

3. Primer İmmün Yetmezlik Bozukluğunun Pulmoner Komplikasyonları

Doç. Dr. Nalan OGAN¹, Doç. Dr. İlkyay KOCA²

¹ Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Etlik Şehir Hastanesi, Alerji-İmmünoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Primer immün yetmezlik bozuklukları (PİYB), bağışıklık sistemindeki bir veya daha fazla anormalliğin neden olduğu heterojen bir genetik hastalık grubudur. B hücresi ve antikor üretimindeki bozukluk ile hümmoral bağışıklık eksikliklerinden T hücresi kusurlarına, fagosit kusurlarına ve kompleman eksikliklerine kadar değişen tanımlanmış 300'den fazla birincil immün yetmezlik bozukluğu vardır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları genellikle PİY'nin ilk uyarı işaretidir ve erişkinlerde enfeksiyöz nedenlere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Enfeksiyöz hastalıktan sağ kalım arttıkça, bronşektazi ve interstisyel akciğer hastalığından (İAH) pulmoner malignite ve otoimmüniteye kadar PİY'nin pulmoner komplikasyonları, morbidite ve mortaliteden sorumludur. Görüntüleme, pulmoner tutulumun erken teşhisi ve hem enfeksiyonun hem de hava yolu hastalığının ilk tespitinde önemli bir rol oynar çünkü komplikasyonların erken tanınması ve tedavisi hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirebilir. Akciğer grafisi normal olsa bile klinik olarak daha detaylandırmak amaçlı yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çekirmek faydalıdır. Tamamlayıcı immünoglobulin (intravenöz veya deri altı) ve antimikrobiallerle tedavi, enfeksiyonları azaltmada faydalıdır, ancak interstisyel akciğer hastalığı, malignite ve otoimmün hastalık dahil olmak üzere enfeksiyöz olmayan komplikasyonları önlemede büyük ölçüde etkisizdir.

GİRİŞ

Akciğer hastalığı, en yaygın yaygın değişken immün yetmezlik bozuklukları (YDİYB) olan birincil immün yetmezlik hastalıkları olan kişilerde sık görülür. YDİYB, öncelikle antikor eksikliği ile karakterize edilir, ancak son tanımlar ve tanı kriterleri, çok daha karmaşık bir immünolojik kusur modelini tanımlamaktadır (1). Moleküler genetik ve immünolojideki sonuçlarla, 300'den fazla PID tanımlanmıştır (2). PİYH'lerin insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte, 40'tan fazla ülkede 1:600-1:10.000 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (3). İki ana klinik fenotipte sınıflandırılabilir; bir grup enfeksiyonu tek majör klinik bulgu olarak yaşarken, diğer grup çeşitli lenfopro-

liferatif, enflamatuvar ve/veya otoimmün komplikasyonlar sergiler. En sık akciğerde akut enfeksiyonlar ve enfeksiyonun sekonder hava yolu komplikasyonları (hava hapsi, bronşiyal duvar kalınlaşması, atelektazi ve/veya bronşektazi) görülürken, bir kısmında İAH gelişir (4,5). Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları hem yetişkin hem de pediatrik grupta PİY düşündürmek açısından genellikle ilk uyarı işaretidir. Bu tekrarlayan enfeksiyonlar, hafif-şiddetli immün yetmezlik formları arasında değişir ve uygun tedavi zamanında başlatılmazsa sıklıkla kalıcı akciğer hasarına neden olabilir. Pulmoner komplikasyonların morbidite ve mortalite (%30-65) açısından önemli olması nedeni ile, zamanında tanı ve uygun tedavi

bu komplikasyonların ilerlemesini iyileştirebilir veya en azından yavaşlatabilir (6-9). PİY'ler, klinik özelliklerine ve bağışıklık sistemi tutulumlarına göre birkaç kategoriye ayrılmıştır. Çoğunlukla akut ve kronik enfeksiyonlar (tekrarlayan, şiddetli, fırsatçı, ısrarcı enfeksiyonlar veya olağandışı patojenler), bağışıklığın bozulması (otoimmünite, alerji ve lenfoproliferatif bozukluklar gibi), yapısal anormallikler ve maligniteler dahil olmak üzere spektrum son derece geniştir (10). Bu bölümde, spesifik immün yetmezlik bozukluklarında görülen çeşitli pulmoner durumlar gözden geçirilecek ve akciğer problemleri gelişen hastalarda takip tartışılacaktır.

ALT SOLUNUM YOLU

Alt solunum yolu komplikasyonlarının klinik olarak daha önemli ve daha spesifik olması patogenez ve prognozun belirlenmesini kolaylaştırmaktadır. Bu komplikasyonlar enfeksiyöz (bronşit, pnömoni, ampiyem, akciğer apsesi gibi) ve enfeksiyöz olmayan durumlar (hiler/mediastinal adenopatiler, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları, malignite gibi) çok çeşitli enfeksiyöz durumları içerir (11,12).

I. ENFEKSİYÖZ NEDENLER

IA. Pnömoni

Pnömoni, PİY'li hastalarda bakteriler, virüsler, mantarlar (*Pneumocystis jiroveci*) gibi fırsatçı organizmalardan kaynaklanan enflamatuvar bir akciğer durumudur, ancak enfeksiyözde olmayabilir. PİY'nin en sık görülen belirtilerinden biridir ve prognozu belirler. Bir kohort çalışmasında, PİY hastalarının %23,4'ünde en sık neden pnömoni olarak saptanmıştır (13). Genel popülasyonda, tekrarlayan pnömoniler (yani >2/yaşam boyu) beklenmez. Pnömoni ile tekrarlayan sinüs enfeksiyonlarının birlikteliğinde PİY olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Akciğerin değişik yerlerindeki pnömoniler altta yatan immün disfonksiyonun göstergesidir (14,15). Pnömatosel veya kaviter lezyonlar gibi pnömoninin alışılmadık komplikasyonlarının varlığı da immün yetmezlik ile ilgilidir. İmmün yetmezliğe ek olarak, tekrarlayan pnömonilere yol açabilecek diğer hastalıkları dışlamak için dikkatli bir anamnez alınmalıdır. Örneğin; situs inversus veya infertilite ortamında tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, primer siliyer diskinezi (PSD) olasılığını artırır, ancak PSD situs inversus veya infertilite olmadan da ortaya çıkabilir. Erkeklerde kısırılık ve tekrarlayan enfeksiyon da kistik fibroz ortamında ortaya çıkabilir (16,17).

Akciğer, patojenlere karşı hassas bir yapı ve geniş yüzey alanına sahip bir organdır. Üst ve alt hava yollarında ağırlıklı olarak sekretuar Immünglobulin A (sIgA) ve IgM mevcutken, alveoler boşlukta IgG baskındır (18,19). sIgA, bakteriyel adezyonu önler veya enflamatuvar bir cevaba neden olmadan toksinleri nötralize eder. IgM, patojenlerin opsonizasyonunu artıran tamamlayıcı sistemi aktive eder ve özellikle virüslerin aglütinasyonunda oldukça etkilidir. Alveolar IgG, pnömoni gibi bakteriyel enfeksiyonları etkili bir şekilde önler (20). Primer immün yetmezlikli hastaların çoğunda hem sistemik IgG hem de lokal IgA yoktur veya işlevsizdir (21,22). IgA ve IgM'nin kombine eksikliği, IgG yoksa daha da zararlı görünmektedir, bu da IgM'nin hava yolu savunması için bir kofaktör olduğunu düşündürmektedir (23,24).

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi kapsüllü bakteriler, tekrarlayan enfeksiyonlara en sık neden olan etkenlerdir. Bununla birlikte, bu bakterinin kapsüllü olmayan, tiplendirilemeyen suşları, bu hasta popülasyonunda pnömoni, sinüzit, bronşit ve otitin önemli bir nedeni olarak tanımlanmıştır (25). *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* spp., *Klebsiella pneumoniae* ve *Serratia marcescens* gibi yaygın olmayan katalaz-pozitif bakterilerle pnömoni, kronik granülomatöz hastalığın (KGH) habercisi olabilir. Rinovirüs, hipogamaglobulinemili hastalarda uzamış hava yolu enfeksiyonuna ve enflamasyonuna yol açan, tekrarlayan enfeksiyonların sık görülen başka bir etkidir (26). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), rinoviral enfeksiyon, mevcut mikrobiyomu şiddetlendirir (27). Kombine immün yetmezlik (T hücre fonksiyonunun kısmi kaybı), immün baskılama ve/veya doğal öldürücü hücrelerde kusurlar nedeni ile herpesvirüs enfeksiyonları [sitomegalovirüs (CMV), HSV ve varicella zoster virüsü] hastalarda yüksek mortalite ile akciğer enfeksiyonlarına neden olabilir (28,29). Sağlam bağışıklığı olan hastalarda yaşamı tehdit eden solunum yolu viral enfeksiyonlarını önlemek için tip I ve III IFN sinyalinin önemi konusunda artan bir farkındalık vardır. Şiddetli influenza pnömonisi olan hastalarda TLR3, IRF9 ve IRF7 dahil olmak üzere çeşitli genetik kusurlar tanımlanmıştır (30,31).

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*), özellikle yapısal bir hasar olduğunda her zaman araştırılmalıdır. Ayrıca, *Mycoplasma* spp. enfeksiyonları, bu hastalarda pulmoner ve pulmoner dışı hastalıklarda rol oynuyor gibi görünmektedir (32).

İnvaziv mantarların neden olduğu pulmoner enfeksiyonlarda, granüositlerin ve/veya T hücrelerinin, (özellikle de granüosit alımından sorumlu TH17-hücresi) işlev bozukluğu ile ilgili değerlendirme yapılmalıdır (33). İnvaziv pulmoner aspergilloz, kronik granülamatöz hastalık (KGH) veya şiddetli nötrojeni açısından şüphe uyandırmalıdır. *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* ve *Pneumocystis jirovecii*, pnömöniye neden olan çeşitli mantarlar etkenleridir (34).

Tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar, özellikle bozulmuş interlökin (IL)-12/IL-23/interferon (IFN)-gama sinyali veya IFN-gamaya karşı otoantikörlerin varlığında, muhtemelen monosit, makrofaj ve dendritik hücre fonksiyonundaki kusurlara bağlı olarak GATA2 eksikliği olan hastaların %20-44'ünde mikobakteriyel hastalık saptanabilir (35-40). Ek olarak, nükleer faktör (NF)-kappa-B'nin (NF-kappa-B esansiyel düzenleyici [NEMO] veya I-kappa-B alfa [NFKBIA]) hatalı regülasyonu ve ayrıca ISG15, GATA2, Tyk2, JAK1, RORgammaC ve IRF8'deki kusurları olan hastalarda tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyon tanımlanmıştır (41).

Enfeksiyöz olmayan pnömöni, adenozin deaminaz eksikliğinde (alveollerde adenozin birikiminin neden olduğu bir kombine immün hastalığı) (42), nörolojik defisiti olanlarda (ataksi-telanjektazi, Nijmegen kırılma sendromu ve diğer DNA onarım kusurları gibi), pulmoner alveolar proteinozda (PAP) ve aspirasyonda bildirilmiştir (43).

