA) ve IgM ile kaplıken, alveoler boşlukta IgG baskın izotiptir (14). Salgısal IgA, bakteriyel adezyonu önler veya enflamatuar bir cevaba neden olmadan toksinleri nötralize eder. Salgısal IgA, hava yolu savunmasında ihmal edilebilir bir rol oynuyor gibi görünmektedir çünkü selektif IgA eksikliği olan kişiler genellikle sağlıklıdır. Bununla birlikte, CVID'li has-

tarların, çok düşük IgA düzeyleriyle daha yüksek IgA düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, çok düşük IgA düzeyi olanlarda daha fazla ve şiddetli hava yolu enfeksiyonları olduğu görülmüştür. Bu da, IgA'nın kısmen hava yolu savunmasındaki IgG eksikliğini telafi edebileceğini gösterir (15). Selektif IgA eksikliği olan hastaların, işlevsel IgG antikorları nedeniyle bronşektazi geliştirme olasılığı (%2) diğer PIY'leri olan kişilere göre daha azdır (16,17).

IgG dört alt sınıfa ayrılır: IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4. IgG ve IgG alt sınıf eksiklikleri, bronşektazili çocuklarda en yaygın (%66,5) birincil immün yetmezliklerdir, IgG2 eksikliği ise bronşektazi ile ilişkili en yaygın (%16-29) IgG alt sınıf eksikliğidir (18,19). IgG2, kapsüllenmiş bakterilerin fagositozuna aracılık ettiğinden, bakterilere karşı pulmoner immün yanıtta özellikle önemlidir. Zhang ve ark. çalışmasında 674 hastanın %24,5'inde izole IgG2 eksikliği tespit edilmiş ve daha düşük IgG2 seviyeleri, bronşektazi şiddetinin daha hızlı ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (20).

X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) ve CVID'li hastalarda en yaygın enfeksiyon bölgeleri hava yollarıdır. Literatürde bildirilen çok sayıda seride CVID ve XLA, bronşektazi ile ilişkili en yaygın primer immün yetmezlik hastalığı formları olarak bulunmuştur (21). European Society for Immunodeficiencies Registry'ye göre CVID'li hastaların yaklaşık %23'ünde bronşektazi tanısı konur ve merkezler arasında prevalans açısından büyük farklılıklar (%0-66) vardır (22). 5 yıllık bir gözlem süresi boyunca bronşektazi prevalansı, CVID'li hastalarda %47.3'ten %53.7'ye ve XLA'lı hastalarda %33'ten %39'a çıkmıştır (15).

## 2. Bronşektazi Hastasında İmmün Yetmezliği Nasıl Araştırılır?

İmmün yetmezlik tanısı spesifik tedaviyle sonuçlanacağından, hekimlerin bronşektazili hastaların immünolojik değerlendirmesini yapmaları önemlidir. Erişkinlerde bazı uyarıcı işaretlerin görülmesi immün yetmezlik hastalığını özellikle düşündürür (Şekil 1) (23). Fizik muayene ayrıca immün yetmezliğin doğasına ilişkin ipuçları sağlar. Örneğin; zayıflık ve açıklanamayan kilo kaybı hem antikor hem de hücresel bağışıklık eksikliklerinde yaygındır. Tekrarlayan orta kulak iltihabına bağlı skarlaşmış kulak zarı veya kronik perforasyon, antikor eksikliği olan hastalarda yaygın olarak görülür. Kaba yüz özellikleri ve şiddetli egzama, hiper-IgE sendromunu düşündürürken, vitiligo veya alopesi areata, otoimmün poliglandüler hastalık ve mukokutanöz kandidiyazis ile ilişkili olabilir. Hepatosplenomegali ve

**Tablo 1. Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.**

1. Hüresel ve hümoral immün yetmezlikler
2. İlişkili veya sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler
3. Ağırlıklı olarak antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagosit sayısı, işlevi veya her ikisinin konjenital kusurları
6. İntrinsik ve doğal immün sistem kusurları
7. Otoinflamatuar hastalıklar
8. Kompleman bozuklukları
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. Primer immün yetmezlik fenokopyaları

lenfadenopati, CVID ve hücrel immün yetmezliği olan hastalarda sıklıkla bulunur. Kutanöz mantar enfeksiyonları, hücrel bağışıklık kusurlarını düşündürür. Fagositik bozukluklarda yumuşak doku apseleri görülebilir. Serebellar ataksi ile birlikte oküler telenjiyektazi, ilerleyici kombine immün yetmezliğe yol açan ataksi telenjiyektazinin ayırt edici özelliğidir. Antikor ve kompleman eksikliklerinde kronik inflamatuvar artrit görülebilir.


İmmün yetmezlik şüphesi olan bir hastanın immünolojik araştırması, izohemaglutininler ve antikor aktivitesi dahil olmak üzere immünoğlobülinlerin değerlendirilmesini, B ve T-lenfosit sayımlarını, lenfosit stimülasyon testlerini, kompleman sisteminin bileşenlerinin miktar tayinini ve fagositik aktivitenin değerlendirilmesini içerir. Öykü ve fizik muayene ile primer immün yetmezlikten şüphelenilen hastalarda

öncelikle başlangıç testleri uygulanır (Tablo 2) (24). İlk olarak nötropeni, lenfopeni, lökositoz, eozinofili, trombositopeni ve anemi açısından tam kan sayımına bakılır. Elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri gibi temel tetkiklere sekonder immün yetmezlik nedenleri açısından bakılır. Protein kaybı açısından idrar analizi yapılır. Balgam/idrar/dışkı kültürü, deri/boğaz sürüntüleri ve/veya serum PCR, sedimentasyon, CRP, enfeksiyon bölgelerinin radyolojik tetkileri enfeksiyonların doğasını doğrulamak için önemlidir.


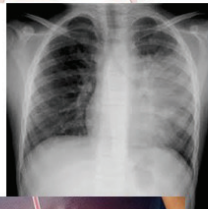



### 3. Bronşektazi Hastasında İmmün Yetmezlik Tedavisi

Bronşektazi tedavisi başka bölümlerde ayrıntılı anlatılacağı için bu bölümde sadece immün yetmezlik tedavisinden bahsedilecektir. Primer immün yetmezlikli hastaların tedavisi ve izleminde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Tedavi yaklaşımında

**Şekil 1. Erişkinlerde immün yetmezlik düşündürülen uyarıcı işaretler**



**UYARICI İŞARETLER**

1. Bir yıl içinde antibiyotik gerektiren dört veya daha fazla enfeksiyon (ör: sinüzit, bronşit, özellikle perforasyonlu otitis media)	    
2. Tekrarlayan enfeksiyonlar veya uzun süreli antibiyotiğe cevap vermeyen ve intravenöz antibiyotik gerektiren enfeksiyon	
3. İki veya daha fazla sayıda, ağır bakteriyel enfeksiyonlar (ör: osteomyelit veya septik artrit, menenjit, septisemi, sellülit)	
4. Üç yıl içinde iki veya daha fazla radyolojik olarak gösterilmiş pnömoniler	
5. Beklenmeyen yerde ve alışılmamış bir patojenle enfeksiyon	
6. Deri, lenf bezleri veya iç organlarda tekrarlayan derin abseler	
7. Özellikle kamfilobakter'e bağlı kilo kaybına yol açan kronik diare	
8. Yakında bir antibiyotik kullanma hikayesi olmamasına rağmen ağızda geçmeyen pamukçuk	
9. Tekrarlayan uzun süreli ve açıklanamayan ateş	
10. Ailede primer immün yetmezlik hikayesi	