IB. Pulmoner Adenopatiler ve Maligniteler

Lokalize hiler ve/veya mediastinal adenopatiler, klasik olarak lenfoproliferatif bozukluklar veya malignite ile ilişkili olmalarına rağmen, alt solunum yolu enfeksiyonları bağlamında görülebilir. Granülamatöz-lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLİAH), kronik granülamatöz hastalık ve immün düzensizlik (hemofagositik lenfohistiyositoz ve otoimmün lenfoproliferatif sendrom dahil), pulmoner adenopatilerle ilişkili yaygın lenfoproliferatif PİYB'lerdir. Primer lenfoma (Epstein-Barr virüsünün neden olduğu komplikasyonlara karşı artan genetik hassasiyet nedeniyle mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun ekstrasnodal marjinal bölge B hücreli lenfoması) (44,45) ve ikincil akciğer metastatik malignitesi (DNA onarım sistemi kusurları, NK hücre defektleri ve sitotoksik T hücre defektleri) başlangıçta torasik adenopati ile ortaya çıkabilir (46,47). Pulmoner adenopatiler ve maligniteler dolaylı olarak pulmoner arteriyel hipertansiyona ve superior vena kava sendromuna

yol açabilir. Malignite, PİYB hastalarında önemli bir mortalite nedenidir (dünya genelinde %6-10) (D'nin kendisi) (6).

II. OBSTÜRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

IIA. Bronşektazi

Bronşektazi, çeşitli etiyolojilerin yaygın bir solunum komplikasyonu olmaya devam etmektedir ve YDİYB hastalarında görülen nedenler arasındadır. Bu hastalarda bronşektazinin en sık etiyolojisi, tanıda önemli ölçüde gecikme olan hastalarda tekrarlayan inflamasyon atakları ile yapısal akciğer hasarına yol açan şiddetli enfeksiyonlardır (48). Bronşektazi, YDİYB'da kronik akciğer hastalığının en yaygın şeklidir ve Avrupa genelinde YDİYB hastalarının %23'e kadarını etkiler (49) ve yeterli immünooglobulin replasmanına rağmen ilerleyebilir. Genel popülasyonda kabaca 1.000'de 5 oranında artan prevalansı ile bronşektazi nadir görülen bir hastalık değildir ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (50). Bronşektazi ile başvuran popülasyonlarda, yetişkin hastaların %4-9'unda birincil immün yetmezlik bulunur (51). Bronşektazi, etiyolojisi ve sıklığı yaşa göre farklılık gösterebilir. Primer antikör eksiklikleri (örneğin; X'e bağlı agamaglobulinemi, YDİYB), bazı kombine immün yetmezlikler [örneğin; fosfoinositid 3-kinaz delta (PI3KD) sendromu (APDS) aktive edici mutasyonları] ve fagosit işlev bozukluğu bozuklukları [örneğin; kronik granülamatöz hastalık (KGH)] olan hastalar özellikle bronşektaziye duyarlıdır (52). YDİYB olan hastalarda bronşektazi için risk faktörleri olarak tanıdaki gecikme ve düşük bellek B hücre sayılarına ek olarak, tekrarlayan veya ciddi enfeksiyonlarla bozulmuş immün klirenstir. Bu durumda altta yatan diğer immün disregülasyon, kronik hava yolu inflamasyonuna ve yapısal hasara yol açabilir. İg replasman tedavisine rağmen bronşektazi gelişiminin, immün yetmezlikli hastalarda devam eden inflamasyon ve mukus tıkanmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (23).

Hastalığın tanısından önce şiddetli pnömöni öyküsü olan YDİYB'lu bronşektazi geliştirmeye yatkındır (53). Sistematik bir derlemede, CVID ve bronşektazi hastalarının düşük B hücre sayısına ve düşük IgG seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (54). Yine başka bir çalışmada, bronşektazili hastalarda, özellikle uzun süreli IgM ve tedavi öncesi IgG olmak üzere daha düşük serum immünooglobulin konsantrasyonları saptanmıştır (55). Ancak bu konuda çelişkili

bulgular mevcuttur. Bronşektazili ve bronşektazisiz hastalar arasında serum Ig düzeylerinde ve T ve B hücre oranlarında anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (56,57).

Bronşektazili birçok hasta asemptomatik olmasına rağmen, kronik prodüktif öksürük ve dispne, özellikle enfeksiyöz ataklar sırasında yaygındır (8). Obstrüktif bozukluk en sık görülen bulgudur, bronşektazili YDİYB hastalarında daha kötü akciğer fonksiyonu ve daha yüksek yıllık FEV₁ düşüşü vardır ancak, akciğerin büyük bir kısmının harap olduğu ilerlemiş hastalıkta da çok düşük bir fonksiyone vital kapasite (FVC) görülebilir (55).

Bronşektazinin tipik YÇBT bulguları, eşlik eden pulmoner arter dalından genellikle 1.5 kat daha geniş olan paralel (tram) hatları ve genişlemiş bronşlar (taşlı yüzük işareti), etkilenen hava yollarında postobstrüktif hava hapsinin eşlik ettiği mukopürülan tıkaçlar, küçük hava yolları etkilendiğinde, periferik, düzensiz, kısa (2-4 mm) doğrusal dallanma işaretleri (tomurcuklanmış ağaç) opasiteleri izlenir (58). CVID'li hastalarda IgG replasmanı yapılırken, IgM şu anda yapılmamaktadır. Sepsiste intravenöz IgM ile zenginleştirilmiş immünooglobulin G uygulamasının sonuçları hala tartışılmaktadır (59).

IIB. Bronşiyolitiz Obliterans

Enflamasyon ve fibroz nedeniyle bronşiyollerin konsantrik lümen daralması, genellikle bronşiyolit obliterans (BO) veya obliteratif bronşiyolit olarak adlandırılır. BO, toksik dumanların solunmasından, pulmoner enfeksiyondan (örneğin; *Mycoplasma*, *Legionella*), romatolojik hastalık bağlamında veya kemik iliği/hematopoietik kök hücre veya akciğer/kalp-akciğer transplantasyonundan sonra gelişebilir. BO, sinsi öksürük ve nefes darlığı gibi spesifik olmayan klinik şikayetlerle ilişkilidir. BO'da akciğer fonksiyon testleri normal olabilir veya hava hapsi ile obstrüktif değişiklikler gösterebilir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), hastalık ilerledikçe azalır. İstirahat hipoksemisi sıklıkla mevcuttur (60-62).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi normal olabilir veya spesifik olmayan buzlu cam opasiteleri, sentrilobüler nodularite, hava hapsi (mozaik veya diffüz) veya bronşiyal duvar kalınlaşması izlenebilir. BO'nun histolojik olarak doğrulanması gerekiyorsa, cerrahi akciğer biyopsisi (açık veya torakoskopik) transbronşiyal biyopsiye tercih edilir (63).

III. RESTRIKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

IIIA. İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Akciğer hastalığı, değişken immün yetmezlik bozuklukları olan PİYB'da sık görülen bir klinik durumdur. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya interstisyel pnömonit, solunum interstisyumunun enflamatuvar ve fibrotik infiltrasyonu ile sonuçlanan geniş bir hastalık süreci grubunu kapsar ve etkilenen hastaların sağlığı için ciddi bir tehdit olabilir. İAH, genel popülasyonda, özellikle antikor eksikliği olan kişilerde beklenenden daha sık ve çok daha yaygındır. Sırasıyla IgG alt sınıfı eksikliği en yaygın ve sIgA en az, İAH ile ilişkili görülen bağışıklık bozukluklarıdır. Bazı spesifik PİYB'ler (örneğin; ataksi telanjiektazi ve kronik granülomatöz hastalık) İAH'na daha fazla duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (64). YDİYB'lu hastaların %15'e kadarında interstisyel akciğer hastalığı gelişir (65,66). YDİYB'da İAH için kullanılan terminoloji karmaşıktır ve fikir birliği yoktur. Granülomatöz-lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLİAH) terimi yaygın olarak kullanılmaktadır ancak granülom olması gerekmez (67). GLİAH multisistem bir hastalığın pulmoner tezahürü olarak tanımlanır ve lenfositik intestinal pnömoni, foliküler bronşiyolit, pulmoner nodüler lenfoid hiperplazi ve reaktif lenfoid infiltratları kapsayan bir terimdir (68,69). Sıklıkla yaygın otoimmün sitopeni, adenopati, splenomegali ve başlıca lenf nodları, dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistemi etkileyen ekstrapulmoner granülomatöz hastalık eşlik eder. Akciğer patolojisi ve YDİYB-İAH/GLİAH'daki radyolojik karşılığı, lenfositik interstisyel pnömonite bağlı sık buzlu cam opasiteleri, organize pnömoni ve genellikle arka plan bronşektazisi bağlamında daha büyük, sıklıkla bronkosentrik nodüller dahil olmak üzere heterojendir (70). Tümör nekroz faktör (TNF), insan herpes virüsü 8, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs düzeylerinde bir artış olmasına rağmen, kazeifiye olmayan granülom oluşumunun etiolojisi bilinmemektedir (71,72). GLİAH'lı hastalarda rekombinasyon aktive edici gen 1'deki (RAG1) hipomorfik mutasyonlar, sitotoksik T lenfosit antijen-4'ün (CTLA4) haplo yetmezliği ve lipopolisakarite duyarlı bej benzeri ankor protein (LRBA) eksikliği tarif edilmiştir (73). Histoloji, kısmen akciğerde tersiyer lenfoid yapılar oluşturan ve artan B-hücresi aktive edici faktör BAFF seviyeleri ile ilişkili kombine T- ve B-lenfositik infiltratlar ile karakterize edilir. Lenfadenopatinin sık rastlanması, sarkoid ve lenfomanın önemli ayırıcı tanılarını gündeme getirir. YDİYB-İAH tanısı almamış hastalarda sarkoidozdan ayırımını kolaylaştıran hipogamaglobu-

linemi ile birlikte yükselmiş çözünebilir interlökin-2 reseptörü, β_2 mikroglobulin ve neopterinini içermesidir. PİYB ile ilişkili tüm İAH'lar arasında GLİAH, en yaygın şekilde araştırılan ve kötü klinik sonuçlarla en yakından ilişkili olanıdır (74).

Klinikte, efor ve öksürük, değişen derecede nefes darlığı ile kendini gösterir veya asemptomatik olabilir. PİYB'da İAH'nın varlığı, daha kötü bir prognoza işaret eder ve lenfoproliferatif bozuklukların prevalansını artırır (75). Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesindeki bir azalma, ilerlemenin erken bir işareti olabilir (76). Görüntüleme, akciğer grafisi ve akciğer ultrasonunun kombinasyonu YÇBT ihtiyacını azaltabilir de, şüpheli İAH'nın erken tespiti ve doğrulanması açısından YÇBT daha tanısaldır (77,78). Tipik görüntüleme paterni, ağırlıklı olarak alt lobda, buzlu cam görünümü olsun ya da olmasın, genelleştirilmiş yaygın bir retiküler değişiklik ve konsolidasyondur.

İmmünoglobulin replasman tedavisi etkili ve tatmin edici bir strateji gibi görünmektedir ve aynı zamanda çeşitli PID formlarında GLİAH'nın ilerlemesinin önlenmesi için en eski modalitedir. Bununla birlikte, birçok çalışmada kortikosteroidler birinci basamak yaklaşımdır ve solunum fonksiyon testleri ve radyoloji bulguları hastanın durumunda bir iyileşme gösterene kadar sürdürülmüştür. Bazı çalışmalarda, tam bir yanıt elde etmek için GLİAH'lı hastalarda kombinasyon tedavileri düşünülebilir (79). Birçok PİYB türü, solunum interstisyel dokusunu içeren sistemik otoimmün bozuklukların riskini artırır. Otoimmünite ile ilişkili İAH, özellikle rituximab veya anti-TNF ajanları kullanılarak hedefe yönelik tedavi ile, idiyopatik formlara göre tedaviye daha duyarlı olabilir. Fibrozis YDİYB-İAH/GLİAH'nın belirgin bir özelliği değildir ve Nintedanib ve Pirfenidon gibi antifibrotik ajanlar tedavide önerilmemiştir (74).

IIIB. Organize Pnömoni

Eskiden bronşiyolit olarak bilinen organize pnömoni (OP) obliterans OP (BOOP), çeşitli hastalık süreçlerinin (örneğin; enfeksiyon (özellikle Mycoplasma türlerinin neden olduğu), romatolojik hastalık, kemik iliği/kök hücre veya akciğer/kalp-akciğer nakli, toksik dumanların solunması) ve ilaca maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. OP idiyopatik olduğunda kriptojenik OP (KOP) olarak adlandırılır. Klinik olarak, solunum fonksiyon testlerinde karışık bir obstrüktif ve restriktif patern ile fibrozisin ileri evrelerinde dispne ve öksürük ve istirahat hipoksemisi ile subakut hastalığa yol açan konsantrik lümen

daralması ile karakterizedir. Fibrozisli hastalarda akciğerin karbondiyoksit difüzyon kapasitesi genellikle azalır. YÇBT'de tipik bir bilateral yamalı alveolar infiltrasyon paterni gösterir. Histolojik tanı transbronşiyal akciğer biyopsisi ile konulabilir, bazen açık akciğer biyopsisi gerekebilir. Histolojik olarak, hava boşluklarında ve bitişik interstisyumda yer alan soluk, miksoid bir stromada yer alan gevşek kolajen gömülü fibroblastların ve miyofibroblastların küresel proliferasyonları olan Masson cisimcikleri ile karakterize edilir. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının analizi tipik olarak köpüklü makrofajları ve interstisyumdaki başta lenfositler ve plazma hücreleri olmak üzere tüm hücre tiplerinin sayısında bir artışı ortaya çıkarır (80). OP'nin en önemli özelliklerinden biri, haftalar boyunca tam radyografik temizlenme ile tipik olarak oral glukokortikoid tedavisine yanıt vermesidir. PİY ile ilişkili izole edilmiş OP vakalarında, glukokortikoidlere yanıt, KOP'ta görülen ile benzerdir (81,82).

IIIC. Granümatöz Akciğer Hastalığı

Akciğerde granümatöz inflamasyon bulgusu spesifik değildir ve enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan süreçlerle ilişkili olabilir (Tablo 1) (83). Granümatöz akciğer hastalığının etiyojisine yönelik araştırmalar stratejik bir şekilde ilerlemeli, hastanın semptom öyküsü ve zaman süreci ile başlamalıdır. Patojenik organizmaları belirlemeye yönelik çalışmalar, ilk olarak noninvaziv yöntemlerle, ardından histolojik analiz için doku incelemesi ve kültürdür (84). YDİYB, rekombinasyonu aktive eden gen 1'deki hipomorfik mutasyonlar, sitotoksik T lenfosit anti-jen-4 (CTLA4), BIRC4, lipopolisakaride duyarlı bej benzeri ankor protein (LRBA), NFKB1, KMT2D gibi mutasyonlar ve 22q11.2 delesyon sendromu gibi belirli immün yetmezlikleri olan hastalar (85-87), granümatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığının (GLİAH) bir parçası olarak kazeifiye olmayan granülomlar geliştirebilir (52).

IIID. Pulmoner Alveolar Proteinoz

Pulmoner alveolar proteinozis (PAP) olarak bilinen alışılmadık bir akciğer hastalığı formu, alveolar makrofajlar tarafından bir dizi birincil bağışıklık yetersizliğinde meydana gelebilir ve alveolar makrofajlar tarafından bu moleküllerin uygun olmayan şekilde temizlenmesi nedeniyle, sürfaktan bileşenlerinin (protein ve lipitler) alveolar boşluklarda birikmesidir. Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve CD40-CD40L etkileşimleri, makrofajların birçok normal fizyolojik fonksiyonunun gelişiminde önem-

Tablo 1. Granülatöz akciğer hastalığının yaygın nedenleri.**Maruziyetler/toksinler**

İlaçlar (örneğin; metotreksat, etanersept)
Yabancı cisim granülatozisi (örneğin; intravenöz ilaç kullanımı) aşırı duyarlılık pnömonisi
Pnömokonyoz (örneğin; berilyum, kobalt, talk, zirkonyum)

İmmün yetmezlik

Kronik granülatöz hastalık
Yaygın değişken immün yetmezlik

Enflamatuvar

Bronkosenrik granülatozis
Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (eozinofilik granülatozis)
Lenfoid interstisyel pnömoni
Sarkoidoz

Enfeksiyonlar

Bakteriler (örneğin; tüberküloz/tüberküloz olmayan mikobakteriler, *Brucella*)
Mantarlar (örneğin; *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*)
Parazitler (örneğin; *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Echinococcus*, *Schistosoma*)

Malignite

Lenfoma
Lenfomatoid granülatozis

Vaskülit

Polianjitli eozinofilik granülatozis (Churg-Strauss)
Polianjitli granülatozis (Wegener)

lidir. Bu nedenle, normal pulmoner makrofaj fonksiyonunu engelleyen herhangi bir sürecin (genetik mutasyonlar, otoantikörler, çevresel faktörler) PAP geliştirme eğilimine yol açması muhtemeldir. GM-CSF reseptörünün (CSF2RA, MIM#306250), GATA bağlayıcı protein 2'nin (GATA2, MIM#137295) genetik varyantları ve hiperimmünoglobulin M'nin (hiper IgM, CD40 LG, MIM#308230) bir nedeni olan CD40 ligandı dahil olmak üzere birçok birincil immün eksikliğin PAP'a neden olduğu bildirilmiştir. Semptomlar çok hafif olabilir veya ilerleyici nefes darlığı ve yorgunluk, kronik öksürük ve bazen hemoptizi görülebilir.

Radyografik görüntüleme tipik olarak orta ve alt akciğer bölgelerinde santral yerleşimli bilateral simetrik alveoler opasitelerdir. YÇBT'de buzlu cam opasiteleri, septal retikülasyonlar ve parankim konsolidasyonu görülür. BAL tanısaldır ve periyodik asit-Schiff (PAS) boyama materyali içeren sütsü sıvıyı gösterir (88-91).

Primer PAP için yaygın tedavi tüm akciğer lavajı ve yüksek doz steroidlerdir. İkincil PAP tedavisi ise alta yatan nedenin tedavisidir (92).

TANI

Şüpheli veya bilinen immün yetmezlik ile ilişkili akciğer hastalığı olan hastalarda, sistematik bir yaklaşım, tanılamaya tedavi hedeflerini hızlandırmaya yardımcı olabilir. Sürece, klinik öyküye ve ciddiyetine bağlı olarak, tanı koymak için birden fazla tanı yöntemi gerekebilir. Histolojik ve fonksiyonel testler hastalık sürecini daha iyi tanımlayabilir ve terapötik hedefleri belirleyebilir. Enfeksiyon tespiti için araçlar arasında radyografik görüntüleme, balgam kültürlerinin değerlendirilmesi, BAL veya akciğer biyopsisi örnekleri yer alır. Taramanın agresifliği, atipik veya tipik enfeksiyonlar için tanımlanan riske, akut veya kronik semptomların varlığına veya karmaşık immün düzensizlik bozukluklarının veya hematopoietik hücre transplantasyonunun (HHT) immünsüpresif tedavisine duyulan ihtiyaca bağlıdır.

Tekrarlayan, inatçı veya fırsatçı enfeksiyonları olan hastalarda başlangıç, tam kan sayımı, şüpheli sitopeniler (nötropeni, monositopeni, lenfopeni veya trombositopeni), hemolitik kompleman ve lenfosit alt kümelerinin flow sitometrik değerlendirmedir. İleri değerlendirme genellikle bir immünoloji uzmanının rehberliğinde yapılır. Pnömoni veya bronşektazi alevlenmesi olan hastalarda spesifik enfeksiyona neden olan organizmayı belirlemek için mikrobiyolojik değerlendirme, kan, balgam ve/veya BAL kültürleri, antijen saptama analizlerini ve patojene özgü polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri yapılır. Spesifik organizmalara (örneğin; atipik organizmalar, viral ve mantar enfeksiyonları) yönelik antikörler için serolojik testler, antikör üretiminin bozulmasına (örneğin; kombine immün yetmezlikler, antikör eksiklikleri) neden olan immün yetmezlikli hastalarda güvenilir değildir, çünkü bu hastaların çoğu yanıt olarak spesifik antikörler üretmez. Antikör replasman tedavisi alan hastalarda serolojik testler de güvenilir değildir, çünkü ölçülen antikörler hastadan çok donörlerden kaynaklanmış olabilir. Hastanın antikör üretme yeteneğinden şüphe edildiğinde, diğer tanı yöntemleri kullanılmalıdır (örneğin; doğrudan kültür, PCR, idrar antijen testi gibi) (52). Solunum virüsleri için moleküler veya antijen tespiti gerektirir. *M. pneumoniae*, *Chlamydomphila* spp. ve neonatal mikoplazma ve ureaplasma enfeksiyonları gibi atipik patojenler, serolojik çalışmalar veya moleküler saptama ile tanımlanır. *Histoplasma*, *Blastomyces* ve *Coccidioides* gibi coğrafi

olarak sınırlı dimorfik mantarlar genellikle serolojik çalışmaların yanı sıra kan veya idrar antijen çalışmaları ile tanımlanır. Patogenin her yerde bulunmasından dolayı, HIV/AIDS'li hastalar gibi enfeksiyonun genellikle ağır patojen yüklerine yol açtığı hastalarda *Pneumocystis* daha az duyarlı yöntemlerle (gümüş boyama ve dolaylı floresans) tanımlanır. Daha karmaşık vakalar için, kanda hücresiz DNA'nın saptanması yoluyla pulmoner patojenlerin tanımlanmasında mikrobiyal yeni nesil dizilemeye yönelik gelişen deneyim vardır. Bunlara bakteri (*S. pneumoniae*, *Burkholderia*, *Nocardia*, *Fusobacterium* vb.), küfler (*Aspergillus*, *Mucor*, *Scedosporium* vb.) ve DNA virüsleri (Adenovirüs ve CMV) dahildir (41). Daha karmaşık vakalar için, kanda hücresiz DNA'nın saptanması yoluyla patojenlerin tanımlanmasında mikrobiyal yeni nesil dizilemeye yönelik gelişen bir deneme mevcuttur.