**Tablo 2. İmmün yetmezlik şüphesi olan hastada istenebilecek tetkikler.**

Değerlendirme	Başlangıç Tetkikler	İleri Tetkikler
Serum immünoglobulinleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG, IgM, IgA, IgE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG Alt Sınıfları (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)</li> </ul>
Antikor aktivitesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG antikorları (bağışıklama sonrası)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tetanoz toksoidi</li> <li>- Difteri toksoidi</li> <li>- Pnömonokokal polisakkarit</li> </ul> </li> <li>İzohemaglutininlerin (IgM) tespiti               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-tip A kan</li> <li>- Anti-tip B kan</li> </ul> </li> <li>Diğer tahliller               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bulaşıcı hastalıklar (HIV, hepatit B ve C, HTLV)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG antikorları (maruz kalma sonrası)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kızamıkçık</li> <li>- Kızamık</li> <li>- Su Çiçeği</li> </ul> </li> <li>Serum protein elektroforezi</li> </ul>
Serum Lenfosit alt popülasyonları	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutlak lenfosit sayısı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T lenfositleri (CD3, CD4 ve CD8)</li> <li>B lenfositleri (CD19 ve CD20)</li> <li>CD4/CD8 oranı</li> </ul>
Fagositik fonksiyon testleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nitroblue tetrazolyum (NBT) testi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akım sitometri ile DHR</li> <li>Akım sitometri ile CD18, CD11, CD15 değerlendirmesi</li> <li>Nötrofil kemotaksisi</li> </ul>
Kompleman sistem testleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serum C3, C4, C1 inhibitör seviyeleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spesifik kompleman analizleri</li> <li>CH50 aktivitesi</li> <li>AH50 aktivitesi</li> </ul>
Otoimmünite testleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA, anti-ds DNA, romatoid faktör, anti-histonlar, anti-Smith, anti-(SS-A) ve anti-(SS-B)</li> </ul>	
Mikrobiyolojik testler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kan (bakteri kültürü)</li> <li>İdrar (sitomegalovirüs, proteinüri)</li> <li>Nazofaringeal sürüntü (Rinovirüs)</li> <li>Dışkı (viral, bakteriyel veya parazitik enfeksiyon)</li> <li>Balgam (bakteri kültürü ve pneumocystis PCR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beyin omurilik sıvısı (kültür, histopatoloji)</li> </ul>
Koagülasyon testleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protrombin zamanı</li> <li>Trombin zamanı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faktör V testi</li> <li>Fibrinojen seviyesi</li> <li>Kanama süresi</li> </ul>
DİĞERLERİ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tam kan sayımı</li> <li>Açlık glukoz, HbA1C</li> <li>Karaciğer fonksiyon testleri</li> <li>Tam idrar tahlili</li> <li>Görüntüleme (Grafı, USG, Tomografi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tüberkülin testi</li> <li>Tümör belirteçleri</li> <li>Kemik iliği biyopsisi</li> <li>Genetik</li> </ul>

koruyucu ve destekleyici tedaviler, spesifik tedaviler ve immün sistemin yeniden yapılandırıldığı tedaviler yer alır.

En önemli tedavi enfeksiyonun erken tanınması, hızlı ve agresif şekilde tedavi edilmesidir. Bu hastalarda

antibiyotiklerin normalden daha uzun süre kullanımı veya hastane yatışları gerekebilir. Antibiyotik tedavi yanıtızsızlığı durumunda mikobakteriyel, CMV gibi viral, *Pneumocystis jirovecii* gibi fırsatçı, aspergillozis gibi fungal enfeksiyonlar akla getirilmelidir (25).



İmmünoglobulinler, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etki gösterirler. İmmünoglobulin tedavisi, antikor üretimi veya fonksiyonundaki kusurları içeren çeşitli primer immün yetmezliklerde kullanılır (Tablo 3) (26). Primer immün yetmezlik hastalarının immünoglobulin tedavisi ile; sağlık durumlarının hızla düzeldiği, aktivite kısıtlamalarının azaldığı, yaşam kalitelerinin arttığı, kalıcı organ hasarı ve komplikasyonların engellendiği, enfeksiyon ilişkili ölümlerin önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (26). Konjenital agamaglobulinemi, CVID gibi antikor eksikliklerinde IgG tedavisi pnömoni ve ağır bakteriyel enfeksiyonları önemli oranda azaltır (26).

İmmünoglobulin, intravenöz (IV) veya deri altı (SC) olarak uygulanabilir. Hedef serum IgG düzeyi 750-800 mg/dL olarak kabul görülür. IVIG dozu 400-600 mg/kg/doz arasında değişir ve genellikle her üç ila dört haftada bir uygulanır. Ancak persistan bronşektazisi olanlarda, olmayanlara göre hedef IgG düzeyinin sağlanması için daha yüksek dozda immünoglobulin replasman tedavisine (IgRT) ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (27). Bronşektazili CVID hastalarında daha yüksek IgG düzeylerinin bronşektazinin radyolojik ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (28). Yeterli IgRT'ne rağmen bronşektazinin ilerleyebileceği de bilinmektedir (29).