Pulmoner hastalığın radyografik değerlendirmesinde, konvansiyonel akciğer grafisi ilk radyografik tetkik olmakla beraber, bronşektazi gibi bazı yapısal anormalliklerin tespiti ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gibi parankimal anormallikleri göstermede yeterince duyarlı değildir (93,94). YÇBT, akciğer fonksiyon testlerinden veya göğüs radyografisinden çok daha hassastır ve akciğer anormalliklerini (bronşektazi, bronşiyal kalınlaşma, buzlu cam opasiteleri, nodüler opasiteler, küçük konsolidasyon alanları, hiler veya mediastinal adenopatiler, pnömatoseller gibi) karakterize edebilir (95,96). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), ataksi-telanjiektazi gibi altta yatan radyasyon duyarlılığı ve olası İAH olan hastalarda pulmoner parankimal anormalliklerin değerlendirilmesinde YÇBT taramalarına bir alternatiftir (52).

Akciğer tutulumu bilinen veya şüphelenilen immün yetmezlikli altı yaş ve üstü hastalarda, solunum fonksiyon testleri (SFT), akciğer hacimlerinin doğrudan ölçümü (örneğin; pletismografi) ve DLCO değerlendirilmesi tipik olarak tanıdan hemen sonra, hasta klinik olarak stabil iken ve sonrasında, solunum semptomlarındaki değişiklikleri izlemek ve bunlara yanıt vermek için yapılır. Spirometride obstrüktif bozukluk saptanırsa, hasta bronkodilatör uygulamasından sonra geri dönüşlülük açısından değerlendirilmelidir. Bu, astım gibi mevcut olabilecek diğer hastalık süreçlerini taramak veya bronşektazi gibi diğer durumların kronikliğini belirlemeye yardımcı olmak için yararlıdır (97). İstirahat oksimetresi düşük, zorlu vital kapasitesi (FVC) tahmin edilenin yüzde 50'sinden az, eforla nefes darlığı şikayeti veya radyografik yaygın parankimal gibi daha ileri akciğer hastalığı olan hastaların egzersiz toleransını ve ayrıca aktivite ile hi-

poksemiye değerlendirilmesinde altı dakika yürüyüş testi (6DYT) yararlıdır (98,99).

Akciğer enfeksiyonu, bronşiyolit, diffüz parankimal akciğer hastalığı veya mediastinal/hiler adenopatinin nedeni belli değilse, pulmoner doku veya mediastinal/hilarenal düğümlerinin histolojik incelemesi önemlidir. Bronkoskopi ile mikrobiyolojik boyama ve kültür için doku elde etmek olduğunda transbronşiyal biyopsi yapılabilir. Transbronşiyal biyopsi ile, OP, İAH veya şüpheli maligniteler gibi bazı durumlarda yeterli doku elde edilemezse kriyobiyopsi, (cerrahi ile kriyobiyopsileri karşılaştıran doğrudan çalışmalar olmamasına rağmen), bu tür bozuklukların değerlendirilmesinde umut verici bir tekniktir (100). Cerrahi akciğer biyopsisi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya torakotomi ile elde edilebilir. Genel olarak açık akciğer biyopsisi ile ilişkili komplikasyonları azalttığı için VATS'ın giderek en uygun modalite olduğu kabul edilmektedir ancak merkezi lezyonlar ve daha büyük periferik lezyonlar VATS'a uygun olmayabilir. Mediastinal adenopatisi olan hastalarda, biyopsi endobronşiyal ultrason (EBUS) eşliğinde, transbronşiyal iğne aspirasyonu veya mediastinoskopi ile elde edilir (8,52,101).

Antimikrobiyal Tedavi ve Profilaksi

Primer immün yetmezlikli hastalarda uzun süreli profilaktik antimikrobiyal tedavi önerilmektedir. Tablo 2, en yaygın solunum yolu patojenlerini ve tedavisini tanımlamaktadır (102). Profilaktik antimikrobiyallerin T-hücresi veya fagositik defektleri olan hastalardaki rolü iyi bilinmesine rağmen, bunların birincil antikör eksikliklerindeki faydası o kadar net değildir. Bu popülasyonda immünooglobulin replasmanına yardımcı tedavi olarak antibiyotik profilaksisinin kullanımına yönelik uygulamalar, immünoyogların araştırmalarında büyük farklılıklar göstermektedir (103,104). İmmünooglobulin replasman tedavisi, antikör eksikliği olan hastalarda bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını da azaltabilir (105).

AŞILAR

Genel popülasyonda aşılardan pnömokok, *H. influenzae* tip B, grip virüsü ve Korona virüsü hastalığı'na (COVID-19) karşı solunum yolu enfeksiyonunu önlemenin uygun maliyetli bir yolu olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda bozulmuş aşı yanıtları gözlenmesi nedeni ile canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Ev temashlarının da aşılama teşvik edilmelidir. COVID-19'u hedefleyen yeni aşı stratejilerinin geliştirilmesi, PİY'li bireyler için benzersiz bir fırsat sağlamıştır. Rekombinant yeni

Tablo 2. Belirlenen patojenler için hedefe yönelik tedavi ve profilaksi.

| İmmünokompetan konakçı bağışıklık yetersizliği olan | | |
|---|--|--|
| Virüs | | |
| Rinovirüsler, enterovirüsler, bocavirüsler, koronavirüsler (OC43, NL63, 229E, HKU1), insan metapnömovirüsü, parainfluenza virüsleri | Destek tedavisi | Profilaksi-immüoglobulin replasmanı |
| Solunum sinsityal virüsü | Yüksek riskli yenidoğanlarda destekleyici bakım Profilaksi: Palivizumab | Profilaksi-immüoglobulin replasmanı |
| İnfluenza (2009 pandemik H1N1 dahil) | Oseltamivir veya peramivir | Profilaksi-immüoglobulin replasmanı |
| SARS-CoV-2 (COVID-19) | Şiddetli olmayan vakalarda destekleyici bakım Deksametazon ± remdesivir AKY: SARS-CoV-2'ye özgü antikor tedavisi hastalık SARS-CoV-2'ye özgü monoklonal antikorlar temas sonrası profilaksi | AKY: Konvalesent plazma |
| Adenovirüs | Destekleyici bakım Cidofovir T hücre tedavisi | Profilaksi-immüoglobulin replasmanı |
| Bakteri | | |
| Streptokok pyogenes | Amoksisilin veya penisilin klindamisin ve/veya toksik şok vakalarında IVIG | Profilaksi: Amoksisilin veya penisilin İmmüoglobulin replasmanı |
| Streptokok pnömonisi | Amoksisilin (penisiline orta dirençli <i>S. pneumoniae</i> ise 80-90 mg/kg/gün yüksek doz) Seftriakson, klindamisin, linezolid, levofloksasin (penisiline dirençli ise) | Profilaksi: Amoksisilin veya penisilin İmmüoglobulin replasmanı |
| <i>Haemophilus influenza</i> | Penisiline duyarlı ise amoksisilin Amoksisilin/klavulanat veya üçüncü kuşak sefalosporin | Profilaksi: Amoksisilin veya penisilin İmmüoglobulin replasmanı |
| Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> | Stafilokokal penisilin (dikloksasilin, oksasilin, nafsilin) Birinci kuşak sefalosporin (sefalekssin veya sefazolin) Toksik şok vakalarında yardımcı klindamisin ve/veya IVIG | Profilaksi: TMP/SMX |
| Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> | Klindamisin, TMP/SMX, doksisiklin veya linezolid | Profilaksi: TMP/SMX |

Tablo 2. Belirlenen patojenler için hedefe yönelik tedavi ve profilaksi (devamı).

| | | |
|---|---|--|
| <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> vb.) | Türüne ve duyarlılık testine bağlıdır | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | IV seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam veya IV/PO siprofloksasin | Profilaksi: İn hale tobramisin |
| Mikoplazma | Azitromisin, levofloksasin veya doksisisiklin | |
| Klamidya | Levofloksasin veya doksisisiklin | |
| Mikobakteri türleri | Tedavi türe bağlıdır | Profilaksi: Azitromisin, interferon- γ tedavisi |
| <i>Nocardia</i> spp. | TMP/SMX | |
| Mantarlar | | |
| <i>Candida</i> spp. | Duyarlı <i>Candida</i> , vorikonazol veya posakonazol için flukonazol | Profilaksi: Nistatin (yalnızca oral pamukçuk için), flukonazol veya itra-konazol |
| <i>Aspergillus</i> spp. | Vorikonazol, posakonazol veya IV lipozomal amfoterisin B Ekinokandinler (mikafungin vb.) | Profilaksi: CGD için itra-konazol interferon-g tedavisi |
| <i>Histoplazma</i> spp. | Flukonazol veya IV lipozomal amfoterisin B | Profilaksi: Flukonazol |
| <i>Coccidioides</i> spp. | Flukonazol | |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | TMP/SMX | Profilaksi: TMP/SMX, dapson, pentamidin veya atovakuon |
| KGH: Kronik granümatöz hastalık, CMV: Sitomegalovirüs, AKY: Acil kullanım yetkisi, IVIG: İntravenöz immünoglobulin, TMP/SMX: Trimetoprim sülfametoksazol. | | |

korona virüs (SARS-CoV-2) proteinlerine özgü monoklonal antikörlerin, hafif hastalığı olan altta yatan risk faktörleri olan hastalarda (ek oksijen gereksinimi olmayan ayakta tedavi gören hastalar) temas sonrası profilaksi ve erken tedavi için bir miktar etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (41). COVID-19 salgını yeni virüse karşı ölçülebilir bir serolojik koruma sağlamayan immünoglobulin replasman ürünleri alan PİY'li hastaların aktif aşılınması açısından araştırma için başka bir benzersiz fırsat sağlamıştır. Messenger RNA (mRNA)'nın antijen sunan hücrelerin sitoplazmasına lipid nanoparçacık iletiminin, bozulmamış T-hücre fonksiyonu olan hastalarda T-hücresi tepkisini ortaya çıkaracağı tahmin edilebilir; bu, serolojik tepkilerin yokluğunda bile bir miktar koruyucu bağışıklık sunması muhtemel bir yanıtıdır (106).

İZLEM

2020'den önce, PİYBD'da solunum yolu enfeksiyonlarını önlemek için farmakolojik olmayan önlemler, antiinfektif profilaksi, immünoglobulin replasman

tedavisi ve gerektiğinde hematopoietik hücre nakli etrafında gelişmiştir. Covid-19 pandemisi, maske, sosyal mesafe ve el hijyenine dikkat edildiğinde, RSV, influenza ve insan metapneumovirüs gibi zarfı virüslerinin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının azalmasında ne kadar etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (N-60) (107). Özellikle enfeksiyonların ve diğer komorbiditelerin, güçlü antimikrobiyal ajanların ve spesifik terapötik alternatiflerin geliştirilmesi sonucu, belirli PİY'lere sahip hastaların hayatta kalma oranları ve yaşam kaliteleri son yıllarda önemli ölçüde iyileşmiştir. PİY hastalarının değerlendirilme sıklığına ilişkin karar, PİY tipi, klinik koşullar ve yaş dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Şu anda akciğer tutulumu olan hastaların takibi konusunda uluslararası kabul görmüş bir fikir birliği yoktur, ancak hastaların tam bir klinik öykü, fizik muayene ve tam kan sayımı, laktat dehidrogenaz (LDH), Ig'ler ve biyokimya gibi immünolojik çalışmalar ile en az 6-12 ayda değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir (108). Gama globülin replasman tedavisi durumun-

da, en azından doz ayarlaması sırasında IgG değerleri daha sık ölçülmelidir. Her yıl yıllık akciğer fonksiyon testleri önerilir. Akciğer hastalığı yoksa her dört-altı ayda bir spirometri yapılmalıdır. Hasta balgam çıkarıyorsa ve alevlenme varsa her ziyarette balgam kültürü yapılmalıdır. Hastada pulmoner tutulum varsa iki-üç yılda bir, aksi halde beş yılda bir YRBT önerilir. Radyosensitif immün yetmezlik durumunda radyasyon en aza indirilmelidir. Ekstrapulmoner testler hastanın semptom veya bulgularına göre yapılmalıdır (6).

GELECEKTEKİ YÖNLENDİRMELER

Primer antikor eksiklikleri olan hastalarda akciğer hasarını hafifletmek için acilen yeni önleyici ve terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Solunum yolu enfeksiyonları için tarama ve bronşektazi gibi komplikasyonlarının izlenmesi önemlidir. PİYB'da noninvaziv SFT ve TBT tarama izlemesinin kullanılması devam etmektedir, ancak diskeratoz congenita gibi radyasyona duyarlı genetik mutasyonları olan hastalarda, yeni MRI yaklaşımlarının kullanılması gibi yenilikçi görüntüleme yaklaşımlarına da ihtiyaç vardır (109). Genetik tanı, (ekzom veya tüm genom sekanslaması ile yeni doğanlarda tarama), muhtemelen enfeksiyonların gelişiminden önce PİY'nin tanımlanmasını sağlayacaktır (110,111). Covid-19 pandemi sırasında tedavide kullanılan virüs spesifik T hücrelerine olan ilgi, yeni tedavilerin gelişimini artırabilir. Nontüberküloz mikobakteri, solunum virüsleri ve mantarlara karşı yönlendirilen patojene özgü T hücreleri olan biyo-bankalar, uygun Hematopoetik hücre nakli (HHN) imkânı olmayan hastalar için dönüştürücü olacak ve/veya HHN'den önce enfeksiyonları ortadan kaldıracaktır. Nükleik asidi hematopoietik ve hematopoietik olmayan hedeflere iletmek için gelişen teknoloji, lipid nanopartiküller tarafından mRNA iletiminin başarısı ve adenovirüs bazlı vektörler tarafından DNA iletimi sayesinde artık çok yakındır (41).

Son birkaç yılda, kronik bakteriyel enfeksiyona yakınlığı kontrol eden bağışıklık mekanizmalarının araştırılması, bağışıklık sistemini bilgilendiren ve kalibre eden önemli bir faktör olarak akciğer mikrobiyotasına giderek daha fazla odaklanmıştır. Blaser ve Falkow tarafından "yok olan mikrobiyota hipotezi", değişen hijyen, insan makroekolojisi ve klinik pratiğin bir sonucu olarak artan inflamatuvar hastalık yükü oluşturduğuna dair bir açıklama sunar (112). Akciğer, farklı patojenlerin sadece birbirleriyle değil aynı zamanda kommensal mikrobiyota ile de hayatta kalmak için rekabet ettiği karmaşık bir mikrobiyal

ekosistemdir (113). YDİYB olan hastalarda, inflamatuvar komplikasyonlar, bireysel bakteri çeşitliliğinde azalma ve disbiyoz (yani, normal bakteriyel ekolojide sağlıklı bir dengesizlik) ve bağırsakta yüksek immün hücre aktivasyon belirteçleri ile ilişkilidir (114). Akciğer mikrobiyomun aktif modifikasyonu patojenler için ekolojik nişleri azaltabilir ve yalnızca kısmen işlev gören bir bağışıklık sistemi ile bile konak savunması üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabilir. Bağırsakta kullanılan yaklaşıma benzer şekilde probiyotikler kullanılarak hava yolu mukozasının mikrobiyotasının değiştirilmesi (veya eski haline getirilmesi) uygun bir immünolojik dengenin korunmasına yardımcı olabilir (32).

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN SPESİFİK TİPLERİNDE AKCİĞER HASTALIKLARI

Primer immün yetmezliklerde tüm yaş kategorileri arasında solunum semptomları sıklığı ve dikkati çeken önemli bir özelliktir, ancak çoğu zaman PIY'den şüphelenilmez. İmmün yetmezlikli hastaların erken tanısı ve tedavisi hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerine etkili en önemli faktörlerden biri olduğu için "Uyarı Semptomları" ile başvuran hastaların erken tanımlanması ve araştırılması çok değerlidir. Erişkinlerde PIY için "Uyarı Semptomları" şunlardır (115):

1. Yılda ≥ 4 kez antibiyotikle tedavi edilen enfeksiyon öyküsü (otit, bronşit, sinüzit ve pnömoni),
2. Tekrarlayan enfeksiyonlar veya uzun dönem antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonlar,
3. ≥ 2 ciddi bakteriyel enfeksiyon (osteomyelit, menenjit, septisemi ve selülit),
4. Son 3 yılda ≥ 2 pnömoni,
5. Olağandışı konumlarda atipik bakterilerle gelişen enfeksiyonlar,
6. Ailede PIY öyküsü olması.

Primer immün yetmezlik hastalıklarının spesifik tiplerinin sebep olduğu pulmoner komplikasyonlarının kısa bir özeti bu bölümde verilecektir (Tablo 3).

A. PRİMER ANTİKOR EKSİKLİKLERİ (PAE)/ HUMORAL İMMÜN YETMEZLİKLER

Primer immün yetmezliklerin (PIY) en yaygın formu olup, bozulmuş antikor üretimi veya fonksiyonu ile seyreden bir grup bozukluktan oluşur. PAE'ler PIY'lerin yarısından fazlasını oluşturmasına rağmen çoğunun genetik temeli tanımlanmamıştır. Yeterince tanınmayan hastalıklar olmaları nedeniyle hastaların tanı almadaki gecikmeleri sıklığıdır. Gecikmiş teşhis

Tablo 3. Primer immün yetmezlik hastalıklarının enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz pulmoner komplikasyonları (7).

| Primer İmmün Yetmezlikler | Pulmoner Enfeksiyonlar | Nonenfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar |
|---|--|---|
| Humoral immün yetmezlikler (Bhc/antikor bozuklukları) - PİY'lerin %50-60'ı Örnekler: • YDİY • XLA • Selektif IgA eksikliği | Kapsüllü ve atipik organizmalarla rekürren pnömoniler • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Neisseria</i> • <i>Mycoplasma</i> spp. • Enterovirüsler | • Hava yolu hastalığı - Astım (IgA eksikliğinde) - Bronşiektazi • İAH - Lenfositik interstisyel pnömonitis - OP - GLİAH (YDİY'de) • Lenfoma - NHL - Hodgkin hastalığı • Otoimmünite - İTP - AHA - RA - Sjögren - SLE - Vaskülit |
| Fagosit bozuklukları - PİY'lerin %10-15'ı Örnekler: • KGH • Lenfosit adezyon defekti • Chediak-Higashi sendromu | Bakteriyal ve fungal organizmalarla rekürren pulmoner enfeksiyonlar; özellikle nekrotizan pnömoni, akciğer absesi ve ampiyem • <i>S. aureus</i> • <i>Klebsiella</i> • <i>Burkholderia cepacia</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Aspergillus</i> spp. • <i>Nocardia</i> | • Otoimmünite - Antifosfolipid sendromu • İAH (KGH) |
| Hüresel İmmün Yetmezlikler - PİY'lerin %5-10'u Örnekler: • Wiskott-Aldrich sendromu • Di George sendromu • X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom | Rekürren pulmoner enfeksiyonlar • <i>Pseudomonas</i> • <i>Haemophilus</i> • <i>Pneumococcus</i> • <i>Pneumocystis jiroveci</i> • <i>Aspergillus</i> spp. • <i>Candida</i> spp. • CMV • EBV • Herpes virüs • <i>Varicella</i> • <i>Mycobacteria</i> | • Hava yolu hastalığı - Bronşiektazi - Bronşiyolitis obliterans • Lenfoma |
| Kombine humoral + hüresel Yetmezlikler - PİY'lerin ~%20'si Örnekler: • AKİY • AT | Fırsatçı enfeksiyonlar, erken yaşlarda • CMV • Mukokutanöz kandidiazis • <i>P. jiroveci</i> • Mycobakteri • İnvaziv fungal (örneğin; <i>Aspergillus</i>) | • İAH (AT'de) • Lenfoma, lçsemi (AT'de) |
| Kompleman Yetmezlikleri - PİY'lerin ~%2'si | Solunum yolu enfeksiyonlarında artmış risk, özellikle kapsüllü organizmalar • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Neisseria meningitidis</i> | • Otoimmünite - SLE - Vaskülit |

ise ciddi akut enfeksiyon riskinden yetersiz kontrol edilen kronik enfeksiyon sekellerine kadar önemli sonuçlara sebep olur.

Ancak bu hastalarda İAH, enfeksiyonlar, yapısal değişiklikler, maligniteler ve diğer pulmoner komplikasyonlar, IgG replasman tedavisi, antibiyotik profilaksisi veya her ikisi ile birlikte yapılan geleneksel tedavilere rağmen gelişebilir. Yani bu hastalarda İAH ve diğer pulmoner komplikasyonlar sadece yetersiz tedavi edilmiş antikor eksikliğinin veya enfeksiyonun bir sonucu olmayıp bu hastalığın doğasında bulunan immün fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olabilir (116).

PAE'de ortaya çıkabilecek akciğer komplikasyonlarının anlaşılmasına yardımcı olmak için farklı PAE etyolojilerinin kısaca gözden geçirilmesi faydalı olacaktır.

1. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY)

Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY), bozulmuş B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünglobulin sentezinde yetersizlik ile karakterize bir durum olup çeşitli genetik defektlerden oluşan hipogamaglobulinemi sendromlarının bir bütünüdür. Erişkinlerde rastlanan en sık primer immün yetersizlik tablosudur. Tanımdaki "değişken" ifadesi, rekürren enfeksiyonlar, kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal sistem (GIS) bozuklukları ve lenfoma gibi hastalıklarla birlikte olması sebebiyle ortaya çıkan heterojen görünümü simgelemektedir (117). YDİY tanısı:

1. Serum IgG konsantrasyonunda belirgin düşüklük ve IgA ve/veya IgM konsantrasyonunda düşüklük,
2. Azalmış antijene özgü antikor yanıtı olması nedeniyle aşılarla zayıf yanıt veya yanıtızlık,
3. Tanımlanmış başka bir immün yetersizlik durumu olmaması bulguları ile konulur (116).