Profilaktik antimikrobiyallerin kullanımı, yaygın bakterilerin neden olduğu sinopulmoner enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Belirli bozukluklarda antiviral ve antifungal profilaksi tedavisi gerekebilir. Profilaktik antibiyotik tedavisine başlamadan önce semptomatik hastaların aktif enfeksiyonlar açısından taranması önemlidir. Monoterapi ile direnç gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle azitromisin kullanımı öncesinde mikobak-

teriyel enfeksiyon taramasına özellikle dikkat edilmelidir. Yaygın olarak trimetoprim/sülfametoksazol ve azitromisin haftada üç gün şeklinde profilaktik antibakteriyel olarak önerilir (30).

#### KAYNAKLAR

1. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1277-84.
2. Pizzutto SJ, Hare KM, Upham JW. Bronchiectasis in children: current concepts in immunology and microbiology. *Front Pediatr* 2017;5:123.
3. Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. *Thorac Surg Clin* 2010;20(1):85-102.
4. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007;101(6):1163-70.
5. McShane PJ, Naureckas ET, Strek ME. Bronchiectasis in a diverse US population. *Chest* 2012;142(1):159-67.
6. Mehr S. The immunological investigation of a child with chronic wet cough. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:144-9.
7. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(2):61.
8. Stuart G Tangye, Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42: 1473-507.
9. Rhim JW, Kim KH, Kim DS, et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 788-93.
10. Lee WI, Kuo ML, Huang JL, et al. Distribution and clinical aspects of primary immunodeficiencies in a Taiwan pediatric tertiary hospital during a 20-year period. *J Clin Immunol* 2005;25(2):162-73.
11. Naidoo R, Ungerer L, Cooper M, et al. Primary immunodeficiencies: A 27-year review at a tertiary paediatric hospital in Cape Town, South Africa. *J Clin Immunol* 2011; 31: 99-105.
12. Sullivan KE, Puck JM, Notarangelo LD, et al. USIDNET: a strategy to build a community of clinical immunologists. *J Clin Immunol* 2014;34(04):428-35.
13. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(06):1763-70.
14. Baumann U, Gocke K, Gewecke B, et al. Assessment of pulmonary antibodies with induced sputum and bronchoalveolar lavage induced by nasal vaccination against *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical phase I/II study. *Respir Res* 2007;8:57.
15. Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: Results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol* 2011; 31: 315-22.
16. Wu EY, Ehrlich L, Handly B, et al. Clinical and imaging considerations in primary immunodeficiency disorders: an update. *Pediatr Radiol* 2016;46(12):1630-44.

**Tablo 3. Primer immün yetmezlikte immünoglobulin replasman tedavi endikasyonları.**

1. B hücre yokluğuna bağlı agamaglobulinemi
2. Bozulmuş spesifik antikor yanıtı ile hipogamaglobulinemi
3. Normal immünoglobulin düzeyi ile birlikte bozulmuş spesifik antikor fonksiyonu
4. Normal antikor fonksiyonu ile birlikte hipogamaglobulinemi
5. İzole IgG alt grup eksikliği ile birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar
6. Genetik olarak tanımlanmış bir PİY'te kompleks bir immün yanıt nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar

## 2. Bronşektazi ve İmmün Yetmezlik

17. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, et al. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc)* 2012;76(5):261-67.
18. Brower KS, Vecchio MD, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood : a systematic review of 989 subjects. *BMC Pediatr* 2014; 14:4.
19. Gracia J, Rodrigo M, Morell F, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:650-5.
20. Zhang Y, Clarke A, Regan KH, et al. Isolated IgG2 deficiency is an independent risk factor for exacerbations in bronchiectasis. *QJM* 2022;115(5):292-297.
21. Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, et al. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration* 2007;74(3):264-75.
22. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih Gerard L, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116-26.
23. Chinratanapisit S, Sriaroon P, Sleasman JW. Diagnostic approach to the adult with suspected immune deficiency. *World Allergy Organization, Updated: March 2021*.
24. Knight V, Heimall JR, Chong H, et al. A Toolkit and Framework for Optimal Laboratory Evaluation of Individuals with Suspected Primary Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(9):3293-307.
25. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-205.
26. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği. Primer immün yetmezliklerde immünoglobulin replasman tedavisi: Güncel durum raporu 2019. Ed. Özen A, Karakoç Aydıner E.
27. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1354-60.
28. Janssen WJM, Mohamed Hoesein F, Van de Ven A, et al. IgG trough levels and progression of pulmonary disease in pediatric and adult common variable immunodeficiency disorder patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:303-6.
29. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27:308-16.
30. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(6):573-82.