YDİY bir dışlama tanısı olup, kliniğinde tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına (sinüzit, bronşit, pnömoni vb.) ek olarak artmış İAH riski, malignite riski (özellikle B hücreli lenfoma), GIS/karaciğer hastalıkları, çeşitli organlarda granüloamatöz hastalıklar, otoimmün hastalık riski mevcuttur (53). YDİY hastalığının klinik görünümünün çeşitlilik göstermesi ve hastaların farklı uzmanlık alanları tarafından değerlendirilmeleri sebebi ile tanı genel olarak geç konulmaktadır.

a. Kronik hava yolu hastalığı: En sık bronşektazi görülür. Hastaların %20'sinde izlenir (118). Eşlik eden astımları da olabilir, ancak bronşektazi alevlen-

mesini astımdan ayırmak zordur, akılda bulundurulmalıdır (119).

b. İnterstisyel hastalıklar: Yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların %15-30'u diffüz parankimal akciğer hastalıklarından çeşitli formlarına sahip olabilir (örneğin; MALT lenfomaları, granüloamatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalıkları (GLILD), veya organize pnömoni) (119). İAH rutin akciğer grafisinde gözden kaçabileceğinden, YDİY hastalarının ilk değerlendirilmesinde YRBT endikedir. YRBT'de yaygın parankimal hastalık mevcutsa, altta yatan tanıyı belirlemek için cerrahi akciğer biyopsisi gerekli olabilir. YDİY hastalar arasında akciğeri, plevrayı veya mediastinal lenf nodlarının tutan birkaç MALT lenfoması vakası bildirilmiştir (120). YRBT paternleri diffüz retiküler, nodüler ve konsolide opasitelerden oluşur. Tanı etkilenen dokunun biyopsisini gerektirir.

c. Granüloamatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalıkları (GLİAH): YDİY'li hastalarda yaygın parankimal akciğer hastalığının en sık nedenidir. YDİY'li hastaların %20-30'da gelişir (121). 2017'de yayınlanan İngiliz konsensus raporunda GLİAH "YDİH'lı hastalarda ortaya çıkan, lenfositik infiltrasyon ve/veya akciğer granülomu ile ilişkili, diğer koşulların dikkate alındığı ve dışlandığı ayrı bir klinikoradyo-patolojik interstisyel akciğer hastalığı" olarak tanımlanmıştır (67). Bu tanım, GLİAH olan hastaların sıklıkla splenomegali ve yaygın lenfadenopatiye sahip multisistem granüloamatöz, lenfoproliferatif bir bozukluğun pulmoner belirtisi olarak gözlemlenmesini özetlemektedir.

Tipik olarak 20 ila 50 yaşları arasındaki, özellikle LRBA veya CTLA-4 eksikliği olan hastalarda izlenir. Kadınlar erkeklere göre daha sık etkilenir ve yaklaşık %70'inin geçmişte immünsitopeni öyküsü mevcuttur (121). GLİAH'ın etyolojisi bilinmemektedir. YDİY'li ve GLİAH'lı hastalar otoimmün hastalık ve malignite, özellikle non-Hogkin lenfoma, açısından artmış risk altında görünmektedir (121). YDİY'li hastalarda GLİAH varlığı önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

GLİAH'lı hastalar sıklıkla asemptomatiktir, bu nedenle de YDİY'li tüm hastalarda başlangıçta tarama HRCT'si çekilmelidir. HRCT bulgusu olarak, hiler ve/veya mediastinal lenfadenopati ile birlikte buzlu cam ve solid nodüler opasiteler izlenir. Mikronodüller ve makronodüler hastalık yaygın olarak görülür ve bu anormallikler ağır olarak akciğerin alt bölgelerinde bulunur (67). Ancak 2017'deki konsensus raporunda uzmanlar, biyopsi ihtiyacını ortadan

kaldırarak yeterlilikte bir radyolojik bulgu kombinasyonunun olmadığına karar verdiler (67). Başlangıç tarama HRCT'sinde İAH bulgusu olmayan hastalarda ya efor sırasında oluşan dispne, yeni ya da artmış öksürük, belirgin yorgunluk veya gece terlemesi gibi semptomların ortaya çıkması ya da yıllık SFT'de (spirometri, akciğer volümleri, diffüzyon testi) düşüş olması halinde; ya da dört-beş yılda bir HRCT kontrolü yapılır (67). Splenomegali ve diffüz adenopati GLİAH'ın öne çıkan özellikleridir. Karaciğer hastalıkları (örneğin; nodüler rejeneratif hiperplazi) GLİAH'lı hastaların ortalama %20'sinde bulunur. Enteropati gelişebilir ve sıklıkla otoimmün sitopeni öyküsü vardır (122).

Değerlendirme için solunum fonksiyon testi ve enfeksiyonları dışlayabilmek için bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılması önerilir. Bu hastalarda sıklıkla splenomegali ve diffüz lenfadenopati olduğu için ve de lenfoma gelişimi için artmış risk bulunduğu için daha önce yapılmadıysa Abdominal BT ile değerlendirme endikasyonu vardır. Granülomlar dalakta, lenf nodlarında, karaciğer, kemik iliği, gastrointestinal sistem, cilt ve diğer organlarda bulunabilir. Bu hastalarda yıllık dalak büyüklüğünün ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilir (122).

Kesin tanı cerrahi akciğer biyopsisi (tercihan VATS) ile konur. Genellikle semptomları olan (örneğin; nefes darlığı, egzersiz toleransında azalma, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), FVC veya DLCO'da %10 veya üzerinde düşüş veya YRBT'de progresyon saptanan hastalarda doku tanısı gereklidir. Histopatolojisinde lenfositik İAH ve/veya non-nekrotize granülomlar ve peribronşiyolar lenfositik inflamasyon ile karakterizedir (121). Organize pnömoni de öne çıkan bir başka bulgudur, ki bu saydığımız dört bulgudan üçünün bulunması GLİAH tanısını yüksek oranda destekler. Yetersiz doku örnekleme ya kriptojenik organize pnömoni gibi hatalı bir tanıya ya da lenfoma gibi bir

tanının atlanmasına sebep olabilir. Mümkünse genetik tanı yöntemleri ile de değerlendirme yapılmalıdır.

Ayrırcı tanıda; sarkoidoz (Tablo 4), romatizmal hastalığı komplike eden İAH'ları (örneğin; Sjögren sendromu, romatoid artrit), hipersensitivite pnömonileri, organize pnömoni, lenfolar, *Mycobacterium* ve mantar gibi granümatöz enfeksiyonlar akla gelmelidir (116).

Tedavide YDİY ve GLİAH'lı tüm hastalar immünglobulin ile tedavi edilmelidir. Ancak GLİAH hastaları genellikle tek başına immünglobulin replasman tedavisine yanıt vermezler. Normalize IgG düzeylerine rağmen progresif solunum semptomları olan, solunum fonksiyonları bozulan (örneğin; FVC veya DLCO'da \geq %10 düşüş), veya YRBT'de progresyon izlenen hastalar ilave tedaviye ihtiyaç duyarlar. En iyi GLİAH tedavisi için elimizde kesin tanımlı standart bir tedavi rejimi yoktur. Geleneksel olarak oral kortikosteroidler başlangıç tedavisinde tercih edilen ajanlar olsalar da çoğu hasta bu tedaviye yanıtızsızdır (67). Giderek artan sayıda veri rituximab ve bir anti-metabolitin en etkili başlangıç tedavisi olabileceğini önermektedir (121).

i. Glukorkortikosteroidler: Hastalar genellikle başlangıç tedavisi olarak oral kortikosteroid ile tedavi edilir. Tedavi dozu genellikle günlük 10 mg ila 2 mg/kg arasında değişmektedir, ancak çoğu hasta 40 mg/gün doza ihtiyaç duymaktadır. Pulmoner hastalık başlangıç tedavisine yanıt verse de doz azaltıldığında genellikle relaps olur ve yan etkiler siktir (67).

ii. Rituximab ± Azatioprin/Mycofenolat: Rituximab (375 mg/m²) ilk dört hafta haftada bir, daha sonra 3-4 kür altı ayda bir olacak şekilde bir uygulanabilir. Rituximab tedavisine azatioprin (1-2 mg/kg/gün) veya mycofenolat mofetil (250-1000 mg/günde iki kez) içeren bir antimetabolit tedavi ortalama 16 ay boyunca eklenebilir. Azatioprin veya mycofenolat mofetil ile önemli lökopeni veya CD4 sayısı < 200/mm³ olursa tedaviye düzeyler yükselene kadar ara

Tablo 4. Sarkoidoz ile GLİAH arasındaki farklar (116).

| Bulgu | GLİAH | Sarkoidoz |
|-------------------|---|------------------------------------|
| Akciğer zonu | Alt | Üst |
| Karakteristikleri | Mikronodüler ve makronodüler hastalık | Mikronodüler hastalık |
| Adenopati | Diffüz | Hiler |
| Bronşektazi | Sık | Nadir |
| Plazma hücreleri | Yok | Var |
| Komorbiditeler | Hipogamaglobulinemi Otoimmünsitopeni Splenomegali | Normal düzeylerde immünglobülinler |

verilir. Bir retrospektif çalışmada 12 yıl boyunca 39 YDİY ve GLİAH hastasına bu tedavi uygulandığında hem YRBT skorlarında hem de solunum fonksiyon testinde düzelme olup nüksüz sağkalım 5,4 yıl veya daha uzun sürelerde %57 olarak saptanmıştır. Remisyondaki hastalara yıllık YRBT ve solunum fonksiyon testi (spirometri, akciğer volümleri, ve diffüzyon kapasitesi) monitörize edilir (121).

iii. Diğer immünsüpresif rejimler: Az sayıda hasta TNF antagonistleri, mycofenolat mofetil, siklosporin ve sirolimus ile tedavi edilmiştir (67).

2. X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton hastalığı, XLA)

X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA), Bruton'un tirozin kinazındaki (Btk) mutasyona bağlı olarak B hücrelerinin kusurlu gelişimine sebep olan ve ağır antikor eksikliklerine neden olan hümorale immün yetmezliktir. İmmünooglobulinler (veya antikorlar) olmadan, XLA hastaları özellikle kapsüllü ekstraselüler bakteriler (örneğin; *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*), *Mycoplasma* türleri ve daha az sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas* kaynaklı rekürren invaziv enfeksiyonlara karşı savunmasızlardır (123).

İmmünglobulin tedavisi XLA'lı hastalarda pulmoner enfeksiyon sıklığını azaltıp sağkalım beklentisini arttırmıştır. Ancak hala ağır bronşektazi ve kor pulmonale morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. XLA'nın erken tanı ve tedavisi bronşektazinin önlenmesi ve ilerlemesinde önemlidir, ancak yüksek doz IgG replasman tedavisine rağmen bronşektazi gelişebilir (123). XLA'da bronşektazi genellikle orta ve alt loblarla sınırlıdır, üst lobda görülmesi nadirdir (124). Bu hastaların ilk değerlendirmesinde bronşektazi varlığı/yaygınlığını ve akciğerlerin fonksiyonel durumunu saptamak için HRCT ve solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. XLA'da, YDİY'den farklı olarak İAH ve lenfoma insidansı artmamıştır (125).

B. Kombin İmmün Yetmezlikler

Kombine immün yetmezliklerin en karakteristik pulmoner belirtisi viral ve fırsatçı patojenlerle olan enfeksiyonlardır. İAH ve lenfoma da gelişir

1. Ağır kombin immün yetmezlikleri (AKİY): Hümorale ve hücresele immünitede yetmezlik, ağır lenfopeni ve T ile B lenfosit fonksiyonlarında yetmezlikle karakterize bir grup heterojen hastalığı temsil eder. Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır formunu oluşturur. Süt çocukluğu döneminde özellikle akciğer ve karaciğerde ciddi zararlanmalara yol açan, fırsatçı enfeksiyonların araya girmesi ile mortalite ve

morbitenin arttığı bir hastalık grubudur. Bu hastalar özellikle tekrarlayan, sitomegalovirus, adenovirüs, *P. jirovecii* ve kandida enfeksiyonları nedeniyle yaşamalarının ilk yılında kaybedilmektedirler (126). O yüzden de erken tanı önemlidir. Pulmoner tutulum genellikle fırsatçı enfeksiyonlar ve İAH olarak izlenir. Kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile başarıyla tedavi edilebilen primer immün yetmezliktir. Önemli olan erken tanı ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon gelişmeden hastayı KİT'e sevk edebilmektir.

2. Ataksi telenjektazi (AT): Ataksi telenjektazi, serebellar ataksi, oküler apraksi, kütanöz ve/veya konjunktival telenjektazi, immün yetmezlik ve artmış kanser riski ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçiş gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. Ataksi telenjektazinin defektif geni (ATM geni) nedeniyle DNA tamirinde bozulma vardır. Hümorale ve hücresele immünitedeki bozukluklar değişik derecelerde etkilenmekte olup, en sık IgA eksikliği görülmektedir. IgE eksikliği de benzer sıklıkta izlenirken daha düşük oranda IgG eksikliği ve özellikle IgG2 eksikliği görülmektedir. Ağır bakteriyel, viral ve fırsatçı enfeksiyonlar nadir görülür. İmmünolojik yetersizlik kendini sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar (örneğin; *Pseudomonas*, *Haemophilus* ve *Pneumococcus*) ile gösterir (127). Ayrıca, hastaların %71'ine pnömokok aşısı cevapsızlığı da eşlik etmektedir. Ataksi telenjektazili hastalarda lenfoma ve lösemi gibi malignitelerin görülme sıklığı da artmıştır.

Ataksi telenjektazili hastalar, önemli morbidite ve mortaliteye neden olan pulmoner hastalık türlerinden muzdariptir. En sık görülen bozukluklar tekrarlayan enfeksiyonlar ve bronşektazilerle birlikte broşiyolit obliterans ve İAH'dır (128). AT ilişkili İAH antibiyotiklere, oksijen tedavisine veya tamamlayıcı immünglobuline rağmen sıklıkla ilerleyicidir.

3. Hiperimmünglobülin M sendromu (HIGM): CD40/CD40 ligant (CD40L) defekti, çoğu hiperimmünglobülin M sendromununun sebebidir, T hücre disfonksiyonu ile birlikte hipogamaglobulinemi ve IgM'de değişken yükseklik izlenir. Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, lenfoid hiperplazi, nötropeni ve kronik ishal ile birlikte normal veya yüksek serum IgM düzeyi, belirgin olarak düşük serum IgA, IgG, IgE düzeyleri ile karakterize heterojen bir grup immün yetmezliği tanımlamaktadır.

HIGM sendromu olan hastalar bakteriler, virüsler ve mantarlar dahil olmak üzere çok çeşitli patojenlerin neden olduğu pulmoner enfeksiyonlara yatkındır. Fır-

satıcı enfeksiyonlar (örneğin; *P. jirovecii* ve CMV) yaygındır ve tedavi edilmeyen bireylerde sıklıkla ölümlerle sonuçlanır. CD40L defekti olan hastalar pulmoner alveolar proteinozise yatkındır. HIGM sendromunda otoimmünite ve malignite artmıştır (129,130).

4. Aktif fosfatidinositol 3-kinaz (PI3K)-delta sendromu: Fosfatidinositol 3-kinaz (PI3K)-deltayı aktive edici mutasyonuna bağlı gelişen kombine immün yetmezliktir. Artmış sinopulmoner enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, CMV ve Epstein-Barr virüsü viremisi izlenir. Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlara bağlı bronşektazi birçok kişide görülür. Laboratuvar özellikleri arasında lenfopeni, yüksek IgM ve spesifik antikor üretiminde bozulma yer alabilir (131).

C. Diğer İmmün Yetmezlikler

1. Kronik granümatöz hastalık (KGH): Kronik granümatöz hastalık (KGH), nötrofilik granülositler ve monositlerdeki nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişen fagosit fonksiyonundaki defektlere seyreden heterojen, kalıtsal primer bir immün yetmezliktir. Tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ve artmış enflamatuvar yanıtla bağlı granülom oluşumu ile karakterizedir. NADPH oksidaz sistemindeki beş farklı gen yapısındaki mutasyona bağlı gelişir. Genel olarak en sık görülen klinik bulgular; ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, granümatöz hastalıklar, enflamasyon ve kilo alamama şeklinde görülmektedir.

Pnömoni gibi pulmoner enfeksiyonlar, akciğer abseleri ve ampiyem başlıca pulmoner bulgularıdır. Mediastinal ve hiler adenopati de sıktır. En sık izlenen patojen *Aspergillus*'tur. En sık ölüm nedeni *Aspergillus*'a bağlı pnömoni veya sepsistir. *S. aureus*, *Nocardia* ve *Burkholderia*'da diğer sık izlenen organizmalardır. KGH hastalar *M. tuberculosis* ve nontüberküloz mycobakteri enfeksiyonlarına da yatkınlık gösterirler (132). KGH'li hastalarda olası geniş enfektif ajan yelpazesi olması nedeniyle tedaviye başlamadan önce sebep olan organizmanın tanımlanması tedavi başarısı adına önemlidir. Tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak bronşektazi, obliteratif bronşiolit ve kronik fibröz gibi kronik solunum yolu hastalıkları sık görülmektedir (133).

Enfeksiyon hastalıkları dışında KGH'li olguların diğer karakteristik özellikleri granülom ve enflamasyon oluşturmalarıdır. Proinflamatuvar mediatörlerdeki artış ya da anti-inflamatuvar mediatörlerdeki

azalmaya bağlı olarak inflamatuvar komplikasyonlar ve otoimmün hastalıklar sıklıkla görülmektedir. Çok çekirdekli büyük hücrelerden oluşmuş kazeöz olmayan granülomlar özellikle beyin, akciğer, karaciğer, dalak ve gastrointestinal ve genitouriner sistemlerde oluşmaktadır. Birçok granülomda patojen tespit edilmemekte, bunlara "otoimmün granülom" denilmekte ve steroid tedavisine hızlı bir şekilde iyi yanıt alınmaktadır (133). Kronik granümatöz hastalığı olan olgularda akciğerlerde de bilgisayarlı tomografide retiküler veya buzlu cam dansiteleri, tomurcuklanmış ağaç manzarası ile seyreden patojenin gösterilemediği inflamatuvar lezyonlar, hiler ve/veya mediastinal lenfadenopatiler, bronşektazi görülmekte ve bazı olgularda hipoksi ve solunum sıkıntısına yol açabilmektedir (134).

2. Hiperimmünglobulin E Sendromu (HES): Hiperimmünglobulin E Sendromu, serum immünglobulin E seviyesi yüksekliği ve buna eşlik eden yineleyen cilt abseleri ve akciğer enfeksiyonları, atopik dermatite benzeyen kronik egzema, yineleyen piyojenik enfeksiyonlara yatkınlık, pnömatosel, iskelet ve diş anormallikleri ile karakterize nötrofil kemotaksis bozukluğu ve değişken T hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir immün yetmezlik hastalığıdır (135). Ayrıca, hastaların bazılarında mukokütanöz kandida enfeksiyonu, molloskum kontagiozum, herpes zoster, herpes simpleks gibi ağır, yineleyici mantar ve virüs enfeksiyonları gösterilmiştir. Hastalığın sporadik olarak görülen otozomal dominant ve resesif formları tanımlanmış olup, bunlarda klinik bulgular ve komplikasyonlar farklılıklar gösterebilmektedir. Pnömoni HES'in tüm formlarında sıktır ve genellikle *S. aureus*, *S. pneumoniae* veya *H. influenza* kaynaklıdır. Pnömatoseller genellikle *S. aureus* pnömonisine bağlı gelişir ve genellikle spontan geriler. Pnömatosel süperenfeksiyonu, genellikle *Pseudomonas* ve *Aspergillus* ile olur, otozomal dominant HES'in en sık mortalite sebebidir (136). HES'de maligniteye (örneğin; lenfoma) yatkınlık vardır (137).

SONUÇ

Solunum sistemi, PİY'deki klinik belirtilerin en sık görüldüğü yer olması sebebi ile bu bozuklukların doğal seyri ve patogenezinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Erken teşhis, müdahalelerin son organ hasarını önlemesine veya yavaşlatmasına izin verebilir. Gelişen enfeksiyonları ve komplikasyonları önlemek ve yükünü hafifletmek için yeni tedavi ve yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 38-59.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, 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.
3. Rezaei N, Bonilla F. A, de Vries E, et al. Introduction on primary immunodeficiency diseases. In N. Rezaei, A. Aghamohammadi, & L. D. Notarangelo (Eds.), *Primary immunodeficiency diseases: Definition, diagnosis, and management*. Springer 2017; 1-81.
4. Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 651-660.
5. van de Ven AA, de Jong PA, Hoytema van Konijnenburg DP, et al. Airway and interstitial lung disease are distinct entities in paediatric common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2011; 165: 235-242.
6. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost MH, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 231-224.
7. Nonas S. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35: 753-766.
8. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, et al. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 147-155.
9. Membri-la-Mondragon J, Staines-Boone AT, Sanchez-Sanchez LM, Ruiz-Pedraza MD. [Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency]. *Gac Med Mex* 2015; 151: 157-163.
10. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1238: 7-14.
11. Bierry G, Boileau J, Barnig C, et al. Thoracic manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. *Radiographics* 2009; 29: 1909-1920.
12. Touw CM, van de Ven AA, de Jong PA, et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 793-805.
13. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol* 2014; 34: 478-490.
14. Reynolds JH, McDonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. *Br J Radiol* 2010; 83: 998-1009.
15. Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 72-84.
16. McGarry T, Giosa R, Rohman M, Huang CT. Pneumatocele formation in adult pneumonia. *Chest* 1987; 92: 717-720.
17. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1099-117.
18. Pilette C, Ouadrhiri Y, Godding V, et al. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. *Eur Respir J* 2001; 18: 571-88.
19. 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.
20. Burnett D. Immunoglobulins in the lung. *Thorax* 1986; 41: 337-344.
21. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2013; 174: 203-11.
22. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2014; 34: 398-424.
23. 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.
24. Hodkinson JP. Considerations for dosing immunoglobulin in obese patients. *Clin Exp Immunol* 2017; 188: 353-362.
25. Micol R, Kayal S, Mahlaoui N, et al. Protective effect of IgM against colonization of the respiratory tract by nontypeable *Haemophilus influenzae* in patients with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 770-7.
26. Peltola V, Waris M, Kainulainen L, et al. Virus shedding after human rhinovirus infection in children, adults and patients with hypogammaglobulinaemia. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 322-327.
27. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1224-1231.
28. Al-Herz W, Essa S. Spectrum of viral infections among primary immunodeficient children: report from a national registry. *Front Immunol* 2019; 10: 1231.
29. Jouanguy E, Beziat V, Mogensen TH, et al. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol* 2020; 62: 106-122.
30. Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science* 2015; 348: 448-53.
31. Lim HK, Huang SXL, Chen J, et al. Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J Exp Med* 2019; 216: 2038-2056.
32. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, Jolles S. The Lung in Primary immunodeficiencies: New Concepts in infection and inflammation. *The Lung in Primary Immunodeficiencies* 2018; 9: 1837.
33. Li J, Vinh DC, Casanova JL, Puel A. Inborn errors of immunity underlying fungal diseases in otherwise healthy individuals. *Curr Opin Microbiol* 2017; 40: 46-57.

3. Primer İmmün Yetmezlik Bozukluğunun Pulmoner Komplikasyonları

34. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016; 127: 3154-3164.
35. Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, et al. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol* 2010; 135: 204-210.
36. Lopez-Granados E, Keenan JE, Kinney MC, et al. A novel mutation in NFKBIA/IKBA results in a degradation-resistant N-truncated protein and is associated with ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Hum Mutat* 2008; 29: 861-8.
37. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 2011; 118: 2653-2655.
38. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN- γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012; 337: 1684-1688.
39. Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25: 745-755.
40. Marciano BE, Olivier KN, Folio LR, et al. Pulmonary Manifestations of GATA2 Deficiency. *Chest* 2021; 160: 1350-9.
41. Lehman HK, Yu KOA, Towe CT, Risma KA. Respiratory Infections in Patients with Primary Immunodeficiency. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2021; 10: 683-91.
42. Blackburn MR, Kellems RE. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol* 2005; 86: 1-41.
43. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015; 35: 696-726.
44. Alkhairy OK, Perez-Becker R, Driessen GJ, et al. Novel mutations in TNFRSF7/CD27: Clinical, immunologic, and genetic characterization of human CD27 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 703-712.
45. Abolhassani H, Edwards ES, Ikinogullari A, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J Exp Med* 2017; 214: 91-106.
46. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res* 2008; 28: 1263-1269.
47. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Front Immunol* 2016; 7: 365.
48. van de Ven AAJM, van Montfrans JM, Terheggen-Lagro SWJ, et al. A CT scan score for the assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders. *Chest*. 2010; 138: 371-379.
49. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116-26.
50. Quint JK, Millett ERC, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016; 47: 186-193.
51. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: orphan disease no longer. *Respir Med* 2020; 166: 105940.
52. Verbsky J, Routes JM. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. www.uptodate.com © 2023 UpToDate .
53. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, et al. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 96-104.
54. Ramzi N, Jamee M, Bakhtiyari M, et al. Bronchiectasis in common variable immunodeficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology* 2019; 1-8.
55. Sperlich JM, Grimbacher B, Soetedjo V, et al. Predictive Factors for and Complications of Bronchiectasis in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Journal of Clinical Immunology* 2022; 42: 572-581.
56. Maarschalk-Ellebrouck LJ, de Jong PA, van Montfrans JM, et al. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *J Clin Immunol* 2014; 34: 642-54.
57. Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, et al. Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 452-459.
58. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* 1995; 195: 649-654.
59. Kakoullis L, Pantzaris N-D, Platanaki C, et al. The use of IgM-enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. *J Crit Care* 2018; 47: 30-35.
60. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, et al. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 324-330.
61. Ito M, Nakagawa A, Hirabayashi N, Asai J. Bronchiolitis obliterans in ataxia-telangiectasia. *Virchows Arch* 1997; 430: 131-7.
62. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, et al. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002; 95: 655-662.
63. Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, et al. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 354-363.
64. Vidarsson G, Dekkers G, Rispen T. IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. *Front Immunol* 2014; 5: 520.
65. Verma N, Grimbacher B, Verbst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 651-660.
66. van de Ven AA, de Jong PA, Hoytema van Konijnenburg DP, et al. Airway and interstitial lung disease are distinct entities in paediatric common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2011; 165: 235-242.

67. Hurst JR, Verma N, Lowe D, et al. British Lung Foundation/ United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 938-945.
68. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, et al. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 535-542.
69. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010; 134: 97-103.
70. Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 503-509.
71. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Rezaei N, et al. Cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency: case report and review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18: 107-113.
72. Aukrust P, Lien E, Kristoffersen AK, et al. Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency-possible immunologic and clinical consequences. *Blood* 1996; 87: 674-81.
73. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstrom Q, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet.* 2012; 90: 986-1001.
74. John R. Hurst JR, Warnatz K, on behalf of the ERS eGLILD-net Clinical Research Collaboration. Interstitial lung disease in primary immunodeficiency: towards a brighter future. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000089.
75. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 415-21.
76. Tafuro F, Corradi M. An approach to interpreting restrictive spirometric pattern results in occupational settings. *Med Lav.* 2016; 107: 419-436.
77. Vizioli L, Ciccarese F, Forti P, et al. Integrated Use of Lung Ultrasound and Chest X-Ray in the Detection of Interstitial Lung Disease. *Respiration* 2017; 93: 15-22.
78. Feydy A, Sibilio J, De Kerviler E, et al. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency. *Br J Radiol* 1996; 69: 1108-1116.
79. Boursiquot JN, Gerard L, Malphettes M, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol* 2013; 33: 84-95.
80. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1277-1292.
81. Tanaka N, Kim JS, Bates CA, et al. Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: chest radiographic, and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 828-538.
82. Wislez M, Sibony M, Naccache JM, et al. Organizing pneumonia related to common variable immunodeficiency. case report and literature review. *Respiration* 2000; 67: 467-470.
83. Mukhopadhyay S. Role of histology in the diagnosis of infectious causes of granulomatous lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 189-196.
84. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 667-690.
85. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014; 345: 1623-1627.
86. Buchbinder D, Baker R, Lee YN, et al. Identification of patients with RAG mutations previously diagnosed with common variable immunodeficiency disorders. *J Clin Immunol* 2015; 35: 119-24.
87. Sood AK, Funkhouser W, Handly B, et al. Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in 22q11.2 Deletion Syndrome: a Case Report and Literature Review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18: 14.
88. Gallagher J, Adams J, Hintermeyer M, et al. X-linked Hyper IgM Syndrome Presenting as Pulmonary Alveolar Proteinosis. *J Clin Immunol* 2016; 36: 564-570.
89. Zhang FZ, Yuan JX, Qin L, Tang LF. Pulmonary Alveolar Proteinosis Due to *Pneumocystis carinii* in Type 1 Hyper-IgM Syndrome: A Case Report. *Front Pediatr* 2020; 8: 264.
90. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 2014; 123: 809-821.
91. Fels Elliott DR, Combs MP, Attili AK, Farver CF. A 30-Year-Old Immune Deficient Woman With Persistent Cough and Shortness of Breath. *Chest* 2021; 160: e343.
92. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37: 431-440.
93. Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, et al. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. Contribution of CT. *Chest* 1994; 106: 490-495.
94. Ognibene FP, Pass HI, Roth JA, et al. Role of imaging and interventional techniques in the diagnosis of respiratory disease in the immunocompromised host. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 1-20.
95. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1555-62.
96. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, et al. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1101-5.
97. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
98. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, et al. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 2009; 39: 495-501.
99. Chetta A, Aiello M, Foresi A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung

3. Primer İmmün Yetmezlik Bozukluğunun Pulmoner Komplikasyonları

- function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 170-175.
100. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: A retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 227-232.
 101. Riley DJ, Costanzo EJ. Surgical biopsy: its appropriateness in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 331-336.
 102. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1186-1205.
 103. Hernandez-Trujillo HS, Chapel H, Lo Re V 3rd, et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2012; 169: 57-69.
 104. Ballow M, Paris K, de la Morena M. Should antibiotic prophylaxis be routinely used in patients with antibody-mediated primary immunodeficiency? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 421-426.
 105. Makary CA, Behnke J, Peppers B, Ramadan HH. Outcome of immunoglobulin replacement therapy in adults with rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2022; 132: 732-736.
 106. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 1184-1195.
 107. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535.
 108. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory Research* 2018; 19: 219.
 109. Walkup LL, Myers KC, Willmerring MM, et al. Modern lung magnetic resonance imaging to screen for pulmonary complications in patients with dyskeratosis congenita. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 1340-1343.
 110. Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med* 2020; 26: 1392-1397.
 111. Hao C, Guo R, Hu X, et al. Newborn screening with targeted sequencing: a multi-center investigation and a pilot clinical study in China. *J Genet Genomics* 2022; 49: 13-19.
 112. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 887-894.
 113. Brown RL, Clarke TB. The regulation of host defences to infection by the microbiota. *Immunology* 2017; 150: 1-6.
 114. Jorgensen SF, Troseid M, Kummen M, et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 1455-1465.
 115. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr*. 2014 Jul 25;2:77.
 116. Schussler E, Beasley MB, Maglione PJ. Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov-Dec;4(6):1039-1052.
 117. Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1425-26.e3.
 118. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
 119. agoBusse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(1):1-8.
 120. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Tirgari F, Mahjoob F, Movahedi M, Gharagozlou M, Mansouri M, Kouhi A, Rezaei N, Webster D. Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(2): 343-6.
 121. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao N, Cool CD, Sosa-Lozano LA, Baruah D, Hammelev E, Busalacchi A, Rymaszewski A, Woodliff J, Chen S, Bausch-Jurken M, Routes JM. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):704-712.e17.
 122. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 Sep;5(5):370-5.
 123. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Ochs HD. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85(4):193-202.
 124. Curtin JJ, Webster AD, Farrant J, Katz D. Bronchiectasis in hypogammaglobulinaemia—a computed tomography assessment. *Clin Radiol*. 1991 Aug;44(2):82-4.
 125. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, Moazzami K, Alizadeh H, Gharagozlou M, Kalantari N, Sajedi V, Shafiei A, Parvaneh N, Mohammadpour M, Karimi N, Sadaghiani MS, Rezaei N. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Respirology*. 2010 Feb;15(2):289-95.
 126. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S182-94.
 127. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004 Apr;144(4):505-11.
 128. Bott L, Lebreton J, Thumerelle C, Cuvelier J, Deschildre A, Sardet A. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr*. 2007 Jul;96(7):1021-4.
 129. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Nov;82(6):373-84.

130. Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S62-6.
131. Condliffe AM, Chandra A. Respiratory Manifestations of the Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome. *Front Immunol*. 2018 Mar 5;9:338.
132. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Español T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, Valerius NH, Weening RS, Wolach B, Roos D, Kuijpers TW. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009;4(4):e5234.
133. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, Balow JE, Barron KS, Turner ML, Gallin JI, Malech HL. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1097-103.
134. Towbin AJ, Chaves I. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Radiol*. 2010 May;40(5):657-68
135. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *Dis Markers*. 2010;29(3-4):123-30.
136. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, Davis J, Quezado M, Anderson V, Puck JM, Holland SM. Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1234-40.
137. Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC, Anderson VL, Jaffe ES, Holland SM, Wilson WH. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: A case report and literature review. *Leuk Lymphoma*. 2004 Dec;45(12):2521-5.